T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTİ TEDAVİSİNDE İNTRAARTİKÜLER HYALÜRONİK ASİT VEYA N-ASETİLSİSTEİN ENJEKSİYONU UYGULAMALARININ SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÖZÇAMDALLI

KAYSERİ-2014

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTİ TEDAVİSİNDE İNTRAARTİKÜLER HYALÜRONİK ASİT VEYA N-ASETİLSİSTEİN ENJEKSİYONU UYGULAMALARININ SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÖZÇAMDALLI

Danışman
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Halil KAFADAR

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkı ve emekleri olan, büyük bir özveri ile bilgi ve tecrübelerini aktaran, bizlere uyumlu ve huzurlu bir çalışma ortamı sunan ve her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam, Prof. Dr. Mahmut Argün'e ve tez çalışmamım fikir, proje ve yapım aşamasında ve tezimim tamamlanmasında emeğini ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Fuat Duygulu ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim H. Kafadar'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan büyük onur ve şeref duyduğum, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde sonsuz emekleri bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Cemil Yıldırım Türk, Prof. Dr. Mahmut Mutlu, Prof. Dr. Mehmet Halıcı, Doç. Dr. Mithat Öner, Doç. Dr. Ahmet Güney ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim Karaman'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında biyokimyasal incelemeleri gerçekleştiren, değerli bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Cevat Yazıcı'ya teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve zorlukları paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Servis, poliklinik ve ameliyathanedeki yoğun tempo içinde birlikte çalıştığım; hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma katkı ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan, bana destek ve güç veren sevgili babam, annem ve kardeşlerime, uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz sabır gösteren, sevgi ve anlayışla her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Özçamdallı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. DİZ EKLEMİ KIKIRDAĞI 3
2.2. SİNOVYAL DOKU 5
2.3. OSTEOARTRİT 5
2.3.1. Risk Faktörleri 5
2.3.2. Patogenez 6
2.4. DİZ OSTEOARTRİTİ (GONARTROZ) 8
2.4.1. Klinik Belirti ve Bulgular 9
2.4.2. Laboratuvar Bulguları 9
2.4.3. Radyolojik Bulgular 9
2.4.4. Tanı Kriterleri 10
2.5. OSTEOARTRİTTE MOLEKÜLER BELİRLEYİCİLER 11
2.5.1. Nitrik Oksit, Total Oksidan Status ve Total Antioksidan Kapasite 12
2.5.2. Sitokinler 13
2.5.3. Keratan Sülfat, Kondroitin Sülfat 14
2.5.4. Matriks Metalloproteinaz 14
2.5.5. Tip II Kollajenin çapraz bağlı C-terminal Telopeptidi (CTX-II) 15
2.6. DİZ OSTEOARTRİTİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 15
2.6.1.İntraartiküler tedavi 16
2.7. HYALÜRONİK ASİT 17
2.8. N-ASETİLSİSTEİN 18

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM 21
3.1. HASTA SEÇİMİ 21
3.2. ÇALIŞMA PLANI 22
3.3. KLİNİK VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME 24
3.3.1. Vizüel Analog Skala 24
3.3.2. WOMAC OA İndeksi 24
3.4. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER 25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27
4. BULGULAR 28
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 28
4.2. HASTALARIN KLİNİK BULGULARINDAKİ DEĞİŞİMLER 29
4.3. HASTALARIN BİYOKİMYASAL BULGULARINDAKİ DEĞİŞİMLER 31
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR 44
KAYNAKLAR 45

KISALTMALAR

ACR : American Collage of Rheumatology

VKİ : Vücut kitle indeksi

C-6S : Kondroitin-6 sülfat

CAT : Katalaz

CRP : C-reaktif protein

CTX-II : Tip II kollajenin çapraz bağlı C-terminal telopeptidi

GSH : Glutatyon

GSH-Px : Glutatyon peroksidaz

HA : Hyalüronik asit

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IL-1 : İnterlökin-1

K/L : Kellgren-Lawrance

KS : Keratan sülfat

MMP : Matriks metalloproteinaz

NAC : N-asetilsistein

NO : Nitrik oksit

O_2^- : Süperoksid anyonu

OA : Osteoartrit

OMB : Osteoartrit moleküler belirleyici

ONOO- : Peroksinitrit

PGE_2 : Prostoglandin-E_2

RF : Romatoid faktör

SOR : Serbest oksijen radikalleri

SOD	: Süperoksit dismutaz
TAK	: Total antioksidan kapasite
TIMP	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör-α
TOS	: Total oksidan status
VAS	: Vizüel Analog Skala
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Universities

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. OA patogenezi 6
Tablo 2. Kellgren/Lawrance skalası 10
Tablo 3. WOMAC OA indeksi 23
Tablo 4. Hastaların demografik verileri..... 29
Tablo 5. Tedavi öncesi ve sonrası VAS skorunun gruplara göre değerlendirilmesi 29
Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası WOMAC OA indeksi parametrelerinin gruplara göre değerlendirilmesi..... 30
Tablo 7. Gruplarda serum CRP düzeyi değişimi ve iki grup arasında karşılaştırılması 31
Tablo 8. Tedavi öncesi ve sonrası sinovyal sıvı TOS, TAK, C-6S, CTX-II ve MMP-3 konsantrasyonlarının grup içerisinde karşılaştırılması 32
Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası sinovyal sıvı biyomarkır değişimlerinin iki grup arasında karşılaştırılması 34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Diz eklemi kıkırdağı histolojik yapısı 3
Şekil 2. OA'nın moleküler patogenezi 7
Şekil 3. Eklem sıvısı aspirasyonu ve eklem içi enjeksiyon uygulaması..... 23
Şekil 4. Biyokimyasal markırlar için toplanan sinovyal sıvı örnekleri 26
Şekil 5. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası WOMAC OA indeksi toplam değeri..... 31
Şekil 6. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sinovyal sıvı TOS ve MMP-3 konsantrasyonu dağılımı 33
Şekil 7. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sinovyal sıvı C-6S ve CTX-II konsantrasyonu dağılımı 33
Şekil 8. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sinovyal sıvı TAK konsantrasyonu dağılımı 34

DİZ OSTEOARTRİTİ TEDAVİSİNDE İNTRAARTİKÜLER HYALÜRONİK ASİT VEYA N-ASETİLSİSTEİN ENJEKSİYONU UYGULAMALARININ SONUÇLARI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; güçlü bir antioksidan olan N-asetilsistein (NAC)'in diz osteoartrit (OA) tedavisinde intraartiküler uygulanışının sonuçları; hastaların sinovyal sıvı biyomarkır değişimleri ve klinik sonuçlarıyla beraber, intraartiküler hyalüronik asit (HA) uygulamasıyla karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimize diz ağrısı ile başvuran, primer diz OA tanısı almış, Kellgren-Lawrence (K/L) radyolojik evrelendirmesine göre evre 2 ve evre 3 olan 20 hasta dahil edildi. Hastalar 10'ar kişilik iki grupta (HA grubu ve NAC grubu) toplandı. HA grubundaki hastalara haftada bir kez olmak üzere 3 kez 2 ml intraartiküler HA (Hylan G-F 20) yapıldı. NAC grubundaki hastalara da yine haftada bir kez olmak üzere 3 kez 3 ml (300 mg) NAC (Asist^{R} ampul) intraartiküler uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağrı ve fonksiyon değerlendirmesi, Vizüel Analog Skala (VAS) ve Western Ontario and Mcmaster Universities (WOMAC) OA indeksi ile yapıldı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve üçüncü enjeksiyondan bir hafta sonra serumda C-reaktif protein (CRP), sinovyal sıvıda ise kondroitin-6 sülfat (C-6S), matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3), tip II kollajenin çapraz bağlı C-terminal telopeptidi (CTX-II), total oksidan status (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAK) konsantrasyonları ölçüldü.

Bulgular: Grupların demografik özellikleri incelendiğinde; yaş, cinsiyet, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) ve radyolojik evre açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Uygulanan tedavi metodunun VAS ve WOMAC OA indeksi üzerine etkisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Her iki grupta tedavi öncesi serum CRP düzeylerinde hafif bir yükseklik vardı ve tedavi sonrasında hafif bir azalma gözlendi. Her iki grupta sinovyal sıvı TOS ve MMP-3 konsantrasyonları enjeksiyonlardan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmakla beraber, NAC grubunda TOS düzeylerinin daha fazla azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). NAC grubunda sinovyal sıvı C-6S ve CTX-II konsantrasyonlarında enjeksiyonlardan sonra istatistiksel olarak anlamlı azalmalar

gözlenirken ($p<0.05$), HA grubunda anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da sinovyal sıvı TAK değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Diz OA tedavisinde intraartiküler NAC uygulaması HA ile karşılaştırıldığında; serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumunu, matriks yıkımında rol oynayan MMP-3'ün ve matriks yıkımı sonrası açığa çıkan C-6S ve CTX-II'nin sinovyal sıvı konsantrasyonlarını azalttığı gözlendi. Ayrıca hastaların klinik olarak ağrı ve fonksiyonel durumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşmeler meydana getirdi. Dolayısıyla diz OA tedavisinde HA'ya alternatif bir tedavi seçeneği olarak intraartiküler NAC kullanılabilir. Ancak bunun için plasebo kontrollü daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Biyomarkır, Hyalüronik asit, N-asetilsistein, Oksidan status, Osteoartrit

THE RESULTS OF INTRA-ARTICULAR INJECTION OF HYALURONIC ACID OR N-ACETYLCYSTEINE IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the results of intra-articular injection of N-asetilsistein (NAC) in the treatment of knee osteoarthritis (OA) which is a powerfull antioxidant agent and compare its results with intra-articular injection of hyaluronic acid (HA) according to the changes of synovial fluid biomarkers and clinical outcomes of the patients.

Materials and Methods: The study group was designed with 20 patients who admitted to our clinic with knee pain, and diagnosed with primary knee OA, according to the radiological staging of Kellgren-Lawrence (K/L) grade 2 and grade 3. The patients were divided into two seperate study groups as HA and NAC. In HA study group patients who received intra-articular hyaluronic acid (Hylan GF 20) was performed 3 times in 2 ml once a week. In NAC study group patients who received intra-articular NAC (Asist^{R} ampoule) was performed 3 times in 3 ml (300 mg) once a week. The patients' pain scoring and functional evaluation was determined at the pre and posttreatment period via Visual Analog Scale (VAS) and Western Ontario and Mcmaster Universities (WOMAC) OA index respectively. Patients' pre-treatment and one week after the third injection serum level of C-reactive protein (CRP) and the chondroitin-6 sulfate (C-6S), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), type II collagen cross-linked C-terminal telopeptide (CTX-II), total oxidant status (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) concentrations at the synovial fluid were measured.

Results: According to the demographic characteristics of the study groups such as; age, gender, weight, body mass index (BMI) and radiographical stage of OA, the difference between two groups was not statistically significant ($p>0.05$). In both study groups VAS and WOMAC OA index parameters were improved, but there was not any statistical difference between two groups ($p>0.05$). In both groups, before the treatment patients had a slight elevation in serum CRP levels, and a slight decrease was observed after the treatment. TOS and MMP-3 concentrations at the synovial fluid decreased statistically significant after intra-articular injections. TOS levels decreased more in the

NAC group ($p<0.05$). Synovial fluid C-6S and CTX-II concentrations in the NAC group decreased statistically significant after the injection ($p<0.05$), but at the HA group statistically significant difference was not found. TAC values in both groups statistically significant changes were not observed after the treatment ($p>0.05$).

Conclusion: Intra-articular injection of NAC in the treatment of knee OA when compared with HA injection; it was observed that NAC significantly reduces the occurrence of reactive oxygen species (ROS) and decreases the concentrations of MMP-3, C-6S and CTX-II in the synovial fluid. And also it provided statistically significant improvements in clinical pain and functional status of patients. Consequently, NAC may be used as an alternative treatment option to HA in the treatment of knee OA. But more of placebo-controlled studies are needed.

Keywords: Biomarker, Hyaluronic acid, N-acetylcysteine, Osteoarthritis, Oxidant status

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoartrit (OA), özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize kronik dejeneratif bir hastalıktır. Eklem ağrısı, eklem hareketlerinde kısıtlanma ve sonuç itibariyle fonksiyon kaybına yol açan bu hastalık nedeniyle, her yıl çok sayıda hasta doktora başvurmakta ve çeşitli tedavi yöntemleriyle hastalık tedavi edilmeye çalışılmaktadır (1).

Diz eklemi primer olarak OA'nın en sık görüldüğü yerdir. Hastalığın patogenezinde serbest oksijen radikalleri (SOR) önemli rol oynamaktadır. Bu toksik ürünler kıkırdak matriks yıkımına, kondrosit apopitozuna ve sinovyal inflamasyona neden olur. Sonuçta eklem kıkırdağında kayıp ve sinovyal sıvı viskozitesinde azalma görülür (2,3).

OA'da hastalığın seyri esnasında kıkırdak hasarına bağlı olarak vücut sıvılarında tespit edilebilen bir takım biyokimyasal moleküller oluşur. Osteoartrit moleküler belirleyici (OMB) olarak ifade edilen ve kıkırdak döngüsünü gösteren bu moleküller; hastalığın takibinde, prognoz belirlemede ve kıkırdak koruyucu olarak geliştirilen yeni ilaçların etkinliğinin izleminde kullanılmaktadır (4,5). Bu çalışmada da güçlü bir antioksidan olan N-asetilsistein (NAC)'in diz OA tedavisinde intraartiküler uygulanışının etkinliğini izlemde bir takım OMB'ler sinovyal sıvıda ölçüldü.

Diz OA tedavisinde eklem içi enjeksiyonlar klinik olarak ağrı ve fonksiyonel durumda iyileşme sağlamak ve patolojik düzeyde progresif kıkırdak hasarını yavaşlatmak amacıyla uygulanmaktadır. Bu amaçla en sık uygulanan ilaç Hyalüronik asit (HA)' dir (6-10).

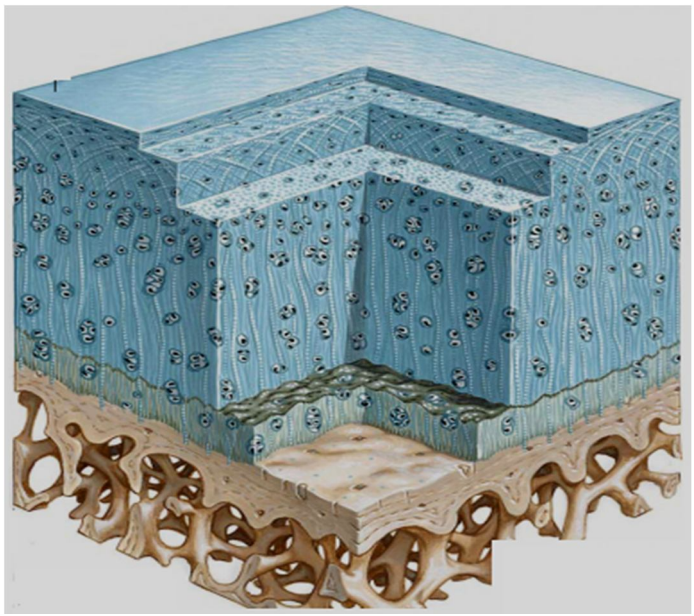
NAC güçlü bir antioksidan ve antiinflamatuvar ilaçtır. Bu özelliği ve düşük yan etki profili nedeniyle, farklı alanlarda kullanılmaktadır (11). Literatürde diz OA tedavisinde intraartiküler NAC uygulaması ile ilgili klinik bir çalışma bulunmamasına karşın, OA patogenezi ve NAC'nin moleküler mekanizması incelendiğinde, OA tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan birçok deneysel ve hücre kültürü çalışmalarında, NAC'nin SOR'yi temizleyerek kıkırdak kaybını azalttığı ve sinovyal inflamasyonu önlediği gösterilmiştir (12-16).

Sonuçta bu çalışmada; NAC'nin güçlü antioksidan etkisi ve düşük yan etki profili göz önüne alınarak, diz OA tedavisinde intraartiküler uygulanışının sonuçları; hastaların sinovyal sıvı biyomarkır değişimleriyle beraber klinik sonuçları ile değerlendirildi. Bu amaçla intraartiküler HA uygulaması ile karşılaştırılması yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZ EKLEMİ KIKIRDAĞI

Bağ doku yapısında olan eklem kıkırdağı kemiğe sıkıca yapışıktır ve kalınlığı eklemin yerine göre 1-6 mm arasında değişir. Eklem yüzlerinin birbiri üzerinde hareketinden sorumludur. Makroskopik olarak parlak mavi olan kıkırdak yaş ilerledikçe sarı ve mat bir görünüm alır. Görevi yük taşımak ve temas yüzeyi sağlamaktır. Eklem kıkırdağı sinir, damar ve lenfatik dokular içermez. Bu nedenle kendisi için gerekli olan besin maddelerini ve oksijeni difüzyon ile sinovyal sıvıdan sağlar (17) (Şekil 1).



Şekil 1. Diz eklemi kıkırdağı histolojik yapısı (17)

Eklem kıkırdağı histolojik olarak, ekstrasellüler matriks ve matriks içinde değişik durumdaki kıkırdak hücrelerinden meydana gelir. Kondrositler kıkırdak hacminin yaklaşık % 1'ini oluşturur. Kıkırdağın kalan büyük bir bölümünü ise hücre dışı matriks oluşturmaktadır (Şekil 1). Olgun kondrositler Tip II kollajen, proteoglikan ve spesifik non-kollajenöz proteinleri sentezler (1).

Kondrositler yaşam boyunca matriks makromoleküllerini yıkar ve yeniden sentezlerler. Yapım ve yıkım arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak katabolik ve anabolik etkili sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. İnterlökin-1 (IL-1), matriks makromoleküllerini yıkan metalloproteinazları indükler ve sentezi aksatır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-ß, matriks sentezini ve hücre proliferasyonunu tetikler ve katabolik etkilere karşı koyar (18).

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

Kıkırdaktaki kollajenin % 90-95'i tip II dir ve kıkırdağın tensil gücünü ve sertliğini sağlayan çapraz bantlı fibrilleri oluşturan esas komponenttir. Kollajen liflerinin arasında proteoglikanlar bulunur. Proteoglikan bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar; HA, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Proteoglikanlar kıkırdaktaki sıvı akımına karşı direnç gösterirler. Bu nedenle hidrolik permeabilite, yani kıkırdağın esnekliği dokunun su ve proteoglikan içeriğine bağlıdır (1).

OA'da, başlangıçta kıkırdakta meydana gelen değişiklikler proteoglikan ve tip II kollajenin yıkımıdır. Proteoglikanların kaybına bağlı olarak kıkırdak yumuşar, direnci azalır. Kollajen doku yıkıldığı için düzensizleşir ve vertikal yönde yırtılır. Açığa çıkan yıkım ürünleri nedeniyle non-spesifik hafif seyirli sinovit gelişebilir (2).

2.2. SİNOVYAL DOKU

Sinovya eklem içi sinovyal sıvının oluşumundan sorumlu, damardan zengin bir bağ dokudur. Sinovyal sıvı içerisinde eklem lubrikasyonunda (yağlanma) rol oynayan ve sinovyal sıvının viskozitesinden sorumlu olan yüksek molekül ağırlıklı HA bulunur.

OA'da en önemli değişiklik sinovyal sıvının viskozitesindeki azalmaya bağlı eklemde lubrikasyon etkinin azalmasıdır. Lubrikasyonun azalması da eklem kıkırdağının aşınmasına ve dejenerasyonuna neden olur (18).

2.3. OSTEOARTRİT

OA dünyada en yaygın görülen artrit formudur. OA, primer olarak geriatrik popülasyonda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarındaki kemiklerde osteofitik hipertrofi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişiklilere yol açan eklem dejenerasyonu ve eklem harabiyetine karşı gelişen bir tamir sürecidir (18).

OA'da en önemli risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve obezitedir. Bunun dışındaki diğer risk faktörleri ise; genetik faktörler, osteoporoz, geçirilmiş eklem travmaları, mesleki zorlanmalar, spor aktiviteleri, kas güçsüzlüğü ve fiziksel aktivite azlığıdır (1).

2.3.1. Risk Faktörleri

1. Yaş: Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın primer OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur. OA 25-34 yaş arasında % 0,1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran % 80'lerin üzerine çıkmaktadır (19).

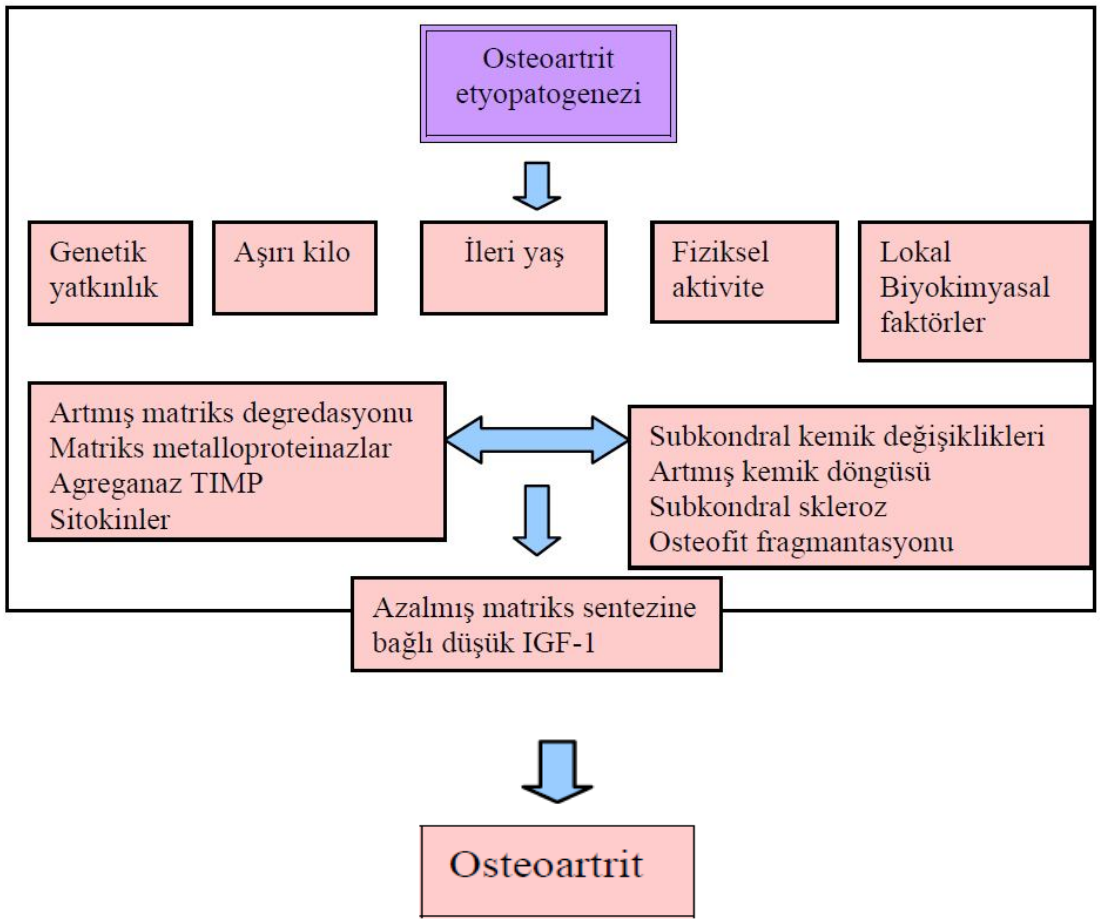
2. Cinsiyet: Kadınlarda diz OA gelişme riskinin erkeklerden 2,6 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalık kadınlarda özellikle menapoz sonrası dönemde daha ciddi seyretmektedir (20).

3. Obezite: Obezite OA için değiştirilebilir risk faktörlerinden en sık görülenidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile diz ekleminde OA görülme sıklığı arasında yakın ilişki saptanmıştır (21).

2.3.2. Patogenez

OA çeşitli biyokimyasal ve mekanik faktörlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik bir süreçtir. OA genellikle bilinmeyen bir nedenle başlar ve idiyopatik ya da primer olarak tanımlanır. Bazen de bir eklem travması, enfeksiyon, herediter ya da gelişimsel metabolik veya nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogenezde katkısı olduğu düşünülmektedir (3,18) (Tablo 1).

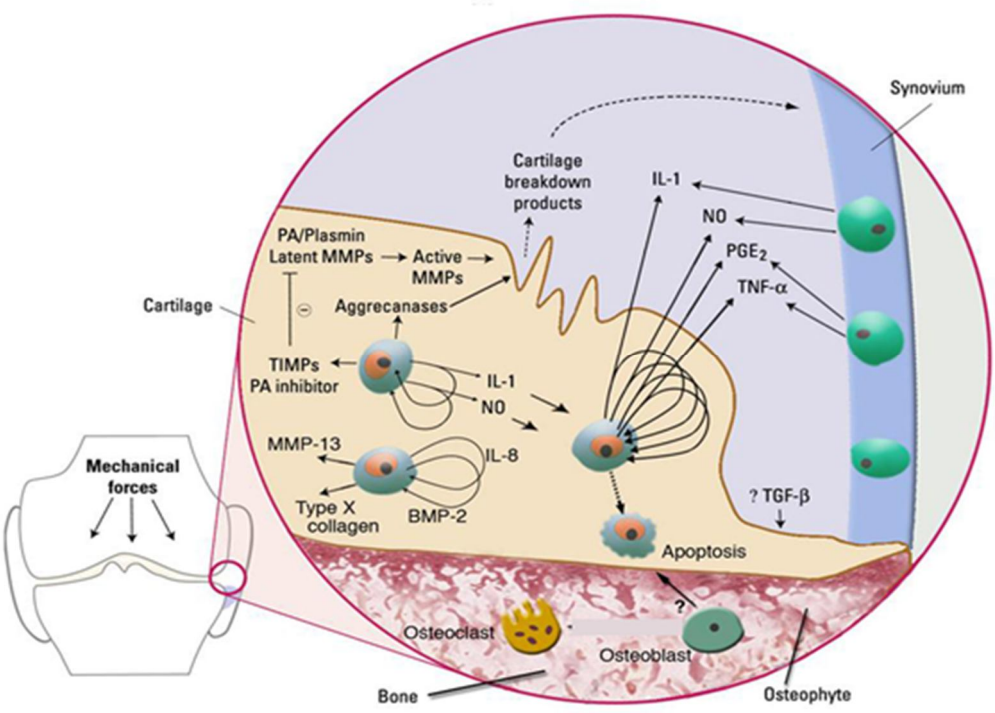
Tablo 1. OA patogenezi



OA'da ilk dönemde matriksin makromoleküler yapısı bozularak su içeriği artar. Tip II kollajen konsantrasyonu normal kalırken proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu, glukozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu azalır. Kollajen ağında minör kollajenler ile fibriller arasındaki bağların bozulmasıyla agregan moleküllerinde şişme meydana gelir.

Tüm bu olayların sonucunda geçirgenliğin artması su ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine yol açar ve matriksin sertliği azalır. Bu değişiklikler dokunun mekanik hasara uğrayabilirliğini arttırarak kıkırdağın kompresyon ve mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine yol açar (1).

İkinci aşamada kondrositler doku hasarı, osmolarite ve yük dansitesinde değişikliği fark edip hızla hücresel yanıtı uyaran mediyatörler salgılarlar. Kondrositler birtakım mekanik ve kimyasal streslere yanıt olarak nitrik oksit (NO) üretirler. NO hızla yayılır ve matriks makromoleküllerinin degradasyonuna yol açan IL-1'in salınımını indükler (2,18). Yapılan çalışmalarda OA'lı hastaların sinovyal sıvılarında IL-1, tümör nekrotizan faktör-α (TNF-α), IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin ve matriks degradasyonuna yol açan matriks metalloproteinaz (MMP) gibi proteazların kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca NO, SOR ve prostaglandin-E_2 (PGE_2)'nin de yüksek olduğu gözlenmiştir (3) (Şekil 2).



Şekil 2. OA'nın moleküler patogenezi (3)

NO; moleküler oksijen, süperoksit anyonu (O_2^-), sülfhidril ve tiol gruplarına yüksek affinite gösteren iki atomlu serbest bir radikaldir. NO, oksijen varlığında nitrit ve nitrata, diğer SOR'nin varlığında ise önce peroksinitrit ($ONOO^-$)'e sonra da hidroksil

radikallerine (OH^- ve H_2O_2) dönüşür. $ONOO^-$, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatan sitotoksik bir radikaldir. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise malondialdehid adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır. $ONOO^-$ ve SOR ile hücre dışı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır (1,22).

OA'daki kıkırdak yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan MMP'ler önemli rol oynamaktadır. OA'da bu ailenin üyesi olan 3 enzimin yüksek olduğu görülmektedir: Kollajenazlar, stromelisin ve jelatinazlar. Kollajenaz doğal kollajenin, stromelisin proteoglikanların yıkımından sorumlu iken, jelatinaz denatüre kollajenin yıkımından sorumludur. MMP'lere karşı onların aktivitesini inhibe eden doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) bulunmaktadır (Şekil 2). Normal dokuda MMP'ler ile TIMP arasında doğal bir denge vardır. Yapılan çalışmalarda bu dengenin OA'lı hastalarda TIMP aleyhine bozulduğu gösterilmiştir (3,5,23).

OA gelişiminin bu ikinci evresinde tamir yanıtı proteazların katabolik etkisine karşı koyabilir ve bazen dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir yanıtı yıllarca sürebilir; bazen hastalığın gidişini geçici de olsa durdurabilir. Dahası bazı tedavi girişimleri tamir yanıtının gelişimini sağlayabilir. Stabilizasyon veya tamir girişiminin başarısız olması sonucu hastalığın üçüncü dönemi başlar. Bu dönemde progresif bir kıkırdak kaybı, kondrositik anabolik ve proliferatif yanıtlarda azalma görülür (1).

2.4. DİZ OSTEOARTRİTİ (GONARTROZ)

Diz eklemi volüm ve eklem kıkırdak yüzeyi açısından insandaki en büyük eklemdir. Periferik eklemler arasında primer OA'nın en sık görüldüğü yerdir. Diz OA dizdeki üç komponenti de tutabilir. En sık tutulan komponent medial tibiofemoral (%75), ikinci sıklıkta tutulan patellofemoral (%50) komponenttir. Tek başına lateral tibiofemoral komponent tutulumu ise oldukça nadirdir. Lokalizasyondaki bu farklılığın sebebi, her komponentin farklı risk faktörlerine maruz kalmasıdır. Tibiofemoral komponent için şişmanlık, diz yaralanması ve menisektomi; patellofemoral komponent için posttravmatik olaylar, patella subluksasyonu ve genu valgum gibi risk faktörleri sayılabilir (1,24).

2.4.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Diz OA'nın en önemli semptomu ağrıdır. Özellikle kullanıma bağlı eklem ağrısı çok sık görülür ve istirahat ile azalır. Ağrının oluşumunda; osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktür, kapsülde distansiyon ve sinovit atakları rol oynar. Diz OA'da ağrı dışında sertlik, şişlik, krepiasyon ve fonksiyon kaybı da görülür. Hastalar merdiven inip çıkmada ve çömelmede zorluk yaşar. Yürüme mesafesi azalır ve çabuk yorulma görülür. Sinovit ve efüzyon diz OA'da diğer eklem OA'larından daha sık gözlenir (1).

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

OA için özgül tanısal bir test yoktur. Primer OA'da eritrosit sedimantasyon hızı, tam kan, idrar ve kan biyokimya tetkikleri normaldir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor klasik olarak negatiftir (25).

İnflamasyon belirleyicisi olan C-reaktif protein (CRP)'in artmış düzeyleri uzun dönemli diz OA'da radyolojik ilerleme açısından belirleyici olduğu düşünülmektedir. Erken OA etyolojisi ve progresyonunda sürekli düşük dereceli inflamasyon etkendir. CRP'nin yükselmesi hafif ve orta dereceli OA'da ilerlemeyi belirlemektedir (25).

1025 kadın üzerinde yürütülen bir çalışmada yüksek serum CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde diz OA prevalansını, diz OA'nın şiddetini arttırdığı ve bilateral diz OA'sı olan kadınlarda tek taraflı OA olanlara göre daha yüksek CRP düzeyleri görüldüğü saptanmıştır. Diz OA gelişmeyen kadınlara kıyasla diz OA gelişen kadınlarda yaklaşık 2,5 yıl öncesine göre CRP değerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu ve benzeri çalışmalarda erken diz OA'sında CRP düzeylerinin orta ölçüde arttığını ve daha yüksek düzeylerin zaman içinde ilerlemede belirleyici olduğu rapor edilmiştir (26,27).

2.4.3. Radyolojik Bulgular

Radyolojik değerlendirmeler hem hastalığın tanısı hem de şiddetinin saptanması için oldukça faydalıdır. Düz radyografiler çok hassas olmamalarına karşın OA tanısındaki en faydalı görüntüleme yöntemleridir. Diz OA'da radyografik olarak eklem aralığında

daralma, osteofitler, subkondral kemik sklerozu, subkondral kemik kistleri, kemik kollapsı, eklem içi kemiksi cisimler, deformite ve subluksasyon izlenebilir (28).

Diz OA'ya tanısal yaklaşımda direkt grafiler çoğunlukla yeterli olmakla birlikte, kemik yapıları daha iyi görüntülemek için bilgisayarlı tomografi, yumuşak dokuları net izlemek için manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri gerekli olabilir.

Diz OA'da radyolojik evreleme için sıklıkla, klinik olarak OA ile uyumu gösterilmiş olan Kellgren-Lawrance (K/L) skalası kullanılır (28) (Tablo 2).

Tablo 2. Kellgren-Lawrance skalası (28)

Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli osteofitler, normal eklem aralığı
Evre 2	Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma
Evre 3	Orta derecede çok sayıda osteofit, eklem aralığında keskin daralma, hafif skleroz
Evre 4	Büyük osteofitler, belirgin skleroz ve kistler, eklem aralığında ileri derecede daralma, kemik uçlarında kesin deformite

2.4.4. Tanı Kriterleri

Kalça, diz ve el OA için American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından geliştirilen tanı kriterleri vardır (25,29). ACR tarafından önerilen diz OA tanı kriterleri klinik, laboratuar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir ve aşağıda görüldüğü gibidir:

Klinik tanı kriterleri

1. Geçirilen ayın günlerinin çoğunda diz ağrısı olması
2. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon varlığı
3. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması
4. Yaşın 38 ya da üzerinde olması
5. Muayenede dizde kemiksel genişlemenin saptanması

Diz OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 numaralı kriterlerin sağlanması gerekir.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik tanı kriterleri

1. Geçirilen ayın günlerinin çoğunda diz ağrısı olması
2. Eklem köşelerinde osteofitler (Radyolojik)
3. OA'nın tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz veya beyaz küre < 2000/mm3' den en az ikisi)
4. Sinovyal sıvı elde edilemiyorsa yaşın 40 veya üzerinde olması
5. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması
6. Dizin aktif hareketlerinde krepitasyon varlığı

Diz OA tanısı için: 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 numaralı kriterlerin sağlanması gereklidir.

2.5. OSTEOARTRİTTE MOLEKÜLER BELİRLEYİCİLER

Kıkırdakta kondrositler yaşam boyu matriks moleküllerini yıkar ve yeniden sentezler. Normal kıkırdakta yapım ve yıkım arasında bir denge söz konusudur. OA'da, kıkırdaktaki bu denge bozulur ve yıkım yapımın önüne geçerek progresif bir kıkırdak kaybı başlar. OA'nın bu patogenezi esnasında kıkırdak kaybına bağlı olarak bir takım biyokimyasal moleküller oluşur. Osteoartrit moleküler belirleyici (OMB) olarak ifade edilen ve vücut sıvılarında (serum, idrar, sinovyal sıvı) tespit edilebilen bu moleküller şunlardır; sitokinler, proenzimler, aktif proteinazlar, proteinaz inhibitörleri ve proteinazlar tarafından açığa çıkarılan matriks fragmanlarıdır (4,5).

Bu OMB'lerin kullanımının bazı amaçları vardır. Bunlardan birisi, OA ileri evreye gelmeden gelecekte oluşacak eklem harabiyetini önleyebilmek için kıkırdak yıkımı oluşan hastaların önceden belirlenmesidir. Çünkü radyolojik olarak eklem dejenerasyonunun saptandığı ve OA tanısının konduğu dönem çoğunlukla gerçekte moleküler açıdan kıkırdak hasarının ileri dönemidir. Ayrıca bu OMB'ler erken tanının yanı sıra hastalığın aktivitesinin izlemi, hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognozun tahmini ve kıkırdak koruyucu olarak geliştirilen yeni ilaçların etkinliğinin izlemi için de kullanılmaktadır.

OA'da bu moleküllerin ölçümlerinin geçerli olabilmesi için bazı ölçütlerin göz önünde tutulması gerekir. Öncelikle ölçülen belirtecin hangi tipte patolojiyi yansıttığının bilinmesi gerekir. Çünkü doku hasarı, doku tamiri, anabolik veya katabolik süreçler ya

da hücre veya doku düzeyindeki patolojiler için farklı tipte belirteçler mevcuttur. Ölçümü yapılan biyokimyasal molekülün ve elde edilen sonucun hastalığın klinik, radyolojik bulguları ve ağrı-fonksiyon skorlaması ile uyumluluk göstermesi, hastalığın şiddetindeki en küçük değişimi ortaya koyabilmesi gereklidir. Ayrıca tedavi sonrası değişimlere de duyarlı olmalıdır (4,30).

OA patogenezi esnasında vücut sıvılarında tespit edilen hastalığın takibinde, prognoz belirlemede, tedaviye yanıtın izleminde ve moleküler düzeyde hastalık mekanizmasını tanımlamada kullanılan OMB'lerden bazıları şunlardır:

2.5.1. Nitrik Oksit, Total Oksidan Status ve Total Antioksidan Kapasite

Diz OA'da kıkırdak matriks yıkımında, SOR ana etkenlerdendir ve hastaların sinovyal sıvısında sağlıklı bireylere göre daha fazla miktarlarda bulunur. OA patogenezinin ikinci aşamasında kondrositler doku hasarı, osmolarite ve yük dansitesinde değişikliği fark edip hızla hücresel yanıtı uyaran mediyatörler salgılarlar. Kondrositler NO ve O_2^- üretir. Yapılan çeşitli çalışmalarda OA'li hastaların eklem kıkırdağında NO seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (31,32). O_2^- ve NO biyolojik sistemlerle hızlı bir reaksiyona girer, $ONOO^-$ ve hidroksil radikalleri içeren toksik türler üretir. Bu SOR (O_2^-, NO^-, $ONOO^-$, OH^-) protein, lipid ve karbonhidrat gibi makromoleküllere saldırarak onların biyolojik aktivitelerinde bozulmaya neden olur. Sonuçta bu SOR'nin etkisi ile kollajen, glikozaminoglikan (hyaluronan) ve proteoglikan yapısı bozulur; kıkırdak matriksde kayıp ve sinovyal sıvının viskozitesinde azalma meydana gelir. Ayrıca SOR kondrositlerde deoksiribonükleik asit zincir kırılmalarına yol açarak, hücre proliferasyonunu inhibe edip apopitoza neden olur (22,33,34).

Bu ortamda bulunan SOR, sinovyal sıvı total oksidan status (TOS) konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilebilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda hafif ve orta derece OA vakalarında sinovyal sıvı TOS değerleri OA şiddeti ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (6,33,35).

Hücreler, SOR'nin bu toksik etkilerini önlemek için antioksidan kapasiteye sahiptir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz ve birtakım enzimatik olmayan antioksidanlar (vitamin A,C,E gibi) bu

kapasiteyi gösterir. Bu antioksidan aktivitenin değerlendirilmesinde sinovyal sıvı total antioksidan kapasite (TAK) konsantrasyonları ölçülebilir (33,36).

OA'lı eklem sıvısında SOR arttığı için antioksidan düzeylerin normale göre azalmış olması beklenir. Bazen antioksidan enzimlerin aktiviteleri ölçülemeyecek kadar az veya hiç yoktur. Bu durum şaşırtıcı değildir. Çünkü zaten ekstraselüler sıvılarda CAT aktivitesi çok az veya hiç yokken, SOD ve GSH-Px aktivitesi oldukça azdır. Bundan dolayı sinovyal sıvılarda TAK ölçümü daha faydalı olacaktır (6). Ivanova ve arkadaşları OA'lı eklemlerden alınan sıvılarda SOD aktivitesinin çok az olduğunu ve CAT aktivitesine rastlamadıklarını belirtmişlerdir (37).

Sonuçta OA'da, OMB olan TOS değerleri sinovyal sıvıda artmakta, TAK değerleri ise azalmakta veya değişmemektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu değerlerin OA şiddeti ile uyumlu değişkenlik gösterdiği bildirilmiş ve OA tedavisi için verilen ilaçların etkinliğinin izlemi için kullanılmıştır (12,33,34,38,39).

2.5.2. Sitokinler

Metabolik olarak aktif olan kondrositler, ortamdaki sitokinlere, çeşitli farmakolojik ajanlara ve mekanik uyarılara duyarlı olup bu özellikleriyle ekstraselüler matriks yapım ve yıkımından sorumludur. OA patogenezinde kondrositler ve ektraselüler matriks döngüsü üzerinde anabolik ve katabolik etki gösteren çok sayıda sitokin bulunmaktadır. IL-1 ve TNF-α, OA patogenezi esnasında kondrosit ve sinoviositlerden sentezlenen kıkırdak üzerinde katabolik etki gösteren en önemli sitokinlerdir. Bu sitokinler OA'lı eklem kıkırdağında kondrositlerden NO üretimini artırarak ve MMP sentezini uyararak matriks yıkımına ve kondrosit kaybına neden olurlar. OA'da sitokinlerin bu katabolik etkisine karşı anabolik etki gösteren sitokinler de bulunmaktadır. Aslında büyüme faktörü olarak da ifade edilen bu sitokinlerden en önemlisi IGF-1 dir. Normal eklem kıkırdağında düşük seviyede olan IGF-1 OA'lı eklem kıkırdağında artmıştır (40).

OA'da bu sitokinlerin OMB olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda; bu sitokinlerden katabolik olanların sinovyal sıvıda ve eklem kıkırdağında arttığı, anabolik olanların ise azaldığı gösterilmiştir (40,41). Xu ve arkadaşları orta derecede ve ılımlı OA'lı hastalarda sodyum hyalurinat tedavisinin molandialdehid ve

TNF-α düzeylerini düşürdüğünü ve klinik semptomlarda belirgin bir iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmayı ise Wang ve arkadaşları yapmışlar; sonuçta IL-1, IL-8 ve TNF-α ekspresyonunda down regülasyon görülmüş (42,43).

2.5.3. Keratan Sülfat, Kondroitin Sülfat

Eklem kıkırdağında kollajen lifler arasında proteoglikanlar bulunur. Proteoglikan bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar; HA, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır.

OA'da sitokinler tarafından aktive edilen proteazlar bu proteoglikanların parçalanmasına neden olur sonuçta agregan yıkım ürünleri sinovyal sıvıya ve az miktarda da olsa seruma geçer. Bu agregan yıkım ürünlerinin miktarı, OA'nın erken evrelerinde proteoglikan kaybına bağlı olarak artmakta, ileri evrelerde ise proteoglikan yapımındaki azalmaya bağlı azalmaktadır. Çünkü OA'da başlangıçta kıkırdakta meydana gelen değişiklik proteoglikan yıkımıdır. OA'da bu agregan yıkım ürünlerinden keratan sülfat (KS), yapım ürünlerinden kondroitin-6 sülfat (C-6S) OMB olarak kullanılabilmektedir (4,44,45).

Yapılan çeşitli çalışmalarda klinik olarak saptanabilen OA gösterilmeden önce KS seviyelerinin arttığı, OA ilerledikçe KS ve C-6S konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (44-46). Ayrıca yapılan birçok çalışmada OA tedavisi için uygulanan intraartiküler HA enjeksiyonu sonucu bu agregan yıkım ürünlerinden KS ve C-6S konsantrasyonlarının sinovyal sıvıda azaldığı gösterilmiştir (47,48).

2.5.4. Matriks Metalloproteinaz

OA'da kıkırdak matriks yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan, proteinaz yapısındaki MMP'ler önemli rol oynar. Bu MMP enzimleri, OA patogenezinde rol oynayan IL-1 ve TNF-α başta olmak üzere katabolik sitokinler tarafından stimüle edilen kondrositler, sinovisitler ve fibroblastlar tarafından sentezlenir (18).

Bugün için 27 farklı MMP olduğu bilinmekle birlikte kıkırdak için önemli olanlar MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9 ve MMP-13'tür. OA'da eklemdeki düzeyi yükselen MMP'ler; kollajenaz (MMP-1,MMP-8,MMP-13), stromelisin (MMP-3) ve jelatinazdır

(MMP-9). Kollajenaz sağlam kollajenin, stromelisin proteoglikanların ve jelatinaz da denatüre kollajenin yıkımından sorumludur. OA'da etkili olan bu MMP'ler içinde özellikle MMP-3 (Stromelisin 1), geniş bir substrat ailesine sahip olduğu için kıkırdak yıkımında anahtar role sahip olduğuna inanılmaktadır. Bu yüzden MMP-3 OMB olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (5,49).

MMP-3'ün OA'da prognoz takibinde, tedaviye yanıtın izleminde ve kıkırdak koruyucu olarak geliştirilen yeni ilaçların etkinliğinin izleminde kullanıldığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Lohmander ve arkadaşları, diz OA progresyonu ile sinovyal sıvıda MMP-3 konsantrasyonunun arttığını bulmuşlardır (23). Takahashi ve arkadaşları düşük evre OA'da intraartiküler HA enjeksiyonunun MMP-3 ve IL-1 ekspresyonunu azalttığı göstermişlerdir (50). Ayrıca antioksidan olan NAC'nin TNF-α bağımlı MMP-3 ekspresyonunu azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16).

2.5.5. Tip II Kollajenin çapraz bağlı C-terminal Telopeptidi (CTX-II)

Kıkırdak matriksin en önemli bileşeni Tip II kollajen olup kıkırdağa tensil (gerilme) özelliği kazandırır ve proteoglikanları ekstraselüler matriks içinde immobilize eder. OA gelişiminin başlangıcında, kollajenaz aktivitesindeki artış sonucu kollajen yıkıma uğrar ve çok sayıda yeni yapılar ortaya çıkar. Bunlar içinde en iyi bilineni CTX-II dir

CTX-II, OA'da hastalığın şiddeti, prognozun tahmini ve kıkırdak koruyucu olarak geliştirilen yeni ilaçların etkinliğinin izlemi için, OMB olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak ölçümler sinovyal sıvı içinde yapıldığında daha faydalı olmaktadır (4,5). Jordan ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada hastalığın radyolojik evresi ile CTX-II seviyesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (51). Conrozier ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ise OA'lı hastalarda intraartiküler HA sonrası CTX-II seviyelerinde düşme gözlemlemişlerdir (52).

2.6. DİZ OSTEOARTRİTİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Diz OA tedavisinde amaç, ağrı ve tutukluluğun giderilerek yaşam kalitesinin arttırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesidir. Tedavi seçimi OA'nın şiddetine, hastanın şikayetine ve klinik bulgularına göre değişkenlik gösterir (1,53). Çoğunlukla önerilen tedavi algoritması şu şekildedir:

1. Hazırlayıcı faktörlerin düzeltilmesi
2. Hasta eğitimi
3. İstirahat
4. Eklem koruma teknikleri
5. Aşırı kilolu hastaların zayıflatılması
6. Çevresel önlemler
7. Medikal tedavi
8. Fizik tedavi
9. İntraartiküler tedavi
10. Cerrahi tedavi

2.6.1.İntraartiküler tedavi

Diz OA'da eklem içi enjeksiyonlar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Eklem içi enjeksiyonlardaki asıl amaç; OA'da meydana gelen progresif kıkırdak hasarını ve OA ilerleme hızını yavaşlatmaktır. Ayrıca klinik olarak ağrı ve fonksiyonel durumunda iyileşme sağlanmak amacıyla da eklem içi enjeksiyonlar yapılmaktadır. Bu enjeksiyonlar genellikle hafif ve orta dereceli OA vakalarına uygulanmaktadır (54).

OA'da eklem içi enjeksiyonlarda farklı ilaç uygulamaları yapılmaktadır. Bunlar; HA, kortikosteroid, non-steroid antiinflamatuvar ilaç, lokal anestezik + kortikosteroid, lokal anestezik + serum fizyolojik, trombositten zengin plazma, ozon, MMP inhibitörleri, IL-1 reseptör antagonisti ve antioksidanlardır (3,6,55-57). Bunlar içinde en sık uygulananı HA'dır. Yapılan birçok deneysel ve hücre kültürü çalışmalarında, HA'nın OA'da moleküler düzeyde, SOR'yi temizlediği, MMP'leri inhibe ederek proteoglikan yıkımını azalttığı, IL-1 ve TNF-α gibi katabolik sitokinlerde down regülasyon yaptığı, kollajen yıkımını azalttığı ve bu sayede kıkırdak kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir (6-10,42,43,47,48,50,52). Ayrıca yapılan birçok klinik çalışmada HA'nın ağrı, fonksiyonel kapasite ve hasta memnuniyetinde plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Haftada 3 veya 5 doz intraartiküler HA enjeksiyonunun istirahatte ve hareketle olan ağrıda düzelme meydana getirdiği ve etkinin en az 6 ay sürdüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (58,59).

Eklem içi enjeksiyonda sık kullanılan bir diğer ilaç ise steroidlerdir. Kortikosteroid enjeksiyonu inflamasyonun ön planda olduğu gonartrozlarda tercih edilmeli ve 4-6

aydan kısa süreli aralıklarla ve aynı ekleme yılda 2-3 kezden fazla uygulanmamalıdır. Steroidlerin MMP-3 ve IL-1 seviyelerini azaltarak kartilaj yıkımını yavaşlattığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Yine steroid enjeksiyonunun ağrı ve fonksiyonel kapasitede düzelme meydana getirdiği klinik olarak gösterilmiştir. Steroid ile HA enjeksiyonunun karşılaştırıldığı çalışmalarda ise; steroidin etkisinin daha kısa sürede başladığı, HA'nın ise etkisinin geç başlayıp daha uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (60).

2.7. HYALÜRONİK ASİT

HA sinovyum, sinovyal sıvı ve kıkırdak dokunun ekstraselüler matriksinde yüksek konsantrasyonda bulunan bir glikozaminoglikandır. Kondrositlerden ve sinovyal dokudaki tip B hücrelerden sentezlenir, eklem hareketi ve lenf kapilleri yoluyla sinovyal sıvıya ve ekstraselüler matrikse salgılanır. Sentezindeki moleküler mekanizma tam olarak bilinmemesine karşın, büyüme faktörleri ve ekzojen HA'nın üretimde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Eklemlerdeki su dengesi, yağlama, viskozite, matriks düzenlenmesi gibi olaylar HA ile bağlantılıdır. Yüksek molekül ağırlıklı HA eklemde yavaş harekette lubrikasyonu, hızlı harekette de şok absorban etkiyi sağlar. İnflamatuvar süreçlerde, litik enzimler ve SOR HA'nın parçalanmasına ve sinovyal sıvı viskoelastik özelliğinin azalmasına neden olur.

Sağlıklı bir eklemde yaklaşık 4-5 milyon dalton molekül ağırlıklı, 4-8 mg civarında HA bulunur. Kıkırdaktaki HA konsantrasyonu yaşla beraber artmasına rağmen, molekül ağırlığı azaldığı için daha küçük proteoglikan agregatları ortaya çıkar. Yüksek molekül ağırlığı ve yüksek konsantrasyon, optimum lubrikasyon sağlayan viskoelastik solüsyonu oluşturur ve mükemmel şok absorban etki sağlar (8).

OA'da proteoglikan agregatların bozulması ile HA depolimerize olmakta ve sinovyal sıvıdaki süperoksidanların etkisi ile endojen HA konsantrasyonu ve molekül ağırlığı azalmaktadır. Bunun sonucu olarak dokunun mekanik özellikleri bozulmakta ve eklem disfonksiyonu gelişmektedir (9).

OA'da intraartiküler HA tedavisi 1985 yılından itibaren kullanılmaya başlanmış ve 1997'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almıştır. İntraartiküler HA tedavisi;

K/L'ye göre evre 2 veya evre 3 olan hafif ve orta derecedeki OA olgularına ve basit analjezik, non-farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalara önerilmektedir.

Şu an için bilinen 3 farklı HA preparatı vardır. Bunlar; NaHyaluronate (Hyalgan™, Orthovisc™), Hylan G-F 20 (Synvisc™) ve Streptokokal HA (Ostenil™, Adant™)'dır. Bu preparatlardan Synvisc™, yüksek molekül ağırlıklı HA (7 milyon dalton), Hyalgan™ ise, düşük molekül ağırlıklı HA (0,6 milyon dalton) içermektedir. Bu preparatlardan her biri çok sayıda çalışmalarda denenmiş birbirlerine üstün olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra aralarında farkın olmadığını da gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Ancak Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği'nin önerilerini hazırlayan çalışma grubunun 2003 yılı raporuna göre diz OA'da HA'lar değerlendirilmiş yüksek molekül ağırlıklı olanların tercih edilmesi önerilmiştir (8,61).

OA'da intraartiküler HA'nın hem moleküler düzeyde hem de klinik düzeyde olumlu etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir. OA'lı insanlarda yapılan çalışmalarda HA'nın intraartiküler uygulanımı ile sinovyal sıvıda kartilaj hasarının bir biyomarkırı olduğu düşünülen KS, kondroitin-4 sülfat ve C-6S miktarının azaldığı gösterilmiştir (48). Ayrıca HA'nın kondrosit hücrelerini SOR'ye karşı koruduğu, hidroksil radikallerini temizlediği ve IL-1, TNF-α, ve NO seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (8-10). OA'lı hastalarda intraartiküler HA uygulanımı ile ilgili yapılan meta-analizlerde HA'nın ağrı, fonksiyonel kapasite ve hasta memnuniyeti üzerine etkileri değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda HA'nın yüksek radyolojik evreli hastalarda düşük etkinlik gösterdiği de bildirilmiştir (58,59).

OA'da intraartiküler HA enjeksiyonu haftada bir kez olmak üzere 3-5 kez uygulanmaktadır. Etkinliğin 2-4 haftada başladığı ve 6 ay veya daha fazla sürdüğü tespit edilmiştir. Enjeksiyon ile görülen istenmeyen olayların büyük çoğunluğu önemsiz ve geçici yan etkilerdir. Lokal reaksiyon olguların % 1-2'sinde görülmüş ve 1-3 günde düzelmiştir (8).

2.8. N-ASETİLSİSTEİN

Serbest radikaller vücutta fizyolojik ve patolojik reaksiyonlar sırasında oluşan, dış yörüngesinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran, kararsız atom

veya moleküllerdir. Bu serbest radikaller oksijen veya nitrojen kaynaklı olabilir. Bu moleküller çevresindeki diğer moleküllerden kolaylıkla elektron alıp vererek onlarla reaksiyona girer. Bu durum sonucu reaksiyona girdikleri molekül kararsız hale gelir ve yapısı değişir (62).

OA'da kondrosit ve sinovyal hücrelerde oluşan NO kararlı bir molekül olup serbest radikal tutucu gibi görev yapsa da, ortamdaki O^{-}_{2} ile birleşerek kararsız yapıdaki $ONOO^{-}$ ve OH^{-}, H_2O_2 dönüşür. Sonuçta oluşan bu SOR ($ONOO^{-}$, O^{-}_{2}, OH^{-}, H_2O_2) hücredeki lipid, deoksiribonükleik asit, hücre membranı ve proteinlere saldırarak zarara uğratır. Bu durum oksidatif stres olarak ifade edilir. Bu oksidatif olayın yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların (ateroskleroz, katarakt, diabet, kanser, artrit) progresyonunda önemli rol oynadığına inanılmaktadır (3,11).

Normal hücre metabolizmasında oksidatif stresin zararlı etkilerini ortadan kaldıran antioksidan sistem vardır. OA'da oksidan/antioksidan denge oksidan lehine bozulmuş olup kartilaj hasarı gelişmektedir. Antioksidan sistemde serbest radikalleri temizleyen enzimatik ve nonenzimatik yollar vardır. Enzimatik sistemde rol oynayan yapılardan; SOD O^{-}_{2} radikalini, CAT H_2O_2 ve OH^{-} radikalini, GSH-Px ise hücre içinde güçlü bir antioksidan olan Glutatyon (GSH)'un $ONOO^{-}$ 'leri temizlemesini sağlar. Nonenzimatik sistemde rol oynayan A,C,E vitamini, sistein ve GSH direkt etkileri ile SOR'yi temizler (62).

NAC, bir thiol bileşiği olup L-sistein ve GSH'nin öncüsüdür. Kimyasal formülü $C_5H_9NO_3S$ olup suda ¼ oranında erir. NAC direkt antioksidan etki gösterebilmekle birlikte, organizmada esas olarak GSH sentezi için sistein sağlar. NAC, sisteine göre daha az toksik olması, oksidasyona daha az duyarlı olması ve suda çözünebilirliği avantajdır. Bu özelliğiyle NAC organizmada güçlü bir antioksidan olan, ortamdaki SOR'yi temizleyen GSH prekürsörü olarak rol oynar. NAC'nin bu özelliği ve düşük yan etki profili bir takım hastalıkların tedavisinde kullanımını sağlamıştır. Kardiovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, kanser, kemoterapi ve radyoterapinin zararlı etkilerini azaltma, parasetamol zehirlenmesinde karaciğer toksitesini önleme ve ağır metal zehirlenmesinde detoksifikasyon amaçlı NAC kullanımı söz konusudur (11).

NAC pratik uygulamada en sık solunum sistemi hastalıklarında mukolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Piyasada intravenöz ve oral formları mevcuttur. Trakeabronşial sekresyon tıkaçlarını açmak için de endotrakeal kullanımı vardır.

NAC'nin sık kullanıldığı bir diğer alan ise parasetamol intoksikasyonudur. Parasetamol alkilleyici bileşiklere dönüşüp GSH'yi baskılayarak ya da karaciğer hücre membranına hasar vererek hücre nekrozuna neden olur. Yüksek dozda intravenöz NAC verilmesi, reaktif parasetamol metabolitlerin tükettiği GSH depolarını doldurarak hepatik hücre nekrozunu engeller (11).

NAC'nin OA tedavisinde intraartiküler kullanımı ile ilgili literatürde henüz bir klinik çalışma yoktur. Ancak NAC'nin OA tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çok sayıda in vivo, in vitro ve deneysel çalışma vardır. Morin ve arkadaşları yaptığı in vivo çalışmada; NAC'nin TNF-α ve IL-1β bağımlı MMP-3 gen ekspresyonunu azalttığı sinovyal dokudaki SOR'yi temizlediğini göstermişlerdir (16). Homandberg ve arkadaşları yaptığı in vitro çalışmada ise NAC'nin proteoglikanları katabolik sitokinlere karşı koruduğunu göstermişlerdir (63). Nakagawa ve arkadaşları yaptığı deneysel OA modelinde ise intraartiküler NAC uygulamasının, NO bağımlı kondrosit apopitozunu önlediğini bildirmişlerdir (12). Bu ve buna benzer çalışmalarda NAC'nin kondrosit ve sinovyal hücrelerdeki SOR'yi temizleyerek, OA'daki kıkırdak hasarını azaltıp, OA ilerleme hızını yavaşlatacağı sonucuna varılmıştır.

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı ortak katkıları ile yapıldı. Çalışmamız 08.11.2013 tarih ve 2013/579 karar numarası ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ayrıca çalışma TTU-2014-4982 Proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimine kayıt edildi. Araştırmaya alınan hastalara araştırmanın amacı, uygulanacak tedaviler ve olası yan etkiler hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formları imzalatılarak izinleri alındı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Prospektif ve randomize olarak gerçekleştirilen çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine diz ağrısı nedeniyle başvuran hastalardan; ACR kriterlerine göre primer diz OA tanısı alan ve K/L radyolojik evrelendirmesine göre evre 2-3 olan 20 hasta dahil edildi.

Araştırmaya Alınma Kriterleri

1. ACR kriterlerine göre primer diz OA tanısı konması
2. 40 yaş üzerinde olması
3. Röntgende K/L evrelendirmesine göre tedaviye alınacak dizin evre II veya evre III düzeyinde olması

4. En az 6 ay süren ve son 1 ayın çoğu gününde görülen diz ağrısı

5. Çalışmanın başlangıcından önceki bir hafta içinde, analjezik, kas gevşetici ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olması

6. Son 2 ay içinde oral veya intramüsküler steroid almamış olması

7. Son 6 ay içinde intraartiküler ilaç uygulanmamış ve son 1 yıl içinde diz eklemine yönelik fizik tedavi uygulanmamış olması

8. Diz eklemine yönelik operasyon hikâyesinin ve son 6 ay içinde diz travması öyküsünün olmaması

9. Sekonder OA, aktif sinovit ve inflamatuvar romatizmal eklem hastalığı olmaması

10. Alt ekstremitede nörolojik defisit olmaması

11. İnflamatuvar, enfeksiyöz, endokrinolojik, tümöral veya ciddi dekompanse sistemik hastalığının olmaması

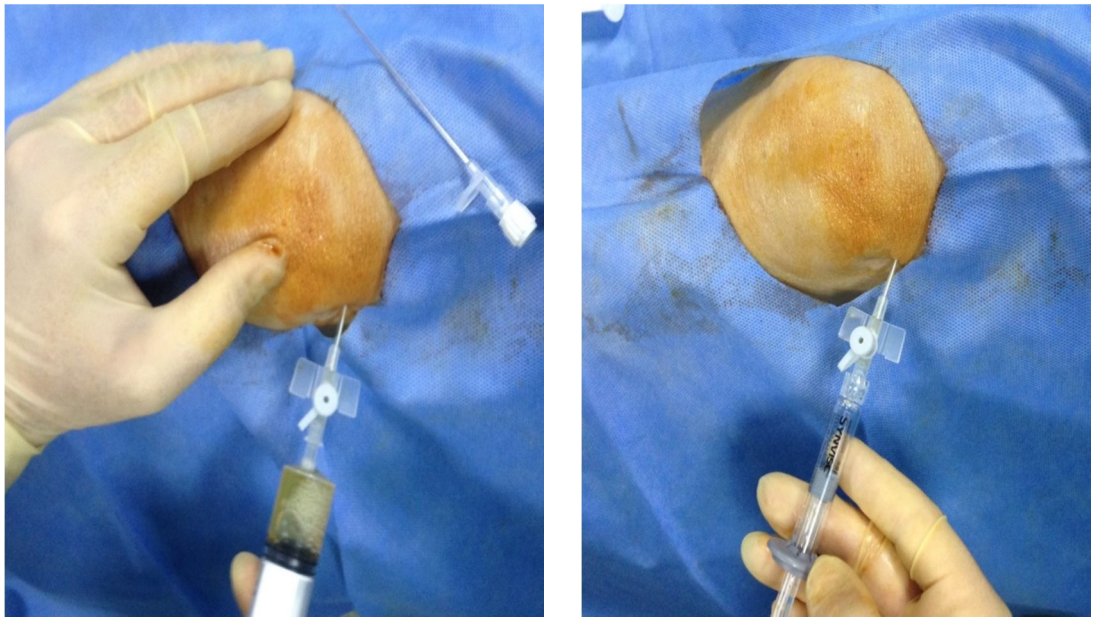
Çalışmaya alınan tüm katılımcılara başlangıçta tam kan sayımı, rutin biyokimya parametreleri, eritrosit sedimantasyon hızı, CRP ve RF tahlilleri yapıldı. Katılımcıların direkt radyografileri K/L'ye göre değerlendirilip evre 2 ve evre 3 olanlar çalışmaya alındı. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlamayanlar çalışmaya alınmadı. Hastalar 10'ar kişilik 2 grupta toplandı. İki grup arasında fark oluşturmamak için K/L'ye göre evre 2 ve evre 3 olan hastalar gruplara eşit bir şekilde dağıtıldı. Ayrıca iki grup arasında eşitliğin sağlanması için hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ gibi demografik özellikleri dikkate alınıp kayıt edildi.

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Primer gonartroz tanısı alan birinci gruptaki (HA grubu) 10 hastaya haftada bir kez olacak şekilde toplam 3 kez 2 ml intraartiküler Hylan G-F 20 yapıldı. Diğer ikinci gruptaki (NAC grubu) 10 hastaya ise yine haftada bir kez olacak şekilde toplam 3 kez 3 ml intraartiküler NAC yapıldı. Birinci enjeksiyon esnasında enjeksiyon yapılmadan önce ve üçüncü enjeksiyondan bir hafta sonra hastaların eklem sıvıları aspirasyonla

alındı. Enjeksiyonlar ve aspirasyonlar aseptik koşullarda, hasta supin pozisyonda diz tam ekstansiyon veya hafif fleksiyonda yatarken lateral yaklaşımla yapıldı. Eklem sıvısı aspirasyonunda 1.7 mm kanül çaplı gri intraket, 2. ve 3. enjeksiyon esnasında ise sarı uçlu iğne kullanıldı (Şekil 3).

Çalışmada kullanılan Hylan G-F 20 preparatı (Synvisc™) yüksek molekül ağırlıklı olup, molekül ağırlığı 7 milyon dalton'dur. Preparat her mililitresinde 16 mg Hylan G-F 20 içeren 2 ml'lik steril, apirojen kullanıma hazır enjektör şeklinde piyasada mevcuttur. Çalışmada kullanılan diğer ilaç ise NAC (Asist^{R} ampul) dir. Her ampul 3 ml olup 300 mg NAC içerir. Yardımcı madde olarak disodyum edta, sodyum hidroksit ve enjeksiyonluk distile su içerir. Piyasada 300 mg/3 ml (% 10) solüsyon içeren ampul şeklinde preparatı mevcuttur.



Şekil 3. Eklem sıvısı aspirasyonu ve eklem içi enjeksiyon uygulaması

Çalışmaya alınan tüm hastalara tedavi süresince gerektiğinde analjezik olarak sadece parasetamol kullanmaları önerildi. Ayrıca hastalara izometrik kuadriseps egzersiz programı verildi. Hastaların önceki günlük aktiviteleri ve verilen egzersiz programı dışında aktivitede bulunmamaları istendi.

3.3. KLİNİK VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen her hastanın demografik verileri ve şikâyet süreleri kayıt edildi. Hastaların ayakta yük vererek ön-arka ve lateral pozisyonda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Grafiler K/L kriterlerine göre evrelendirildi. Evre 2 ve evre 3 olan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalar iki grupta eşit bir şekilde yer aldı.

Çalışmaya alınan HA ve NAC grubundaki hastaların memnuniyet ve fonksiyon değerlendirmesi için; tedavinin başlangıcında (ilk enjeksiyondan önce) ve tedavinin bitiminde (son enjeksiyondan bir hafta sonra) VAS ve WOMAC OA indeksi parametrelerine bakıldı.

3.3.1. Vizüel Analog Skala

Bu çalışmada ağrının sorgulamasında 0-10 arası puan vererek yapılan VAS kullanıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmamasını "0'' ve en şiddetli ağrı "10'' u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi.

3.3.2. WOMAC OA İndeksi

WOMAC OA indeksi ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonun sorgulandığı üç bölümden oluşur (Tablo 3). WOMAC OA indeksi, OA'nın klinik incelenmesinde, değerlendirme araştırmaları için, hastalığa spesifik amaçla hazırlanmış, yüksek performanslı bir ölçüm yöntemidir. Ağrı alt başlığı değerlendirilirken hastanın hissettiği ağrı şiddeti sorgulanır. Sertlik alt parametresi için öncelikle sertlik hissi tanımlanır ve değerlendirilen eklem için hissedilen eklem sertliği iki soru ile sorgulanır. Fiziksel fonksiyon puanı için eklemdeki artrit nedeniyle yerine getirmekte zorluk çekilen 17 aktivite sorgulanır (64). Çalışmaya alınan tüm hastalara tedavi başlangıcında ve bitiminde bu sorular sorulup aldıkları puanlar kayıt edildi.

Tablo 3. WOMAC OA indeksi (64)

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

3.4. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Çalışmaya alınan tüm hastalara tedavi başlangıcında enfektif veya eşlik eden hastalıklar açısından tam kan sayımı, rutin biyokimya parametreleri, eritrosit sedimantasyon hızı, CRP ve RF tahlilleri yapıldı. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve çalışma programına alınan hastaların ilk enjeksiyondan önce (tedavi öncesi) ve son enjeksiyondan bir hafta sonra (tedavi sonu) serumda CRP düzeylerine bakıldı ve değişimleri kayıt edildi. Tedavi öncesinde ve tedavi süresince CRP düzeyinde

değişikliğe neden olabilecek sistemik veya inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmadan çıkartıldı.

Çalışma programına alınan HA ve NAC grubundaki her bir hastanın tedavi öncesi (ilk enjeksiyon esnasında enjeksiyon yapılmadan önce) ve tedavi sonrası (son enjeksiyondan bir hafta sonra) sinovyal sıvı örnekleri aspirasyonla alındı. Örnekler cam tüplerde 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatanlar toplandı. Makroskopik olarak hemolize olmuş örnekler, çalışacağımız biyokimyasal markırlarda değişikliğe neden olabileceği düşüncesiyle çalışmaya dâhil edilmedi ve bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Toplanan süpernatanlar her bir biyokimyasal markır için beş ayrı eppendorf tüpe eşit miktarda (en az 0,3 ml olacak şekilde) aktarıldı. Örnekler biyokimyasal markırları çalışacağımız güne kadar -80 ºC'de saklandı (Şekil 4).



Şekil 4. Biyokimyasal markırlar için toplanan sinovyal sıvı örnekleri

Her bir biyokimyasal markır için toplanan sinovyal sıvı örnekleri çalışma günlerinde çözüldü. Sinovyal sıvıdaki C-6S düzeyleri, SunRedBio firmasının 201-12-1896 kodlu ELISA kiti ile; MMP-3 düzeyleri, Boster Biological technology firmasının EK0461 kodlu ELISA kiti ile; CTX-II düzeyleri, USCN Life firmasının E0686h kodlu ELISA kiti ile; TAK düzeyleri, Immundiognastic firmasının KC5200 kodlu kolorimetrik testi ile; TOS düzeyleri ise yine Immundiognastic firmasının KC5100 kodlu kolorimetrik testi kullanılarak çalışıldı. Çalışmalar ticari kit üreticisinin prospektüsüne uyularak

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Sonuçlar Epoch^{TM} marka mikroplate okuyucu ile değerlendirildi. Her iki gruptaki tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası sinovyal sıvılarında ölçülen bu biyokimyasal parametreler kayıt edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanıldı. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya ACR kriterlerine göre primer diz OA tanısı alan ve K/L radyolojik evrelendirmesine göre evre 2-3 olan 20 hasta dahil edildi. İki farklı grup altında incelenen çalışmada intraartiküler HA uygulanan 10 kişi grup 1 (HA grubu), intraartiküler NAC uygulanan diğer 10 kişi ise grup 2 (NAC grubu) olarak tanımlandı. Her iki grupta da eklem içi uygulama sırasında ve takip döneminde lokal ya da sistemik herhangi bir yan etkiye rastlanılmadı.

Çalışmaya alınan 20 hastanın 16'sı (%80) kadın, 4'ü (%20) erkekti. Kadın ve erkek sayısı iki grupta da eşit olarak dağılmaktaydı. HA grubunda ortalama yaş 54,6±2,7 iken, NAC grubunda ise 55±3,6 idi. VKİ ortalaması HA grubunda 32,7±1,4 NAC grubunda ise 32±1,5 idi. Grupların demografik özellikleri incelendiğinde yaş, cinsiyet, ağırlık ve VKİ ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Çalışmaya alınan 20 hastanın dizleri radyolojik olarak değerlendirildiğinde K/L'ye göre 10'u (%50) evre 2, 10'u (%50) evre 3 idi. Hastalar radyolojik evre açısından gruplarda eşit olarak dağılmaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik verileri

	HA GRUBU (n=10)	**NAC GRUBU** (n=10)	**p**
Yaş (yıl)	54.6 ± 2.7	55 ± 3.6	*0.853*
Cinsiyet			
• *Erkek (n, %)*	2, 20	2, 20	*1.000*
• *Kadın (n, %)*	8, 80	8, 80	
Ağırlık (kg)	86.8 ± 4.9	85.4 ± 5.1	*0.631*
VKİ (kg/m^2)	32.7 ± 1.4	32 ± 1.5	*0.280*
K/L			
• *Evre 2 (n, %)*	5, 50	5, 50	*1.000*
• *Evre 3 (n, %)*	5, 50	5, 50	

4.2. HASTALARIN KLİNİK BULGULARINDAKİ DEĞİŞİMLER

Hastaların ağrı skoru değerlendirildiğinde her iki grupta da tedavi öncesi VAS skoru tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$). HA grubundaki hastaların VAS skorundaki azalma NAC grubundaki hastalara göre daha fazla idi. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 5).

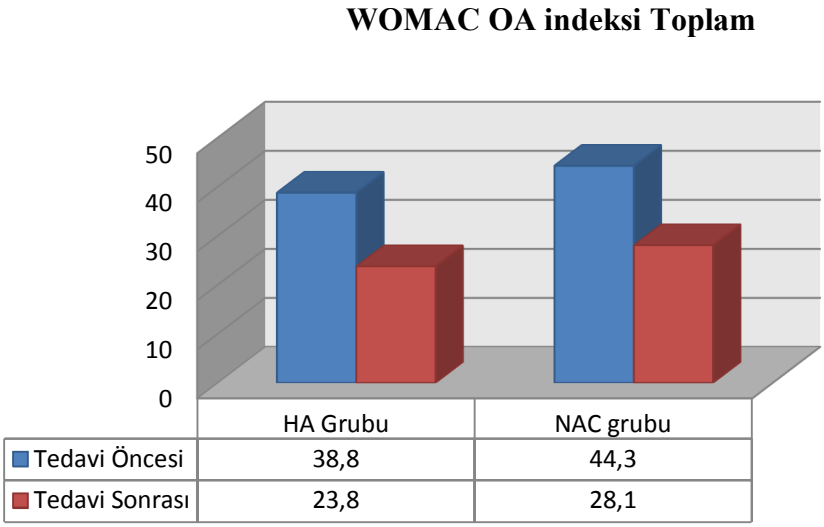
Tablo 5. Tedavi öncesi ve sonrası VAS skorunun gruplara göre değerlendirilmesi

	HA Grubu (n=10)	**NAC Grubu** (n=10)
VAS skoru		
• **Tedavi öncesi**	7.3 ± 0.6	7.4 ± 0.6
• **Tedavi sonrası**	4.5 ± 0.7	5.2 ± 0.6
p*	***0.004***	***0.003***
• **Değişim**	2.8 ± 0.62	2.2 ± 0.4
Değişim p^o	*0.052*	

Hastaların WOMAC OA indeksi değerlendirildiğinde; her iki grupta da tedavi öncesi WOMAC ağrı, WOMAC sertlik, WOMAC fiziksel fonksiyon ve WOMAC toplam değerlerinde tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalmalar görüldü ($p<0.05$) (Şekil 5). Uygulanan tedavi protokolünün WOMAC OA indeksi üzerine etkisi karşılaştırıldığında ise; gruplar arasında WOMAC OA indeksi parametrelerinin değişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası WOMAC OA indeksi parametrelerinin gruplara göre değerlendirilmesi

	HA Grubu (n=10)	**NAC Grubu** (n=10)
Womac Ağrı skoru		
• **Tedavi öncesi**	10.3 ± 0.9	10.9 ± 1.1
• **Tedavi sonrası**	6.1 ± 0.9	6.9 ± 0.8
p*	***0.004***	***0.004***
• **Değişim**	4.2 ± 0.7	4 ± 1
Değişim p^{o}	0.63	
Womac Sertlik skoru		
• **Tedavi öncesi**	2 ± 0.6	2.2 ± 0.6
• **Tedavi sonrası**	1.1 ± 0.5	1.3 ± 0.4
p*	***0.003***	***0.007***
• **Değişim**	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.5
Değişim p^{o}	0.97	
Womac FF skoru		
• **Tedavi öncesi**	26.7 ± 5.1	31.2 ± 4.0
• **Tedavi sonrası**	16.7 ± 4.2	20 ± 3.2
p*	***0.005***	***0.005***
• **Değişim**	10 ± 2	11.2 ± 2
Değişim p^{o}	0.21	
Womac Toplam		
• **Tedavi öncesi**	38.8 ± 6.7	44.3 ± 5.1
• **Tedavi sonrası**	23.8 ± 5.2	28.1 ± 3.7
p*	***0.005***	***0.005***
• **Değişim**	15 ± 3	16.2 ± 3.1
Değişim p^{o}	0.48	



Şekil 5. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası WOMAC OA indeksi toplam değeri

4.3. HASTALARIN BİYOKİMYASAL BULGULARINDAKİ DEĞİŞİMLER

Her iki grupta da tedavi sonrası serum CRP seviyesi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$). Gruplar arasında serum CRP düzeyindeki değişimde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplarda serum CRP düzeyi değişimi ve iki grup arasında karşılaştırılması

	HA Grubu (n=10)	**NAC Grubu** (n=10)
CRP (mg/L)		
• **Tedavi öncesi**	6.5±3.0	6.9±3.0
• **Tedavi sonrası**	4.8±1.8	4.6±2.3
p*	***0.007***	***0.008***
• **Değişim**	1.6±1.5	1.4±1.4
Değişim p^{o}	1.0	

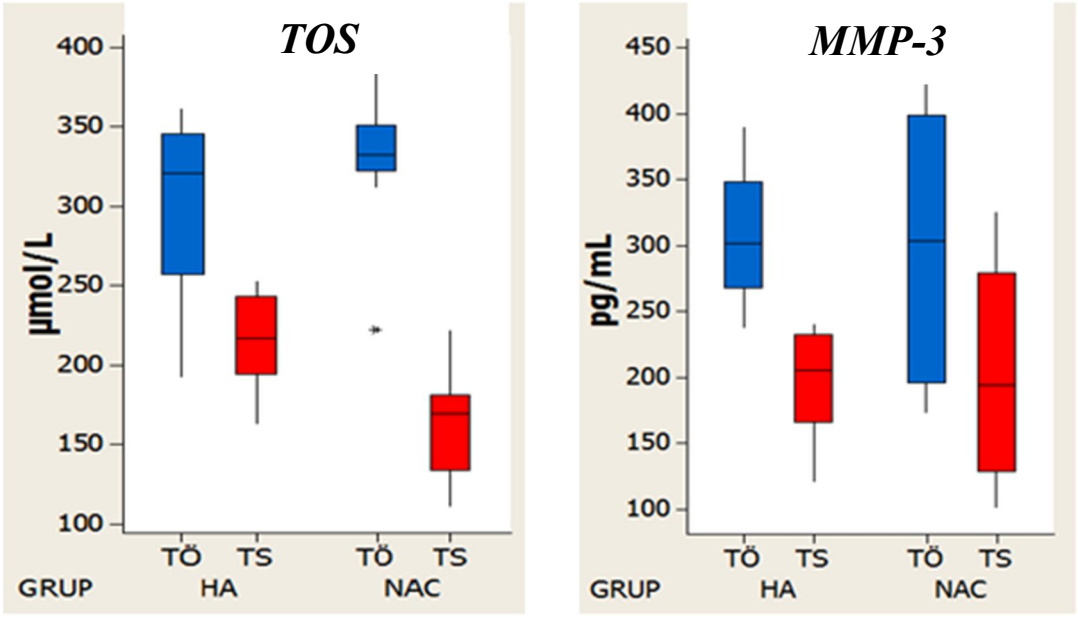
Her iki gruptaki hastaların eklem sıvılarında ölçülen OMB'ler incelendiğinde; tedavi öncesi sinovyal sıvı TOS ve MMP-3 konsantrasyonu enjeksiyon sonrasında her iki grupta da istatistiksel olarak ileri derecede azaldı ($p<0.05$) (Şekil 6).

NAC grubunda intraartiküler NAC tedavisi sonrasında sinovyal sıvı C-6S ve CTX-II konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0.05$). HA grubunda ise intraartiküler HA enjeksiyonu sonrasında sinovyal sıvı C-6S ve CTX-II konsantrasyonunda ılımlı düzeyde azalma tespit edildi. Ancak bu ılımlı düzeydeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 7).

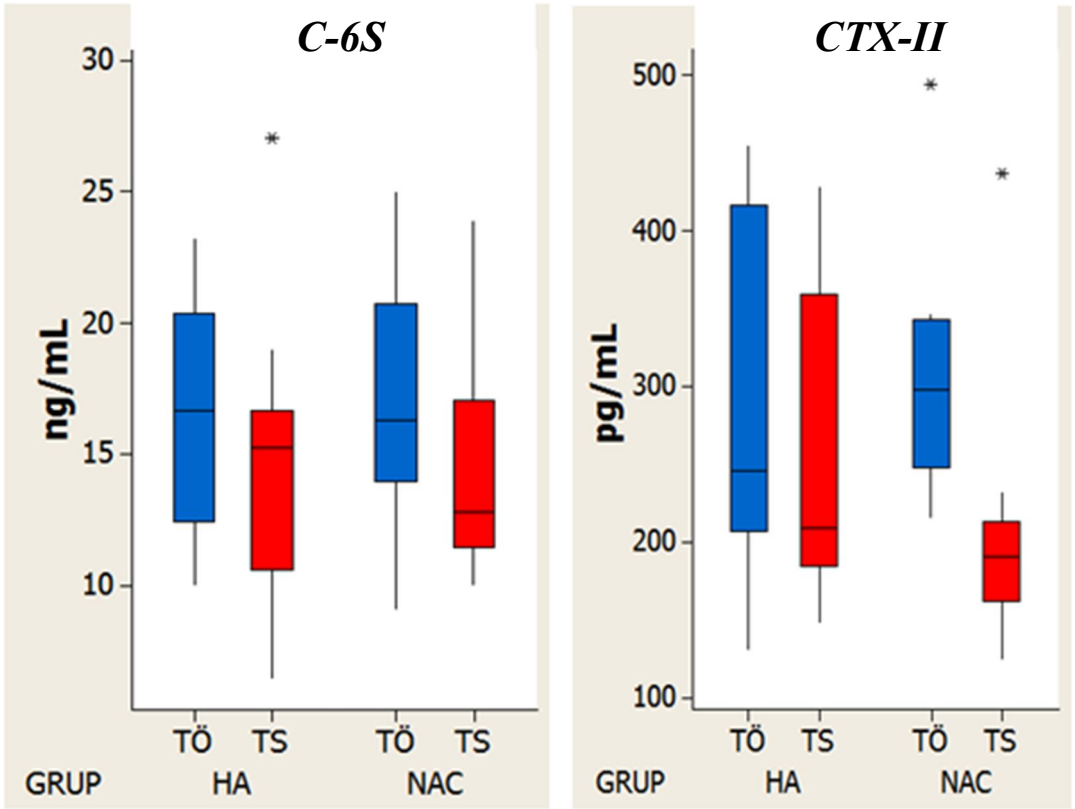
HA grubunda tedavi öncesi sinovyal sıvı TAK konsantrasyonu ortalama 231±31,9; tedavi sonrası ise ortalama 201±21,7 idi. NAC grubunda ise tedavi öncesi ortalama 230,9±28,4; tedavi sonrası ise ortalama 213,6±28,1 idi (Tablo 8). Enjeksiyonlar sonrasında her iki grupta da sinovyal sıvı TAK konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 8).

Tablo 8. Tedavi öncesi ve sonrası sinovyal sıvı TOS, TAK, C-6S, CTX-II ve MMP-3 konsantrasyonlarının grup içerisinde karşılaştırılması

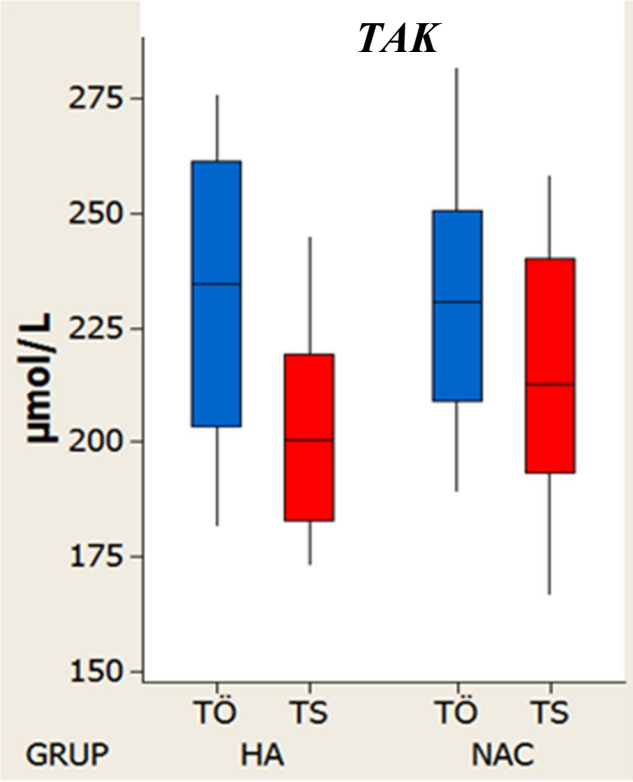
	HA Grubu **(n=10)**	NAC Grubu **(n=10)**
TOS (µmol/L)		
• Tedavi öncesi	302.7 ± 53.9	328.6 ± 43.4
• Tedavi sonrası	216 ± 28.6	163.5 ± 32.8
p *	***0.009***	***0.005***
TAK (µmol/L)		
• Tedavi öncesi	231 ± 31.9	230.9 ± 28.4
• Tedavi sonrası	201 ± 21.7	213.6 ± 28.1
p *	*0.052*	*0.169*
C-6S (ng/mL)		
• Tedavi öncesi	16.4±4.4	17 ± 4.8
• Tedavi sonrası	15 ± 5.5	14.3 ± 4.3
p *	*0.445*	***0.022***
CTX-II (pg/mL)		
• Tedavi öncesi	281.5 ± 109.9	307 ± 81.7
• Tedavi sonrası	260.8 ± 100	208 ± 86
p *	0.799	**0.022**
MMP-3(pg/mL)		
• Tedavi öncesi	307.6 ± 50	297.3 ± 100.6
• Tedavi sonrası	198.3 ± 38.1	204.4 ± 83.8
p *	***0.005***	***0.005***



Şekil 6. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sinovyal sıvı TOS ve MMP-3 konsantrasyonu dağılımı (TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası)



Şekil 7. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sinovyal sıvı C-6S ve CTX-II konsantrasyonu dağılımı (TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası)



Şekil 8. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası sinovyal sıvı TAK konsantrasyonu dağılımı (TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası)

Uygulanan tedavi protokolünün sinovyal sıvı biyomarkır değişimi üzerine etkisi iki grup arasında karşılaştırıldığında; NAC grubunda TOS düzeyindeki azalma istatistiksel olarak HA grubuna göre fazla idi ($p<0.05$). İntraartiküler HA enjeksiyonunun sinovyal sıvı TAK, C-6S, CTX-II ve MMP-3 konsantrasyonu üzerine etkisi ile intraartiküler NAC enjeksiyonunun etkisi karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası sinovyal sıvı biyomarkır değişimlerinin iki grup arasında karşılaştırılması

	HA Grubu **(n=10)**	NAC Grubu **(n=10)**	p^{o}
TOS (µmol/L)	86.6 ± 63.7	165 ± 47.4	**0.007**
TAK (µmol/L)	29.2 ± 37	17.3±35	0.43
C-6S (ng/mL)	1.4±5.9	2.6±2.8	0.85
CTX-II (pg/mL)	20.7±163	99±105	0.21
MMP-3(pg/mL)	109±26.9	92±60.9	0.31

5. TARTIŞMA

OA; genetik faktörler, lokal inflamasyon, mekanik güçler ve biyokimyasal mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkan ve eklem kıkırdağında yumuşama ve harabiyet ile karakterize olan, en sık görülen kronik romatizmal bir hastalıktır. Son yıllarda OA'nın etyopatogenezi konusunda önemli gelişmeler olmuş ve olayın yaşlanmaya bağlı kıkırdak yıpranmasından öte, başta kondrosit ölümü, matrikste proteoglikan kaybı ve kıkırdakta yapım ile yıkım arasındaki dengenin bozulduğu dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır (25).

OA genellikle bilinmeyen bir nedenle başlar ve idiyopatik ya da primer olarak tanımlanır. Diz, primer OA'nın en sık görüldüğü eklemdir. Primer diz OA'da hastalığın başlangıcı ile yaşlanma arasında güçlü bir ilişki vardır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ilerlemiş yaşın OA gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. OA 25-34 yaş arasında % 0,1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran % 80'lerin üzerine çıkmaktadır. ACR ise diz OA tanı kriterlerinde yaş sınırını 38 ve üzeri olarak kabul etmiştir (29). Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı HA grubunda 54,6±2,7; NAC grubunda ise 55±3,6 olup literatür ile uyumlu idi.

Kadınlarda diz OA gelişme riskinin erkeklerden daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20). Bu çalışmada ise hastaların % 80'i kadın, % 20'si erkek olup, primer diz OA'nın kadınlarda daha sık görülmesi ve daha ağır seyretmesi ile uyumlu idi.

Obezite ve OA arasında en iyi korelasyon diz ekleminde gösterilmiştir. Diz ekleminde kıkırdak doku daha fazla mekanik yüklenmeye maruz kalmakta ve OA patogenezindeki yapım ve yıkım arasındaki denge bozulmaktadır. VKİ'deki artış diz ekleminde OA gelişme riskini artırmaktadır. Amerika'da yapılan Framingham çalışmasının analizi, çalışma başlangıcında ölçülen VKİ'nin 36 yıl sonra radyografik diz OA gelişimini önceden tahmin edebildiğini göstermiştir (29). Bu çalışmada HA grubundaki hastaların ortalama kilo değeri 86,8±4,9 kg; NAC grubunda ise 85,4±5,1 kg idi. Çalışmadaki hastaların ortalama VKİ değerleri incelendiğinde ise HA grubunda 32,7±1,4; NAC grubunda ise 32±1,5 idi. Bu değerler obezite grubuna girmekte olup, bu konudaki literatür ile çalışma gruplarının uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın amacına yönelik, primer diz OA tedavisinde intraartiküler HA uygulamasını, intraartiküler NAC uygulaması ile tam anlamıyla karşılaştırabilmek için, demografik özellikler (yaş, cinsiyet, kilo, VKİ) açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ve veriler diz OA için belirtilen literatür bilgisi ile uyumlu idi.

OA farklı evrelerde görülen, klinik olarak etkilenen eklemde ağrı, sertlik, deformite, fonksiyon kaybı, kontraktür ve kas atrofisi ile seyreden, toplum bireylerinde hayat kalitesinin büyük ölçüde düşmesine neden olan bir hastalıktır. Ağrı, özellikle kullanıma bağlı eklem ağrısı, OA'nın en önemli semptomudur. Hastalar duyduğu ağrı ve fonksiyon kaybı nedeniyle çok çeşitli tedavi arayışlarına girmektedir. Bu nedenle OA tedavisinde amaç; ağrı ve tutukluluğun giderilerek yaşam kalitesinin artırılması ve eklem fonksiyonlarının korunmasıdır (1,53). Bu çalışmada da bu amaç göz önünde bulundurularak primer diz OA tanısı almış hastalara intraartiküler tedavi uygulanıp, hastaların ağrı ve eklem fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Diz OA tedavisinde intraartiküler HA enjeksiyonu yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Genellikle haftada bir kez olmak üzere toplam 3 veya 5 doz intraartiküler HA enjeksiyonu ile yapılan birçok çalışmada, ağrıda ve eklem fonksiyonlarında düzelme olduğu ve bunun çoğu hastada en az 6 ay sürdüğü bildirilmiştir. Corrado ve arkadaşları plasebo kontrollü yaptığı bir çalışmada diz OA'da intraartiküler HA enjeksiyonunun istirahat ve hareket ağrısında 35. günde azalma meydana getirdiğini gözlemiştir (65).

HA ile plasebo'nun karşılaştırıldığı 20 randomize çift kör kontrollü bir metaanalizde aktivite ağrısı, istirahat ağrısı ve fonksiyonel durum değerlendirildiğinde anlamlı ilerlemeler bulunmuş ve yan etkiler sınırlı sayıda tespit edilmiştir. Ayrıca 65 yaş üzerindeki hastalarda ve radyolojik olarak ileri evre vakalarda HA etkinliği düşük olarak tespit edilmiştir (58). Yine yapılan başka bir meta-analizde HA ile diğer tedavi türevlerinin diz OA'daki yerini araştırmak amacıyla 76 çalışma alınmış ve bu çalışmalarda HA-plasebo, HA-steroid, HA-fizik tedavi, HA-egzersiz karşılaştırmalarının yanı sıra farklı HA preparatları da karşılaştırılmıştır. Sonuçlar toplu olarak değerlendirildiğinde HA türevlerinin genellikle plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Enjeksiyonlardan 4-13 hafta sonra ağrıda % 28-54 oranında, fonksiyonel durumda ise % 9-32 oranında iyileşmeler kaydedilmiştir. Çalışmanın sonunda diz OA'da intraartiküler HA uygulamasının etkin bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır (66). Bu çalışmada da hafif ve orta derecede OA'sı olan hastalara intraartiküler HA uygulanıp hastaların klinik ve biyokimyasal sonuçları intraartiküler NAC enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada uygulanan tedavinin, hastaların ağrı ve fonksiyonel durumu üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla literatür bilgisi göz önüne alınıp VAS ve WOMAC OA indeksi parametreleri kullanıldı. Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası VAS ve WOMAC OA indeksi değerleri kayıt edildi. İntraartiküler HA uygulanan hastaların tedavi öncesi ortalama VAS skoru 7,3±0,6 iken, tedavi sonrası ortalama 4,5±0,7 değerine düştü. İntraartiküler NAC uygulanan hastalarda ise tedavi öncesi VAS skoru ortalama 7,4±0,6 iken, tedavi sonrası ortalama 5,2±0,6 değerine düştü. Her iki gruptaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Uygulanan tedavi protokolünün VAS skoru üzerine etkisi karşılaştırıldığında ise, HA grubundaki hastaların VAS skorundaki azalma NAC grubundaki hastalara göre daha fazla idi. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). WOMAC OA indeksi ise alt parametreleriyle birlikte her iki grupta da değerlendirildi. Her iki gruptaki hastaların ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyon durumunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası iyileşme gözlendi ($p<0.05$). Her iki grup arasında WOMAC OA indeksi değerlerinin değişimi karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Sonuçta uygulanan her iki tedavi metodu da hastaların ağrı ve fiziksel fonksiyonunda

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşmelere neden oldu. Bu iyileşmeler üzerinde ise her iki tedavi metodu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Diz OA tedavisinde eklem içi enjeksiyonlar klinik olarak ağrı ve fonksiyonel durumda iyileşme sağlamak ve patolojik düzeyde progresif kıkırdak hasarını yavaşlatmak amacıyla uygulanmaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda OA'lı hastalarda intraartiküler HA'nın konsantrasyon ve molekül ağırlığına bağlı olarak sinoviositlerden IL-1 ile indüklenen PGE_2 sentezini, bradikinin sentezini ve araşidonik asit salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine in vitro çalışmalarda HA'nın lökosit fonksiyonunu, inflamatuvar hücrelerin proliferasyon, migrasyon, kemotaksis ve fagositozu etkilediği gösterilmiştir. Sonuçta intraartiküler HA uygulamasının ağrı ve fiziksel fonksiyonda iyileşme meydana getirmesini hem bu antiinflamatuvar etkisine, hem de eklemlerde oluşturduğu lubrikasyon (yağlama) etkisine bağlamışlardır (67,68). Bu çalışmada da intraartiküler HA uygulamasının hastalarda ağrı ve fonksiyonel durumda bu etkileri ile iyileşme meydana getirdiği düşünülmektedir Ayrıca bu çalışmada intraartiküler NAC uygulanan hastalarda da tedavi öncesine göre tedavi sonrası ağrı ve fonksiyonel durumda iyileşme gözlenmiştir. Bu durum NAC'nin antiinflamatuvar etkisine bağlanabilir. NAC güçlü bir antioksidandır ve ortamdaki serbest oksijen radikallerini temizler. Literatürde intraartiküler NAC uygulaması ile ilgili klinik bir çalışma olmamasına karşın NAC'nin OA'de antiinflamatuvar etki gösterdiğine dair in vivo ve in vitro çalışmalar vardır. Yapılan bu çalışmalarda NAC'nin sinovyal dokuda SOR'yi temizlediği, TNF-α ve IL-1β gibi inflamatuvar sitokinlerde down regülasyon yaptığı ve siklooksijenaz-2 ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (11,13,16).

Diz OA'da intraartiküler HA tedavisinin radyolojik olarak K/L'ye göre evre 2 veya evre 3 olan hafif ve orta derecedeki OA vakalarına uygulanması önerilmektedir. Yine uygulanan HA preparatları değerlendirildiğinde yüksek molekül ağırlıklı olanların tercih edilmesi önerilmektedir (8,61). Çünkü yüksek molekül ağırlığı ve yüksek konsantrasyon, optimum lubrikasyon sağlayan viskoelastik solüsyonu oluşturur ve mükemmel şok absorban etki sağlar. Ayrıca yapılan birçok çalışmada yüksek molekül ağırlıklı preparatların sinovyal sıvıda kartilaj hasarını gösteren biyomarkırların miktarını azalttığı ve endojen HA sentezini uyardığı gösterilmiştir (9,43,44,67). Bu çalışmada da

evre 2 ve evre 3 olan hafif ve orta dereceli OA vakalarına yüksek molekül ağırlıklı HA preparatı (Hylan G-F 20) uygulandı.

NAC, bir glutatyon preküsörü olup ortamdaki SOR'yi temizleyerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Düşük yan etki profili, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği birçok hastalıkların tedavisinde kullanımını sağlamıştır. Solunum sistemi hastalıkları, kardiovasküler hastalıklar, kanser, kemoterapinin zararlı etkilerini azaltma, parasetamol zehirlenmesinde karaciğer toksitesini önleme ve iskemi-reperfüzyon bozukluğunda oksidatif hasara karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır (11). Literatürde NAC'nin OA tedavisinde intraartiküler kullanımı ile ilgili klinik bir çalışma olmamasına karşın, OA patogenezi ve NAC'nin moleküler mekanizması incelendiğinde OA tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla çok sayıda in vivo, in vitro ve deneysel çalışma yapılmıştır. Nakagawa ve arkadaşları ön çapraz bağ kesilip OA oluşturdukları rat modellerine 8 hafta boyunca intraartiküler 5 mg NAC uygulamışlar, sonuçta kontrol grubuna göre histolojik incelemede kondrosit apopitozunda ve kartilaj dejenerasyonunda azalma gözlemlemişlerdir (12). Çenesiz ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada; ratlarda oluşturdukları deneysel OA modeline 100 mg/kg/gün dozunda NAC'nin intraperitoneal 21 gün boyunca uygulamışlar, sonuçta kontrol grubuna göre sinovyal inflamasyonda ve kıkırdak proteoglikan kaybında azalma tespit etmişlerdir (69). Bu çalışmada, bu literatür bilgileri ve diz eklem hacmi göz önünde bulundurarak 3 ml 300 mg NAC (ASİST^{R} ampul) intraartiküler uygulandı. İntraartiküler HA uygulaması ile karşılaştırmanın tam anlamıyla yapılabilmesi için radyolojik olarak evre 2 ve evre 3 OA olan hastalar çalışmaya alındı. Uygulama esnasında ve takip döneminde herhangi bir yan etkiye rastlanılmadı.

Diz OA'nın spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Sedimantasyon, kan biyokimyası, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki normaldir. RF ve antinükleer antikor negatiftir. OA, non-inflamatuvar kronik bir hastalık olarak tariflenmesine rağmen inflamatuvar bir komponent en azından hastaların bazılarında ve bir dönemde olabilir. Kıkırdak yıkımı sonucu açığa çıkan inflamatuvar sitokinler ve hücreler, sinovyal dokuda inflamasyona neden olur. Bu yüzden inflamasyonun belirleyicisi olan CRP, OA'da yükselebilir (25). 1025 kadın üzerinde yürütülen bir çalışmada yüksek serum CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde diz OA prevalansını, diz OA'nın şiddetini arttırdığı ve

bilateral diz OA olan kadınlarda tek taraflı OA olanlara göre daha yüksek CRP düzeyleri görüldüğü saptanmıştır (26). Bu çalışmada ise her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ortalama serum CRP düzeyinde hafif bir yükseklik gözlendi. (HA grubu: 6,5±3,0 mg/L; NAC grubu: 6,9±3,0 mg/L).

HA ve NAC'nin antiinflamatuvar etkisi düşünüldüğünde bu ilaçların diz OA'lı hastalarda intraartiküler uygulanışı serum CRP düzeyini düşürebilir. Lo ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada; deneysel OA modelinde intraartiküler HA ve indometazin uygulamasının serum CRP düzeyi üzerine etkisini incelemiş ve sonuçta HA uygulanan grupta CRP düzeyinde hafif bir azalma tespit etmişlerdir. İndometazinle beraber HA uygulanan gruplarda ise serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (70). Palmieri ve arkadaşları yaptığı bir klinik çalışmada ise K/L'ye göre evre 2 ve 3 olan diz OA'da yüksek molekül ağırlıklı HA'nın intraartiküler uygulanışının serum CRP düzeyinde azalma meydana getirdiğini bildirmişlerdir (71). Bu çalışmada da intraartiküler HA ve NAC uygulaması sonrası serum CRP düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak hafif bir azalma gözlendi.

Eklem kıkırdağı, normal kıkırdak fonksiyonlarının devamından sorumlu olan ve ekstraselüler matriks moleküllerinin metabolizmasını düzenleyen kondrosit hücrelerinin oluşturduğu özelleşmiş bir dokudur. Fizyolojik koşullarda ektraselüler matriksin sentezi ve yıkımı denge içindedir. Sentez ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu OA gelişir. Günümüzde OA tanısı klasik olarak, klinik bulguları destekleyen radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ile konulmaktadır. Ancak eklem kıkırdağındaki değişiklikler radyolojik bulgular belirgin hale gelmeden yıllar önce başlamakta ve patoloji çoğu zaman erken olarak ortaya konamamaktadır. Bu nedenle kıkırdak hasarını hastalığın erken döneminde ortaya koymak ve tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek için biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Kıkırdak döngüsünü gösteren, vücut sıvılarında hastalığın evresine göre farklı konsantrasyonlarda tespit edilen bu OMB'ler hastalığın takibinde, prognoz belirlemede ve kıkırdak koruyucu olarak geliştirilen yeni ilaçların etkinliğinin izleminde kullanılmaktadır (4,5). Bu çalışmada intraartiküler NAC uygulamasının diz OA tedavisinde etkinliğini değerlendirmek ve tedaviye verdiği

yanıtın izleminde kullanmak amacıyla literatür bilgisi ışığında uygun olan OMB'ler sinovyal sıvıda ölçüldü. Bu OMB'ler; C-6S, MMP-3, CTX-II, TOS ve TAK'dir.

SOR, OA etyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu toksik ürünler kıkırdak matriks yıkımına, kondrosit apopitozuna ve sinovyal inflamasyona neden olur. Sonuçta eklem kıkırdağında kayıp ve sinovyal sıvı viskozitesinde azalma görülür. Hücreler SOR'nin bu toksik etkilerini azaltmak için antioksidan enzim kapasitesine sahiptir. Ancak OA'da bu antioksidan enzim kapasitesi azalmış ve oksidan kapasite artmıştır. Yapılan çok sayıda çalışmada OA'da SOR'nin arttığı, antioksidan enzim aktivitelerinin ise değişmediği veya azaldığı gösterilmiştir (22,31,33,35-37). OA'da bu oksidan ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için sinovyal sıvı TOS ve TAK konsantrasyonlarına bakılabilir.

OA'da intraartiküler HA ve NAC uygulaması SOR'nin neden olduğu toksik etkiyi azaltıp kıkırdak kaybını ve sinovyal inflamasyonu azaltabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda; HA'nın kondrosit hücrelerini SOR'ye karşı koruduğu, hidroksil radikallerini temizlediği ve sinovyal sıvı oksidan kapasiteyi azaltıp antioksidan kapasiteyi artırdığı veya değiştirmediği gösterilmiştir (6,38,42,47). Nakagawa ve arkadaşları deneysel OA modelinde intraartiküler NAC uygulamasının SOR üzerinde inhibisyon yaparak NO bağımlı kondrosit apopitozunu engellediğini göstermişlerdir (12). Ayrıca çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda NAC'nin GSH seviyesini artırıp SOR'yi temizlediği bildirilmiştir (11,13). Bu çalışmada hem intraartiküler HA hem de intraartiküler NAC uygulanan hastalarda enjeksiyonlardan sonra sinovyal sıvı TOS konsantrasyonunun tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlendi. Ancak NAC uygulanan hastalardaki sinovyal sıvı TOS konsantrasyonundaki azalma HA uygulanan hastalara göre daha fazla idi ($p<0.05$). Bu durum NAC'nin HA'ya göre daha fazla antioksidan etki gösterdiğine bağlanabilir. Her iki gruptaki hastalarda sinovyal sıvı TAK konsantrasyonunda ise değişme olmadığını gözlendi.

OA'da kıkırdak matriks yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan, proteinaz yapısındaki MMP'ler önemli rol oynar. Bu MMP enzimleri, OA patogenezinde rol oynayan IL-1 ve TNF-α başta olmak üzere katabolik sitokinler tarafından stimüle edilen kondrositler, sinoviositler ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. OA'da çok sayıda farklı MMP'ler rol oynamasına karşın MMP-3'ün geniş bir substrat spesifitesi vardır ve

tip 2 kollajen yıkımına neden olan mekanizmalarda önemli rol oynar. Yapılan çok sayıda çalışmada OA'da sinovyal ve kıkırdak dokuda MMP-3 aktivitesinin ve sinovyal sıvı MMP-3 konsantrasyonun artığı gösterilmiştir (5,23,49).

OA patogenezinde rol oynayan bu proteinazlar kıkırdak matriks yapısını oluşturan proteoglikanların ve kollajenin parçalanmasına neden olur. Proteoglikan yıkımı sonrası açığa çıkan agregan yıkım ürünleri sinovyal sıvıya ve az miktarda da olsa seruma geçer. Agregan yapım ürünü olan C-6S kıkırdak sentezinin bir göstergesidir. Çeşitli eklem patolojilerinde sinovyal sıvı düzeyleri yüksek bulunmuştur (30). Kollajenin parçalanması sonrası da çok sayıda yeni yapılar ortaya çıkar. Bunlar içinde en iyi bilineni CTX-II dir ve idrar, serum ve sinovyal sıvıda tespit edilebilmektedir. Ancak yapısal değişiklerle en iyi korelasyon ölçümler sinovyal sıvı içinde yapıldığında sağlanmaktadır. Tip 2 kollajen yıkım ürünü olan CTX-II'nin OMB'ler içinde hastalığın tanı ve takibinde önemli ve kabul gören bir belirteç olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (4,5).

OA'da intraartiküler HA uygulaması sitokinler tarafından aktive olan bu proteinazların sentezini azaltarak proteoglikan ve kollagen parçalanmasını azaltabilir. Ön çapraz bağ kesilerek oluşturulan deneysel OA modelinde intraartiküler HA'nın IL-1β ve MMP-3 ekspresyonu üzerinde inhibisyon yaptığı gösterilmiştir (50). Yine deneysel OA modelinde HA'nın TIMP-1 miktarını artırıp, MMP-3/TIMP-1 oranını azalttığı gösterilmiştir (23). İntraartiküler HA'nın C-6S üzerine etkisinin incelendiği klinik bir çalışmada ise; sinovyal sıvı C-6S konsantrasyonunun beş enjeksiyondan sonra azaldığı gösterilmiştir (47,48). Conrozier ve arkadaşları yaptığı klinik bir çalışmada ise intraartiküler HA'nın idrar CTX-II konsantrasyonunda azalma meydana getirdiğini göstermişlerdir (52).

OA'da NAC'nin ortamdaki SOR'yi temizleyerek katabolik sitokinler üzerinde supresyon etki yaptığı ve bu sayede sitokinler tarafından aktive olan hücrelerde proteinaz sentezini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12,13). Dolayısıyla proteinaz sentezindeki azalma proteoglikan ve kollagen yıkımını azaltacaktır. Morin ve arkadaşları yaptığı in vivo bir çalışmada; NAC'nin TNF-α ve IL-1β bağımlı MMP-3 gen ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (16). Homandberg ve arkadaşları NAC'nin TNF-α, IL-1 ve IL-6 katabolik sitokinleri üzerinde supresyon etki yaparak

dolaylı yoldan MMP-3 sentezini azalttığı ve sonuçta proteoglikan yıkımının azaldığını tespit etmişlerdir (63). Bu literatür bilgisi doğrultusunda OA'da intraartiküler NAC uygulaması dolaylı yoldan MMP-3 sentezinde azalma ve sonuçta sinovyal sıvı C-6S, CTX-II ve MMP-3 konsantrasyonlarında azalma meydana getirebilir.

Bu çalışmada intraartiküler HA enjeksiyonu sonrası sinovyal sıvı MMP-3 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlendi ($p<0.05$). C-6S ve CTX-II konsantrasyonlarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan ılımlı düzeyde azalma görüldü ($p>0.05$). İntraartiküler NAC tedavisi sonrası ise sinovyal sıvı MMP-3, C-6S ve CTX-II konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmalar gözlendi ($p<0.05$). Bu durum sonucunda NAC'nin OA patogenezinde görülen proteoglikan ve kollajen yıkımını HA'ya göre daha fazla engellediği de düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada hafif ve orta dereceli diz OA olan hastaların tedavisinde kondroprotektif özelliği olan HA'nın ve güçlü bir antioksidan olan NAC'nin intraartiküler kullanımı, hastaların klinik olarak ağrı ve fonksiyonel durumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşmeler meydana getirmiştir.
2. HA ve NAC antiinflamatuvar etki göstererek diz OA'da görülen sinovyal inflamasyonu azaltabilir. Bu sayede inflamasyonun belirleyicisi olan serum CRP düzeylerini de düşürebilir.
3. HA ve NAC diz OA'da kıkırdak yıkımında ve sinovyal inflamasyonda rol oynayan SOR oluşumunu azaltabilir. Bu çalışmada, NAC grubunda sinovyal sıvı TOS konsantrasyonundaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı olarak HA grubuna göre daha fazla bulundu. Bu durumda; diz OA'da NAC'nin HA'ya göre daha fazla antioksidan etki gösterdiği düşünülebilir.
4. Diz OA patogenezinde matriks yıkımında rol oynayan ve önemli bir enzim olan MMP-3'ün sinovyal sıvı konsantrasyonu, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. OA'da matriks yıkımı sonrası açığa çıkan C-6S ve CTX-II'nin sinovyal sıvı konsantrasyonu NAC grubunda istatistiksel olarak azalmasına karşın HA grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan ılımlı azalma gözlenmiştir. Bu durumda OA'da matriks yıkımını azaltmada NAC'nin HA'ya göre daha etkili bir rol oynadığı düşünülebilir.
5. Sonuç olarak; elde edilen bu klinik ve biyokimyasal veriler sonucunda diz OA'da NAC'nin progresif kıkırdak kaybını HA'ya göre daha fazla azalttığı düşünülebilir ve HA'ya alternatif bir tedavi seçeneği olarak intraartiküler NAC kullanılabilir. Ancak bu etkinin gösterilebilmesi için plasebo kontrollü daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Doral NM, Dönmez G, Atay ÖA ve ark. Dejeneratif eklem hastalıkları. TOTBİD dergisi 2007;6,(1-2):s.56-65.

2. Haugh AJ. Pathology of osteoarthritis. Lea&Febiger, Philadelphia 1993, pp.1699-703

3. Krasnokutsky S, Samuels J, Abramson SB. Osteoarthritis in 2007. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007;65(3):222-8.

4. Taşkıran E, Taşkıran D, Kutay FZ, Lök V. Sinoviyal sıvıdaki kıkırdak matriks yıkım ürünlerinin osteoartrit olgularının erken tanı ve izlenimindeki önemi. Acta Orthop Traumatol Turc 1995;29:455-8.

5. Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3(6):346-56.

6. Aslan ve ark. Gonartrozda farklı eklem içi ilaç uygulamalarının antioksidan sistem ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi. Gaziantep Tıp Derg 2012;18(1):1-6.

7. Balzas EA, Denlinger JL. Viscosuplementation: A new concept in treatment of osteoarthritis. J Rheum 1993;20(suppl 39):7-9.

8. Dıraçoğlu D. Osteoartritte intraartiküler hyalüronik asit tedavisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2007;53(4):154-9.

9. Abatangelo G, O'Regan M. Hyaluronan: Biological role and function in articular joints. Eur. J. Rheum. İnflamm 1995;15:9-16.

10. Larsen NE, Lombard KM, et al. Effect of hylan on cartilage and chondrocyte culteres. J Orthopaed Res 1992;10:22-42.

11. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Review; Molecular mechanisms of N-actylcysteine actions. Cell. Mol. Life Sci. 2003;60:6–20.

12. Nakagawa S, Arai Y, Mazda O. N-acetylcysteine prevents nitric oxide-induced chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in an experimental model of osteoarthritis. J Orthop Res 2010;28(2):156-63.

13. Roman-Blas JA, Contreras-Blasco MA. Differential effects of the antioxidant n-acetylcysteine on the production of catabolic mediators in IL-1beta-stimulated human osteoarthritic synoviocytes and chondrocytes. Eur J Pharmacol 2009;623(1-3):125-31.

14. Kröger H, Miesel R, Dietrich A. Suppression of type II collagen-induced arthritis by N-acetyl-L-cysteine in mice. Gen Pharmacol 1997;29(4):671-4.

15. Ueno T, Yamada M, Sugita Y. N-acetyl cysteine protects TMJ chondrocytes from oxidative stres. J Dent Res 2011;90(3):353-9.

16. Morin I, Li WQ, Su S, Ahmad M, Zafarullah M. Induction of stromelysin gene expression by tumor necrosis factor alpha is inhibited by dexamethasone, salicylate and Nacetylcysteine in synovial fibroblasts. J. Pharmacol. Exp. Ther 1999;289:1634–40.

17. Greene: Netter's Orthopaedics, (1st ed). Chapter 18-Knee and Leg, Anatomy. Chapter 4- Arthritic Disorders, Anatomy and Physiogly of the Joint 2006 pp.94-106.

18. Pelletier JM. Pathophysiology of osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 1998;6:374-76.

19. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. Arthritis Rheum 1997;40(12):2260-65.

20. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2005;13(9):769-81.

21. Felson DT, Radinb EL. What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? J Rheumatol 1994;21:181-83

22. Mazetti I, Grigolo B, Pulsatelli L, et al. Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Clin Sci 2001;101:593-99.

23. Lohmander LS, Hoerrner LA, Lark MV. Metolloproteinases, tissue inhibitor and proteoglycan fragmentsin knee synovial fluid in human osteoarthritis. Arthritis Rheum 1993;36:181-9.

24. Goldberg VM, Kettelkamp DB, Colger RA. Osteoarthritis of Knee. In;Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ, (Ed.). Osteoarthritis (Second Ed). WB. Saunders Comp USA 1992 pp. 599-620.

25. Henry J, Mankin D. Pathogenesis of Osteoarthritis. Kelley.s Textbook of Rheumatology,sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001 pp. 120-31.

26. Sowers M, Stein E et al. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteorthritis. Osteoartritis Cartilage 2002;10:595-601.

27. Spector TD, Hart DJ et. al. Low Level increases in serum C-reactive protein are presentin early osteoarthritis of the knee and pedict progressive disease. Arthritis Rheum 1997;40(4):723-7

28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiologic assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1987;16:494-501.

29. Dennisson E, Cooper C. Osteoarthritis: Epidemiology and classification, In Rheumatology, ed Mosby 2003 pp. 147-51.

30. Taşkıran D. Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41(Suppl)2:6-12.

31. Karan A, Karan MA, Vural P, ve ark. Synovial fluid nitric oxide levels in patients with knee osteoarthritis. Clin Rheumatol 2003;22:397-9.

32. Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 1998;10:263-8.

33. Altindag O, Erel O, Aksoy N, ve ark. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. Rheumatol Int 2007;27(4):339-44.

34. Regan EA, Bowler RP, Crapo JD. Joint fluid antioxidants are decreased in osteoarthritic joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury. Osteoarthritis Cartilage 2008;16(4):515-21.

35. Ertürk C, Altay MA, Selek S, Koçyiğit A. Paraoxonase-1 activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis and their relationship with radiological and clinical parameters. Scand J Clin Lab Invest 2012;72(5):433.

36. Kalacı A, Uz E, Aslan B, ve ark. Diz osteoartritli hastalarda eklem sıvısında nitrik oksit değerleri ve süperoksit dismutaz enzim aktiviteleri. Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi 2007;18(1):13-17.

37. Ivanova E, Ivanova B. Mechanism of the extracellular antioxidant defend. Exp Pathol Parasitol 2000;4:49-59.

38. Koçar Çelik S, Kahraman A, Maralcan G, ve ark. Osteoartritin Patogenezinde Rolü Olan Oksidatif Stres ve İnflamasyon Üzerine Hyalüronik Asidin Etkisi. Kocatepe Tıp Dergisi 2010;11:1-3.

39. Aydogan NH, Baydar ML, Atay T, ve ark. The effect of arthroscopic surgery and intraarticular drug injection to the antioxidation system and lipid peroxidation at osteoarthritis of knee. Saudi Med J 2008;29(3):397-402.

40. Vangsness CT, Burke WS, Narvy SJ, et al. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis: a pilot study. Bull NYU Hosp Jt Dis 2011;69(2):122-7.

41. Kokebie et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors. Arthritis Research & Therapy 2011;13(2):50.

42. Xu P, Zhang Y, Yao J. Study on the effect of sodium hyaluronate intra-articular injection on the treatment of knee osteoarthritis. Zhongguo Xiu Fu Chong JianWai Ke Za Zhi 2005;19:210-14.

43. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis- associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2006;14:1237-47.

44. Lohmander LS, Roos H, Dahlberg L, Lark MW. The role of molecular markers to monitor disease, intervention and cartilage breakdown in osteoarthritis. Acta Orthop Scand 1995;266:84-7.

45. Lohmander LS, Dahlberg L, Ryd L, Heinegard D. Increased levels of proteoglycan fragments in knee joint fluid after injury. Arthritis Rheum 1989;32:1434-42.

46. Sweet MBE, Coelho A, Schnitzler CM, et al. Serum keratan sulphate levels in osteoarthritis patients. Arthritis Rheum 1988;31:648-52.

47. Kobayashi K, Matsuzaka S, Yoshida Y,et al. The effects of intraarticularly injected sodium hyaluronate on levels of intact aggrecan and nitric oxide in the joint fluid of patients with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2004;12(7):536-42.

48. Hasegawa M, Nakoshi Y, Tsujii M, et al. Changes in biochemical markers and prediction of effectiveness of intra-articular hyaluronan in patients with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2008;16(4):526-9.

49. 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;311:205-12.

50. Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, et al. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta(IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 1999;7:182-90.

51. Jordan KM, Syddall HE, Garnero P, et al. Urinary CTX-II and glucosyl-galactosyl-pyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men. Ann Rheum Dis 2006;65:871-77.

52. Conrozier et al. Early Effect of Hyaluronic Acid Intra-Articular Injections on Serum and Urine Biomarkers in Patients with Knee Osteoarthritis: An Open-Label Observational Prospective Study. J Orthop Res 2012;30(5):679-85.

53. Leslie M, et al. Knee osteoarthritis management therapies. Pain Manag nurs 2000;1(2):51-57.

54. Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, et al. The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. Clin Orthop 2001;385:36–45.

55. Kırdemir P, Marsan A, Gogus N, ve ark. İntraartiküler neostigmin, tramadol ve tenoksikamın analjezik etkilerinin karşılaştırılması. Acta Orthop Traumatol Turc 2001;35(4):358-62.

56. Sampson S, et al. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. Am J Phys Med Rehabil 2010;89(12):961-9.

57. Evis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med 2011;2(1):66–70.

58. Wang CT, Lin J, Chang CJ, et al. Therapeutic effects ofhyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am 2004;86-A:538-45.

59. Anita Aggarwal, MD, Ian P. Sempowski, MD. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis Systematic review of the literature. Can Fam Physician 2004;50:249-56.

60. Bannuru et al. Therapeutic Trajectory of Hyaluronic Acid Versus Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arthritis & Rheumatism 2009;61(12):1704–11.

61. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62(12):1145-55.

62. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. Klinik Gelişim 1995;8:3906-11.

63. Homandberg GA, Hui F, Wen C. Fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis. I. Suppression by anti-oxidants. Biochim. Biophys. Acta 1996;1317:134–142.

64. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, ve ark. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. Osteoarthritis and Cartilage 2005;13:28-33

65. Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, et al. The effect of intraarticular administration of hyaluronic asid on osteoarthritis of knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluation. Eur J Rheum Inflamm 1995;15:47-56.

66. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Published by John Wiley and Sons.The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 1 :1121.

67. Ghosh P. The role of hyaluronic acid in health and disease: interactions with cell, cartilage and components of synovial fluid. Clin Exp Rheum 1994;12:75-82.

68. Tobetlo K, Yasui T et al. Inhibitory effects of hyaluronan on arachidonic acid release from labelled human synovial fibroblasts. Japan J Pharmacol 1992; 60:79-84.

69. Cenesiz S, Ciftci G, Yarım G, Nispet C. Investigation of the Effects of N-Acetyl Cysteine and Resveratrol to Acute Phase Response in Rats with Experimentally Induced Arthritis. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2012;18(6):991-96.

70. Lo YJ, Sheu MT, Tsai WC, et al. Intra-articular injection of hyaluronate and indomethacin in rabbits with antigen-induced arthritis. Rheumatol Int 2007;27(12):1099-111.

71. Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain. Drug Des Devel Ther 2013;7:7-12.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mustafa ÖZÇAMDALLI'ya ait **"Diz Osteoartriti Tedavisinde İntraartiküler Hyalüronik asit veya N-asetilsistein Enjeksiyonu Uygulamalarının Sonuçları"** adlı çalışma, jürimiz tarafından **Ortopedi ve Travmatoloji** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 19/08/2014

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mahmut ARGÜN .....

Üye : Prof. Dr. Mahmut ARGÜN .....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Oray Bulut .....

Üye : Yard. Doç. Dr. İbrahim H. KAFADAR .....