

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZİSLİ VE DİZ
OSTEOARTLİTLİ HASTALARDA SALMON KALSİTONİN
TEDAVİSİNİN ETKİLERİNİ DEĞERLENDİRMEK

Dr. Dilek SERİN KAYA

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZİSLİ VE DİZ
OSTEOARTLİTLİ HASTALARDA SALMON KALSİTONİN
TEDAVİSİNİN ETKİLERİNİ DEĞERLENDİRMEK

Dr. Dilek SERİN KAYA

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Onur ARMAĞAN

ESKİŞEHİR

2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Dilek SERİN KAYA' ya ait "Postmenapozal Osteoporozisli ve Diz Osteoartritli Hastalarda Salmon Kalsitonin Tedavisinin Etkilerini Değerlendirmek" adlı çalışma jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20.04.2010

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Funda TAŞÇIOĞLU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD	İmza
Üye	Doç. Dr. Onur ARMAĞAN Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD	İmza
Üye	Yard. Doç.Dr. Merih ÖZGEN Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../2010
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Cengiz ÖNER, Doç. Dr. Funda TAŞÇIOĞLU, Doç. Dr. Onur ARMAĞAN, Yard. Doç. Dr. Merih ÖZGEN'e, biyokimyasal serum örneklerinin çalışılmasında yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Özkan ALATAŞ ve araştırma görevlisi arkadaşım Dr. Ali DOKUMACIOĞLU'na, radyografik çekimler ve değerlendirme konusunda desteklerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Tamer KAYA ve Yard. Doç. Dr. Cüneyt ÇALIŞIR'a, tezin hazırlanmasında ve yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Şebnem YILMAZER' e, Dr. Özlem MEHMETOĞLU' na tez istatistiklerimin yapılmasında yardımcı olan Ahmet MUSMUL'a ve bölümdeki araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma her şey için gönül dolusu şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Serin Kaya, D. Postmenapozal Osteoporozisli ve Diz Osteoartritli Hastalarda Salmon Kalsitonin Tedavisinin Etkilerini Değerlendirmek: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Bu çalışma, nazal salmon kalsitoninin (sCT) tedavisinin diz OA' inde ağrı, fonksiyonel durum, kartilaj dejenerasyonu ile ilişkili serumda bulunan Nitrik Oksit (NO), Malondialdehit (MDA), İnterlökin 1 Beta (İL-1 β), Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3), idrarda bulunan C-terminal telopeptid tip II kollojen (CTX-II) düzeylerine ve MRG ile değerlendirilen kartilaj kalınlığı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Diz OA ve postmenapozal osteoporoz tanısı alan 50 bayan hasta, randomize olarak iki gruba ayrıldı. 30 kişiden oluşan 1. gruba 200IU/gün nazal sCT, 1200mg/gün kalsiyum ve 800İÜ/gün vitD3 tedavisi ve ev egzersiz programı, 20 kişiden oluşan 2. gruba ise 1200mg/gün kalsiyum ve 800İÜ/gün vitD3 tedavisi ve ev egzersiz programı 6 ay boyunca uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası VAS (istirahat, aktivasyon, yürüme), WOMAC (ağrı, tutukluk, toplam) parametreleri, 20 m yürüme süresi, serum İL-1 Beta, NO, MDA, MMP-3, 24 saatlik idrarda CTX-II ve MRG ile diz eklemi kartilaj kalınlığı değerlendirildi. Tedavi sonrası 1. grupta VAS ($p<0.001$), WOMAC ağrı, total ($p<0.001$) ve WOMAC tutukluk ($p<0.05$), 2. gruptaki hastalarda VAS istirahat, yürüme ($p<0.05$), WOMAC total ($p<0.05$) değerlerinde anlamlı iyileşme bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada, sadece 1. grupta VAS aktivasyonda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Yirmi metre yürüme süresinde ise TS' de 1. grupta anlamlı iyileşme vardı ($p<0.001$). Gruplar arasında ise anlamlı fark yoktu. NO ve CTX-II düzeylerinde, TS' de 1. grupta anlamlı düzeyde düşme vardı ($p<0,001$). Gruplar arasında ise TS' de serum NO düzeylerinde 1. grupta anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Tedavi sonrası grup 1 deki hastalarda MFK alanında anlamlı iyileşme vardı ($p<0,05$). Çalışmamızın sonuçları, nazal sCT tedavisinin diz OA' lı hastaların semptomatik tedavisinde etkili olduğu ve aynı zamanda anti-inflamatuar ve kondroprotektif etkilerinin de olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Nazal salmon kalsitonin, diz osteoartriti, postmenapozal osteoporoz.

ABSTRACT

Serin Kaya, D. Evaluation of Effects of Nasal Salmon Calcitonin Treatment in Postmenopausal Osteoporosis and Knee Osteoarthritis: ESOGÜ Medical School, Physiotherapy and Rehabilitation Department, Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2010. This study was to evaluate effects of nasal salmon calcitonin (sCT) treatment in knee OA on the functional condition, NO, MDA, IL-1 β , MMP-3, CTX-II levels in the serum with regard to cartilage degeneration and thickness, which is evaluated by MRI. 50 patients diagnosed with knee OA and postmenopausal osteoporosis were randomly separated into two groups. The 1st group that included 30 persons was given 200IU/day nasal sCT, 1200mg/day calcium, 800IU/day vitD3 treatment and home exercise program, and the 2nd group that comprised of 20 persons was given 1200mg/day calcium, 800IU/day vitD3 treatment and home exercise program for 6 months. The patients were assessed before and after the treatment VAS (rest, activation walking), WOMAC (pain, stiffness, total) with, 20 m walking time, serum levels IL-1 β , NO, MDA, MMP-3, CTX-II in 24-hour urine, and knee joint cartilage thickness results by MRI. Following the treatment, significant improvement was observed in VAS ($p<0.001$), WOMAC pain, total ($p<0.001$) and WOMAC stiffness ($p<0.05$) in group 1, and VAS resting, walking ($p<0.05$), WOMAC total ($p<0.05$) values of group 2. In the comparison between the groups, significant difference was found in VAS activation in the group 1 ($p<0.05$). In group 1 demonstrated significant improvement after the treatment in 20-meter walking time parameters ($p<0.001$). Difference was not established between the groups. In NO and CTX-II levels significant decrease was observed in group 1 following the treatment ($p<0.001$). Between these groups, significant difference was found only in serum NO levels in group 1 ($p<0.001$). Significant improvement was established in MFK of the patients in group 1 after the treatment ($p<0.05$). The results of our study demonstrated that nasal sCT treatment is effective in the symptomatic treatment of patients with knee OA, and it contains anti-inflammatory and chondroprotective effects as well.

Keywords: Nasal salmon calcitonin, knee osteoarthritis, postmenopausal osteoporosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1. Eklem Kapsülü	3
2.1.2. Kemik Yapılar	3
2.1.3. Eklem Dış Ve İç Bağları	3
2.1.4. Menisküsler	4
2.1.5. Diz eklemi kasları	4
2.1.6. Eklem Kartilajı	4
2.1.7. Sinovyal zar ve sinovyal sıvı	5
2.2. Osteoartrit	6
2.2.1. Risk Faktörleri	6
2.2.2. Osteoartrit Patogenezi	8
2.2.3. OA sınıflandırılması	11
2.3. Diz Osteoartriti	11
2.3.1. Tanı kriterleri	11
2.3.2. Klinik bulgular	12
2.3.3. Laboratuvar	13
2.3.4. Radyolojik bulgular	13
2.4. Diz OA de tedavi yaklaşımları	13
2.4.1. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri	14
2.4.2. Farmakolojik Tedaviler	16
2.4.3. Cerrahi Tedavi	16

2.4.4. Semptomatik Yavaş Etkili ve Hastalığı Modifiye Edici OA İlaçları	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	21
3.3. Tedavi protokolü	22
3.4. Değerlendirme Parametreleri	23
3.4.1. Diz Ağrısının Değerlendirilmesi	23
3.4.2. Yirmi Metre Yürüme Süresi	23
3.4.3. WOMAC Osteoartroz İndeksi	23
3.4.4. Radyografik Değerlendirme	24
3.4.5. Biyokimyasal Değerlendirme	26
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	Amerikan Romatizma Derneği
ANA	Antinükleer antikor
CT	Kalsitonin
CDGF	Kondrosit derive büyüme faktörü
CGF	Konrosit büyüme faktörü
COMP	Kartilaj oligometrik matriks proteini
CRP	C reaktif protein
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
İL-1 β	İnterlökin-1 beta
İL-1R	İnterlökin-1 Reseptörü
İL-1Ra	İnterlökin-1 Reseptör antagonisti
iNOS	Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
KGL	Kellgreen Lawrence sınıflaması
MDA	Malondialdehit
MMP	Matriks metalloproteinaz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
OA	Osteoartrit
PAI	Plajminojen aktivatör inhibitörü
PG E2	Prostaglandin E2
RF	Romatoid faktör
sCT	Salmon Kalsitonin
SOAİİ	Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
TGF- β	Transforming büyüme faktörü-beta
TIMP	Doku inhibitör metalloproteaz
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
TÖ	Tedavi öncesi

TS	Tedavi sonrası
VAS	Vizüel analog ağrı sakalas
VKI	Vücut kitle indeksi
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

TABLolar

	Sayfa
2.1. Diz OA' sında ACR tanı kriterleri	12
3.1. Kellgren Lawrance radyolojik evreleme sistemi	23
3.2. WOMAC osteoartroz indeksi	25
3.3. Kıkırdak defektlerinin MRG ile evrelendirilmesi	27
4.1. Hastaların demografik özellikleri	29
4.2. Hastaların TÖ klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ve radyolojik değerlendirilmesi	31
4.3. Hastaların VAS değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	32
4.4. Hastaların WOMAC değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	33
4.5. Hastaların 20 metre yürüme değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	33
4.6. Hastaların serum inflamatuvar mediatör değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	34
4.7. Hastaların diz MRG bulgularının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	35

1. GİRİŞ

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

Osteoartritteki dejeneratif süreç sadece kartilaj ile sınırlı değildir. Deneysel ve klinik gözlemler; eklem kartilajının yapısal bütünlüğünün normal subkondral kemik turnoverına, sağlam kondrosit fonksiyonuna ve normal biyomekanik streslere bağlı olduğunu göstermektedir (2). Subkondral kemik ve eklem kartilajı arasında güçlü bir ilişki bulunduğu dikkate alındığında ideal bir terapötik ajan hem kemiğin hemde kartilajın metabolik aktivitesini düzenleyecek şekilde etkili olmalıdır (2).

Kalsitonin (CT) 20 yılı aşkın bir süredir osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Kalsitonin, direkt osteoklastlar üzerine etki eden ve osteoklastik kemik resorpsiyonunu inhibe eden peptid yapıda bir hormondur. Son zamanlarda CT' nin hem kartilaj hem de subkondral kemikte etkili olduğu, OA' da kartilaj lezyonlarının şiddetini azalttığı, değişen biyokimyasal içerik ve kartilaj matriksin supramoleküler organizasyonunda etkili olduğu yapılan in vivo ve in vitro deneysel çalışmalarda gözlenmiştir (3, 4, 5).

Ayrıca yapılan pek çok klinik çalışmada, CT' nin özellikle vertebral fraktürlü hastalarda analjezik etkili olduğu saptanmıştır (6, 7). Ancak CT' nin bu analjezik özelliği sadece kemiğe spesifik değildir. Daha önce yapılan çeşitli

çalışmalarda migren, fantom ağrısı, refleks sempatik distrofi gibi kas iskelet sistemi dışı ağrılarda da etkili olduğu gösterilmiştir (8, 9, 10).

Kalsitoninin analjezik özellikleri, kartilaj ve subkondral kemik üzerine olan etkileri dikkate alındığında OA' nın tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceği hipotezi ortaya çıkmıştır.

Bu hipotez doğrultusunda yaptığımız çalışmanın amacı; diz OA' sı ve postmenapozal osteoporozu olan bayan hastalarda, nazal sCT tedavisinin kartilaj ile ilişkili biyokimyasal parametreler üzerine etkisini ve bunun Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile kartilaj kalınlığına yansımasını tespit etmek ve hastaların kliniği üzerine etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi

Diz eklemi, ginglymus (menteşe) tipi bir eklem olup, insan vücudunun en büyük eklemidir. Diğer menteşe tipli eklemlerden farklı olarak fleksiyon ve ekstansiyon dışında, fleksiyon sırasında bacağına bir miktar rotasyon, adduksiyon ve abduksiyon hareketine de izin verir. Diz eklemi tibiofemoral ve patellofemoral eklem yüzeylerinden oluşmaktadır (11).

Eklemin fonksiyon ve stabilitesi eklem kapsülü, kemik yapılar, eklemin dış ve iç bağları, menisküsler, kaslar, kartilaj, sinovial zar ve sinovial sıvı tarafından sağlanır.

2.1.1. Eklem Kapsülü

Fibröz yapıdaki eklem kapsülü, tendon ve bağların yapısına katılmasıyla daha da güçlenmiştir. Ancak çevreden gelen bu lifler kapsülün her tarafına eşit olarak dağılmadığından kapsülün her tarafı aynı kalınlık ve sağlamlıkta değildir (12).

2.1.2. Kemik Yapılar

Diz eklemi femur, tibia ve patelladan oluşmaktadır. Femur alt yüzünde medial ve lateral kondiller yer alır. Kondillerin alt yüzeyleri tibia platoları, ön yüzeyleri ise patella ile eklem yapar. Femur ve tibia shaftları arasında 5-8° lik bir valgus açısı vardır. Tibia platosu eminentia interkondilare ile medial ve lateral platolara ayrılır. Medial plato oval ve medial menisküsle uyumludur. Lateral plato yüzeyi ise yuvarlak ve hafifçe konvektir. Bu konveksite lateral femoral kondilin fleksiyonda iyi bir kayma (*roll-back*) yapmasına olanak sağlar. Patella vücudun en büyük sesamoid kemiğidir. Dizin önünde, kuadriseps femoris tendonunun derin lifleri arasına yerleşmiştir (11, 12).

2.1.3. Eklemin Dış ve İç Bağları

Dış bağlar patellar, medial ve lateral ligamanlardır. Patellar ligaman, eklem stabilitesinde en fazla rol alan bağıdır. Medial kollateral ligaman, eklemden medial stabilizeyi sağlarken lifleri medial menisküsle bağlantılıdır ve yaralanmasında medial menisküs yaralanması da izlenir. Lateral kollateral

ligaman ise tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlayan en önemli yapıdır (12, 13).

İç bağlar; ön ve arka çapraz bağlardır. Ön çapraz bağ, femurun tibia üzerinde öne doğru hareketini engeller, dizi ekstansiyonda stabilize eder ve iç-dış rotasyonları kontrol eder. Arka çapraz bağ posterior stabiliteyi sağlar ve dizin fleksiyonuna yardım eder (12).

2.1.4. Menisküsler

Fibrokartilajinöz yapıdaki menisküsler şok absorban yapılardır. İç menisküs yarım ay şeklindedir, dış menisküse göre daha az hareketlidir ve sık yaralanır. Dış menisküs çember biçimindedir ve eklem kapsülüne gevşek olarak yapıştığı için daha hareketlidir (12).

2.1.5. Diz Eklemi Kasları

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

Hamstring grubu kaslar (m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoris) dizin fleksiyonundan sorumludur. İç rotatorlar; m. popliteus, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius ve m. gracilis'tir. Dış rotatorlar ise m. biceps femoris ve m. tensor fascia lata'dır. M. biceps femorisin kısa başı haricinde tümünün sinir innervasyonu n. tibialis tarafından sağlanır. M. biceps femorisin kısa başını ise n. peroneus communis innerve eder (11,13).

2.1.6. Eklem Kartilajı

Normal eklem hyalin kartilajdan oluşmaktadır. Yapısında % 70' den fazla oranda su bulunur ve temel hücreleri olan kondrositler toplam hacmin yalnızca % 1-2 kadarını oluşturur. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezlerler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar (14). Hücre dışı matriks, kollojen ve proteoglikan ağı içerir. Kollojen ağı gerilme gücünü, proteoglikan ağı da kompresyona dayanmayı sağlar (15). Artiküler kartilaj, kan damarları ve sinirsel innervasyondan yoksun olup sinovyal sıvıdan difüzyon yolu ile beslenir (16,17) .

Hücre dışı matriks elemanları:

1. Kollajenler: Kartilaja özgü sayılan kollagen tipleri II, IX, XI
2. Proteoglikanlar: Agrekan, Versikan, Perlekan, Biglikan, Dekorin, Fibromodulin, Lumikan, Prolin ve argininden zengin uç içeren lösinden zengin tekrar proteini-PRELP, Kondroadherin
3. Diğer moleküller: Glikozaminoglikanlar (hyaluronik asit, kondroidin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfat), Bağlantı proteini, Kartilaj oligomerik matriks proteini(COMP), Kartilaj matriks proteini-matrilin1 ve 3, Kartilaj ara tabaka proteini-CILP, Glikoprotein 39, Fibronektin, Tenasin-c
4. Membran proteinleri: CD-44, Sindekan-3, AnkorinCII, İntegrinler şeklinde sınıflandırılabilir (15)

Histolojik olarak ise eklem kartilajı dört tabakadan oluşur:

1. Yüzeysel teğetsel (tanjansiyel) bölge: İnce kollagen lifleri içerir.
2. Orta (geçiş) bölge: Kalın kollagen lifleri içerir.
3. Derin (radial) bölge: En kalın kollagen liflerini içerir.
4. Kalsifiye kartilaj bölgesi: Subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral kemikleşme sonucu oluşmuş bir alandır. Bu bölge, subkondral kemik ve kalsifiye olmamış diğer kartilaj bölgeleri arasında mekanik tampon görevi yapar. Yüzeyden derine doğru gidildikçe kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar, su oranı azalır, kollagen liflerinin kalınlığı artar. En yüzeysel tabakada lifler yüzeye paralel, derin tabakalarda ise yüzeye dik dizilim gösterirler (14).

2.1.7. Sinovial Zar ve Sinovial Sıvı

Sinovial zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, eklem kartilajını örtmeyen, damardan zengin bir bağ dokudur. Vasküler beslenmesi iyi olduğu için yenilenme kapasitesi yüksektir. Sinovyal tabakada bulunan hücreler, makrofaj benzeri etki gösterirler ve hyaluronik asit, proteoglikan, kollajen Tip I-III, metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP), latent proteinaz, kollajenaz sentezlerler (18).

Sinovial sıvı, plazmanın sinovial aralığa geçen bir filtratıdır. Sinovial sıvı miktarı 2-4 ml arasındadır. Renksiz, berrak, viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite hyaluronik asit içeriğine bağlıdır (18).

2.2. Osteoartrit

Osteoartrit sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen, eklem kartilajında erozyon, osteofitik oluşumlar, subkondral skleroza yol açan eklem harabiyetine karşı gelişen bir tamir sürecidir (1, 19, 20).

2.2.1. Risk Faktörleri :

Yaş: İlerlemiş yaş OA için önemli bir risk faktörüdür. Osteoartrit 25-34 yaş arasında % 0.1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran % 80' in üzerine çıkmaktadır (21).

Cinsiyet: Kadınlarda OA gelişimi erkeklere göre iki kat fazladır. Osteoartrit insidansında 50 yaşından sonra görülen cinsiyet farklılıkları postmenapozal östrojen eksikliğine bağlı olabilir. Artiküler kondrositlerin fonksiyonel östrojen reseptörlerine sahip olmaları bu hücrelerin östrojen tarafından denetim altında tutulduğunu düşündürmektedir. Ayrıca kadınlarda daha fazla sayıda eklem tutulmakta ve sabah sertliği, eklemden şişlik ve gece ağrısı gibi klinik semptomlar daha sık oluşmaktadır (22).

Obesite: Osteoartrit için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür. Obesite ve OA arasındaki ilişki sırasıyla diz, el ve kalça eklemlerinde belirgindir (23). Özellikle genç veya orta erişkinlik döneminde obez olanlarda ileride diz OA meydana gelmesi riski artmıştır, genç dönemdeki obesite bu riski daha da arttırmaktadır (24).

Genetik Faktörler: Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer jeneralize OA' da genetik faktörler etkili bulunmuştur (18, 21, 25).

Osteoporoz: OA ve osteoporoz ilerleyen yaşla birlikte en sık karşılaşılan iki hastalıktır. Bu iki hastalık arasında ters ilişki olduğunu öne süren çalışmalar vardır (26). Osteoartritli hastalardaki kemik yoğunluğu, OA' dan etkilenen eklemlerden

uzak bölgelerde bile, aynı yaş grubu kontrollerden daha yüksektir (27). Osteoporoz tedavisinin OA riski üzerine olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Son yıllarda araştırmalar kemik döngüsünü baskılayan ilaçların OA gelişim riskini azaltıp azaltmayacağı konusuna yönelmiştir (26).

Eklem Bozuklukları ve Travma: Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığı, major ve tekrarlayan minör travmaların OA için risk oluşturduğu bilinmektedir (18).

Mesleki Zorlanmalar: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde (tarım işçisi, inşaat işçisi v.s) diz OA' sının daha sık olduğu gösterilmiştir (18).

Spor Aktiviteleri: Güreşte servikal vertebra, diz ve dirsek, boksta karpometakarpal, bisiklet binmede patellofemoral, futbolda diz ve ayak bileği, balede talar eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (18).

Kas Güçsüzlüğü ve Proprioepsiyon Bozukluğu : Kuadriseps kasında zayıflık diz OA' sının başlamasında ve hızlanmasında etkili bulunmuştur. Eklemdeki mekanoreseptörlerde hasar nedeniyle proprioepsiyonun bozulması OA için risk faktörüdür. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir (25).

Fiziksel Aktivite Yetersizliği: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar (25).

Hipermobilite: Yaygın eklem laksitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi hastalıklarda OA riskinin de arttığı bildirilmektedir (18, 23).

Sigara: Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen görüşler yanında, nikotinin kondrositlerin glikozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına ilişkin görüşler de vardır (18).

Diğer Hastalıklar: Osteoartrit ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında, obesiteden bağımsız olarak ilişki tesbit edilmiştir. Diabetes mellitusda eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duyuşal uyaranların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır (16).

2.2.2. Osteoartrit Patogenezi

Osteoartrit, sinovia ile kaplı eklemlerde kartilaj yapısındaki kayıp ile karakterize kronik bir hastalıktır. Osteoartrit sadece eklem kartilajını değil aynı zamanda subkondral kemik, ligamanlar, kapsül, sinovyum ve çevre kas dokusunu da etkilemektedir (28).

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

Zaman içerisinde gelişen eklem kartilaj kaybına biyokimyasal değişiklikler eşlik eder. Biyokimyasal değişiklikler erken dönemden geç döneme kadar farklılıklar göstermektedir. Erken OA' da kartilajın su içeriği belirgin olarak artar, matriks agreganı tükenir ve bunu kartilaj fibrilasyonu ve laserasyonuna neden olan kollojen yıkımı izler. Sonuç olarak kollojen tip II liflerinin çapı azalır, boyu kısalmır. Başlangıçta proteoglikan konsantrasyonu artarken, hastalığın ilerlemesi ile birlikte proteoglikan konsantrasyonu azalır ve glikozaminoglikan zincirlerinin boyu kısalmır. Proteoglikan kaybı eşik değere ulaştığında, başlangıçta artmış olan su içeriği normalin altına düşer (15).

Osteoartritin şiddeti arttıkça, kondrositler tarafından sentezlenen matriksi yıkan enzimlerin (proteinazların) sekresyonu belirgin ölçüde artar ve metabolik değişiklikler devreye girmiş olur (1). Proteinazlar; Matriks Metalloproteinaz (MMP)' ler, aspartik proteinazlar, sistein proteinazlar ve serin proteinazlardır.

MMP' ler; 1-Kollojenaz (MMP-1, MMP-8, MMP-13),

2-Jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9),

3-Stromelizinler (MMP-3 ve MMP-10),

4-Matrilisinler (MMP-7 ve MMP-26) ve

5-Disintegrin ve metalloproteinaz ailesi (ADAM)' dan oluşur. Kollajenaz-1 (MMP-1), Kollajenaz 2 (MMP-8) ve Kollajenaz 3 (MMP-13) sırasıyla tip III, I ve II kollojeni yıkmak için daha spesifik davranırlar (15). Matriks Metalloproteinaz-1 OA süreci içinde giderek yükselir, MMP-13 ise remodelling fazında görev alır ve OA şiddeti arttıkça azalır (6). Matriks Metalloproteinaz -2 (jelatinaz A) ve MMP-9 (jelatinaz B) jelatini yanı sıra agrekanı yıkarlar. Matriks Metalloproteinaz -3 (stromelizin-1) ve MMP-10 (stromelizin-2) kollojen IV, agrekan, fibronektin ve laminini yıkar (15). Matriks Metalloproteinaz -3 (stromelizin-1) OA ile direkt ilişkili bulunmuştur (6). ADAMS agrekanaz olarakta isimlendirilir. Aspartik proteinazlardan Katepsin D en büyük aspartik proteinazdır, agrekan ve kollojen telopeptidleri gibi bir çok substratı parçalar. Proteinaz aktivitesi kontrolü proteinazların doğal inhibitörleri ile sağlanır. Bunlar; α 2-makroglobulin, TIMP 1-4, sistein proteinaz inhibitörleri ve serin proteinaz inhibitörleridir. Serin proteinazların içinde plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1, PAI-2) bulunur. Osteoartritte proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki dengesizlik kartilaj ve kemik hasarına neden olur. Enzimler arası dengenin sağlanmasında özellikle TIMP ve PAI-1 rol alır. Bu inhibitörler Transforming Büyüme faktörü (TGF- β) kontrolü altında sentezlenirler (15).

Kartilaj metabolizmasında yer alan enzimlerdeki değişiklikler tek başına OA' daki yıkımı açıklayamamaktadır. Osteoartritik sinovyumda artmış miktarlarda, kartilaj ve kondrosit fonksiyonu üzerinde direkt etkileri olan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri mevcuttur. Osteoartritte en temel proinflamatuvar sitokinler; İnterlökin-1beta (İL-1 β) ve Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α)' dır. İnterlökin-1 β , sinovyadaki mononükleer hücreler ve kondrositler tarafından sentezlenir ve pro-kollajenaz ve pro-stromelizin salınımını stimüle eder. Bunların yanısıra jelatinaz, fosfolipaz A2, doku plazminojen aktivatörü, TIMP ve PAI -1 gibi enzimlerin kartilajdan salınımını sağlar. Aynı zamanda inflamasyonu ve kemik rezorbsiyonunu artıran Prostaglandin E₂ (PG E₂)' nin salgılanmasına neden olur. Özetle İL-1 β ; proteoglikan sentezini azaltmakta, kartilajın matriks onarımını bozmakta ve erozyona yol açmaktadır. İnterlökin-1 beta biyolojik etkilerini spesifik hücre reseptörü (İL-1R) üzerinden gösterirken, İL-1 β reseptör

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

Monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen TNF- α , kollajen yapımını ve agrekan sentezini baskılar. Kondrositlerden PG E₂ ve İL-6 üretimini artırır. Ancak TNF- α nın etkisi İL-1 β ' ya göre on kat daha zayıftır (28).

Osteoartrit gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer bir sitokin olan Nitrik Oksit (NO); kondrositlerden İL-1 β stimülasyonu ile salınır. Nitrik Oksit; kondrosit proliferasyonunu inhibe eder, kondrosit apoptozunu indükler, ekstrasellüler matriks sentezini baskılar ve MMP aktivitesini artırır ve İL-1Ra sentezini azaltır. Nitrik oksit, oksijen varlığında nitrit ve nitrate, diğer reaktif oksijen radikallerinin varlığında ise önce peroksinitrite (ONOO), sonra da hidroksil radikallerine dönüşür. Peroksinitrit, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatan sitotoksik bir radikaldir. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise malondialdehit (MDA) adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır. Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri ile hücre dışı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kartilaj dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır (29). Nitrik Oksit sentaz için selektif inhibitör olan indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) varlığında ise, MMP salınımı ve kartilaj hasarında azalma tespit edilmiştir. Osteoartritte NO sentaz (NOS) ekspresyonunda artma ve dolayısıyla sinovyal sıvıda yüksek nitrit/nitrat oranları gözlenir (28).

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

Normal kartilajda yapım ve yıkım eşitken OA'da ise yıkım fazladır ya da yapım azdır. Diğer yandan anti-inflamatuvar sitokinler (İL-6, İL-10, İL-13) ve büyüme faktörleri kartilaj onarımına katkıda bulunur. Kartilajı stimüle eden büyüme faktörlerinden somatomedin-C veya diğer adıyla insüline benzeyen büyüme faktörü-1 (IGF-1) eklemdaki kondrositlerde mitotik aktiviteyi,

kondrositlerin farklılaşmasını, proteoglikan sentezini, kollajen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırmaktadır. Diğer büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörü (FGF), kondrosit büyüme faktörü (CGF), kartilajdan derive olan büyüme faktörü (CDGF)' dir. Bu faktörlerin hepsi kartilajda stimülatör görevi yaparlar. Eklem kartilajında bol miktarda bulunan TGF- β ' nın, PG sentezini stimüle ettiği ve PG yıkımını inhibe ettiği gösterilmiştir (1, 14, 30)

2.2.3. Osteoartrit Sınıflandırması

A-Primer (İdiyopatik)

1-Lokalize OA (Bir eklemden ön planda)

- a- Kalça (superolateral, superomedial, medial)
- b-Diz (medial, lateral veya patellafemoral)
- c-El (interfalangial ve / veya birinci karpometakarpal)
- d-Omurga (apofizer eklemler ve/veya intervertebral disk hastalığı)
- e-Diğerleri (omuz, dirsek, el bileği, ayak bileği)

2-Generalize OA (Kellgren's Sendromu)

- a-El (Heberden nodülleri)
- b-El, diz, spinal apofizyal eklem tutulumu

B- Sekonder OA

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

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

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

d-İnflamatuar nedenlere bağlı: İnflamatuar artrit , enfeksiyon

e-Yapısal bozukluklar: Osteonekroz, osteokondrit

f-Bağ doku hastalıkları: Hipermobilité sendromu, mukopolisakkaridozlar (16, 18).

2.3. Diz Osteoartriti

2.3.1. Tam Kriterleri

En yaygın kullanılan Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından önerilendir ve klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir (31).

Tablo 2.1. Diz OA' sında ACR Tanı Kriterleri

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

2.3.2. Klinik Bulgular

Osteoartritde semptomlar genellikle yavaş ve sinsi seyirli başlar, genellikle etkilenen eklem lokalizedir. Ağrı en sık semptomdur ve genellikle sinsi başlangıçlı, aralıklı, hafif şiddette, derin ve sızlayıcı karakterdedir. Ağrının nedeni multifaktöriyel olup hastalığın aşamasına göre değişiklik gösterir. Hastalık progresyon gösterdikçe istirahat ağrısı ve gece ağrısı ilave olur. Ağrı özellikle yürüme, merdiven inip, çıkma ve çömelme sırasında artar. Diz OA' sında yürüme antalgik şekildedir. İstirahat sonrası artan tutukluk sık görülen bir semptom olup diğer enflamatuvar hastalıkların aksine 30 dakikadan daha az sürmektedir. Ağrı ve tutukluk hava şartlarına da bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Krepitasyon ve

çıtırtı sesi hastalığın ilerleyen safhalarında diz hareketi ile hasta tarafından hissedilebilir. Osteofitler düzensiz ve sert şişlikler şeklinde palpe edilebilir. Sinovit ve efüzyon diğer eklemlere kıyasla diz ekleminde daha sık görülür. Aktif veya pasif eklem hareket açıklığı sırasında kısıtlılık ve krepitasyon saptanabilir (32). Ayrıca kuadriseps kasında atrofi, diz propriosepsiyonunda bozulma da klinik bulgulardandır (16).

2.3.3. Laboratuvar

Komplike olmayan OA' lı hastaların çoğunda eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C- reaktif protein (CRP) , rutin kan sayımları ve biyokimyasal analizler normaldir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) negatiftir. Sinovyal sıvıda hafif enflamasyona ait nonspesifik özellikler görülür. Bunlar; hacimde artış, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artıştır (28). Eklem sıvısında kalsiyum pirofosfat dihidrat veya hidroksiapatit kristalleri saptanabilir (33).

2.3.4. Radyolojik Bulgular

Direk radyografiler çok hassas olmamalarına karşın diz OA tanısında en faydalı görüntüleme yöntemleridir. Radyolojik görünüm karakteristik olduğu için başka yöntemlere nadiren ihtiyaç duyulabilir. Osteoartritde sık görülen bulgular, eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral kemikte skleroz (eburnasyon), subkondral kistler ve eklem kenarlarındaki osteofitlerdir. Deformiteler, sublüksasyon ve eklem fareleri daha çok ileri vakalarda görülür. Genellikle OA' da, radyolojik bulgularla semptomlar arasında zayıf bir korelasyon vardır. Özellikle diz ekleminde hyalin kartilajın kalınlığını değerlendirmek için ayakta ekleme ağırlık bindirilerek antero-posterior film çekilebilir. Dizin üç kompartman halinde değerlendirilmesi pratikte faydalıdır; medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral (34).

2.4. Diz Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımları

Diz OA tedavisinde amaç; ağrıyı azaltmak, mobilitayı artırmak ve sakatlığı azaltmaktır. Diz OA' sının optimal tedavisi için EULAR 2003 yılında hem kanıtlara, hem de uzman görüşüne dayanan 10 maddelik bir sonuç bildirmiştir (21).

Diz OA tedavisinde 2003 EULAR önerileri

- 1- Diz OA' sının optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin birlikte kullanımını gerektirir.
- 2- Diz OA' sının tedavisi obezite, bedensel aktivite, yaş, ağrının şiddeti, sakatlık düzeyi, enflamasyon durumuna göre belirlenmelidir.
- 3- Diz OA' sının farmakolojik olmayan tedavisi, düzenli eğitim, egzersiz, yardımcı alet kullanımı (baston, tabanlık, dizlik) ve kilo vermeyi kapsamalıdır.
- 4- Parasetamol ilk kullanılması ve başarılı olursa uzun dönemde tercih edilmesi gereken ilaçtır.
- 5- Topikal uygulamalar klinik etkinliğe sahiptir ve güvenlidir.
- 6- Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda SOAİİ (steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar)' lar mide koruyucu ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır.
- 7- SOAİİ' ların kontrendike ya da etkisiz olduğu durumlarda, tek başına veya parasetamolle kombine olarak opioid analjezikler önerilmektedir.
- 8- Semptomatik yavaş etkili OA ilaçları (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, diansein, hyaluronik asit) semptomatik ve modifiye edici etkiye sahiptir.
- 9- Uzun etkili kortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonu, özellikle effüzyonun eşlik ettiği durumlarda önerilmektedir.
- 10- Ciddi ağrı ve sakatlık durumunda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

2.4.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Hasta Eğitimi

Yaşam kalitesini arttırıcı ve ağrıyı azaltıcı kurslar, hastaların eğitiminde kitap, broşür, video gibi araçlardan faydalanılmalıdır (32). Kişisel eğitim programlarıyla da hastalıkla başa çıkabilme yöntemleri öğretilmelidir.

Diyet

Obesite diz OA' sının gelişimi için bir risk faktörüdür ve hastalığın radyolojik ilerleyişi ve özürülülüğü ile ilişkilidir. Diz OA' sı olan kilolu hastalarla yapılan küçük çalışmalarda çok az kilo kaybının (<5kg) bile önemli derecede kısa ve uzun dönem OA semptomlarını azalttığını göstermiştir (32).

Mekanik Destekler

Henüz yeterli delil oluşturacak kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesede çeşitli ortezler, yardımcı cihazlar ve tabanlıklar OA' lı hastalarda fayda sağlayabilir. Hastalara şok absorbe edici, iyi mediolateral desteği olan, yeterli ark destekli ve kalkaneal yastıklıklı ayakkabı kullanmaları tavsiye edilmelidir. Lateral topuk kamaları medial tibiofemoral kompartman OA' sına bağlı ağrıyı azaltır ve patellaya uygulanan patellar bantlama patellofemoral OA' da ağrıyı azaltabilir. Baston yürüteç gibi basit yürüme araçları aşırı eklem yükünü azaltarak ağrıyı azaltırlar (32).

Ayrıca kalça ve ayak deformitelerinin düzeltilmesi, uzun süreli dizler bükülü olarak çalışmaktan kaçınılması, yüksek topuklu ayakkabılar giyilmemesi diz OA' sından korunmaya yardımcı önlemlerdir (16, 21).

Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi modaliteleri diz OA tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının korunması yada düzeltilmesi, etkilenmiş kaslardaki spazmın çözülmesi veya kasların güçlendirilmesi amaçlarıyla uygulanmaktadır. Bu amaçlara yönelik olarak elektroterapi, lazer, akupunktur, elektromanyetik alan, lazer, yüzeysel ısıtma, derin ısıtma, soğuk uygulama, manüplasyon ve masaj tedavileri kullanılmaktadır (33).

Egzersiz

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

Diz OA' lı hastalarda kuadriseps kas kuvveti daima zayıftır bu nedenle her hastaya kuadriseps güçlendirici egzersiz öğretilmeli ve bu egzersizleri günlük yapması konusunda hasta teşvik edilmelidir (32). Ev egzersiz programları ile ağrı skorlarında azalma ve fonksiyonda iyileşme bildiren randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (34, 35).

2.4.2. Farmakolojik Tedaviler

Basit Analjezikler

OA tedavisinde parasetamol, düşük doz aspirin ve metimazol sodyum yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamol OA tedavisinde ilk basamak olarak önerilir (36).

Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar

Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda bu tedavi seçeneği düşünülmelidir. Osteoartritte SOAİİ' ların kartilaj yıkımını önlemede de etkin olduğu öne sürülmektedir. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçların gastrointestinal (peptik ülser, gastrit) ve renal (interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği) yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Yaşlılarda SOAİİ başlanırken risk kazanç oranı göz önünde bulundurulmalıdır (21, 37).

Opioidler

Diz OA' sında tramadol, propoksifen, kodein ve oksidon gibi opioidlerin, narkotik olmayan analjeziklerle kombinasyonu belirgin rahatlama sağlar. Olası yan etkileri bulantı, kabızlık ve uyku halidir (38).

Topikal Analjezikler

Çeşitli çalışmalarda topikal kullanılan ilaçların (kapsaisin, piroxicam, ketoprofen, diklofenak) plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (39).

İntraartiküler Tedaviler:

İntraartiküler steroid ve hyaluronik asit uygulamaları en yaygın kullanılan intraartiküler tedavilerdir. İntraartiküler steroid yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır, uygulamanın etkili olduğu ancak, bu etkinin kısa süreli olduğu bildirilmiştir. Diz OA' lı hastalarda intraartiküler uygulaması ile ağrıda azalma, fonksiyonel düzelme bildirilmiştir. Ayrıca intraartiküler hyaluronik asit uygulamasının diz OA' sında hastalık progresyonu üzerine olumlu etkileri de vardır ve hastalık modifiye edici ajanların arasında anılmaktadır (40).

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ağrısı olan ve fonksiyon kısıtlılığı oluşan hastalar cerrahiye aday hastalardır. Sıklıkla uygulanan cerrahi yöntemler artroskopik cerrahi, osteotomiler ve eklem replasmanıdır (21).

2.4.4. Semptomatik Yavaş Etkili ve Hastalık Modifiye Edici OA ilaçları

Semptomatik yavaş etkili ilaçlar, etkisi birkaç hafta içinde ortaya çıkan ve ilaç kesildikten sonrada devam eden ağrıyı azaltıp, eklem fonksiyonunu arttıran ilaçlardır. Hastalık modifiye edici veya kondroprotektif terimi ise OA' da oluşan eklem hasarını önleyen, stabilize eden veya tamir eden ilaçlar için kullanılmaktadır

Bu grup içinde yer alan başlıca ilaçlar; kondroitin sülfat, glukozamin sülfat, hyaluronik asit, S-adenozilmetionin (SAM), vitaminler, niasinamid, doksisisiklin, diaserein, oksaseprol, glukozamin, kondroitinin, avakado, saponifiye edilemeyen soya (ASU), CT, bifosfonatlar, anti-inflamatuar ajanlar (bazı SOAİİ, glukokortikoidler), enzim inhibitörleri (NOS inhibitörleri, spesifik stromelizin inhibitörleri, spesifik kollojenaz inhibitörleri), sitokinler/büyüme faktörleri (büyüme hormonu, İGF-1, TGF- β , İL-1Ra)'dır (33).

S-adenozilmethionin (SAME), normalde vücut sıvılarında bulunan ve çok sayıda biyokimyasal reaksiyonda metil grup donorü olarak görev yapan fizyolojik bir maddedir. Eldeki bilgiler, SAME' in enflamasyonu azalttığı, proteoglikan sentezini artırdığı ve analjezik etkiye sahip olduğu şeklindedir. Diz OA' lı 61 hastada yapılan bir çalışmada, SAME' nin semptomları azaltmada selekoksib kadar etkili olduğu ancak etkisinin yavaş ortaya çıktığı bildirilmiştir (41).

Tetrasiklinler (doksisisiklin), antimikrobiyal etkilerinden bağımsız olarak çeşitli derecelerde anti-inflamatuar etkilere sahiptirler. Bunun altında yatan mekanizmalar; MMP' ları inaktive etmeleri ve NOS inhibisyonu yoluyla olduğu ileri sürülmektedir (41).

Diaserein anti-inflamatuar ve analjezik etkileri olan bir ajandır. Bu etkilerden aktif metaboliti olan rhein sorumludur. İn vitro çalışmalarda, rheinin İL-1 β yapımını ve bununla ilişkili NO sentezini inhibe ettiği, prostoglandin E2 yapımını uyardığı ayrıca kartilaj yıkımından sorumlu olan enzimlerin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (42). Etkisi 2-4 hafta içinde başlamakta ve 4-6 haftada en üst noktaya ulaşmaktadır. Bu nedenle yavaş etkili semptomatik

ilaç olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca yapılan insan ve hayvan çalışmaları sonucunda, diasereinin hastalık modifiye edici potansiyele sahip olduğu da öne sürülmüştür (42).

Oksaseprol son yıllarda OA ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan, ağrı ve sabah sertliğini azaltan ve SOAİİ' a göre gastrointestinal sistem tolerabilitesi daha iyi olan bir anti-inflamatuvar ajandır. Oksaseprolün ana etkisinin lökosit adhezyonu ve migrasyonunun inhibisyonu üzerine olması temeline dayanarak, dejeneratif ve inflamatuvar hastalıklarda terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (41).

Avokado ve saponifiye edilemeyen soya ile in vitro olarak yapılan kondrosit kültür çalışmalarında, İL-1 β etkisinde parsiyel tersine dönme izlenmiştir. Ayrıca İL-6, İL-8 ve MMP' lerin inhibisyonuna ve kollojen sentezi stimülasyonuna neden olduğuda bildirilmiştir. Tüm bu etkilerin oluşum mekanizması bilinmemektedir (43).

Hastalık modifiye edici ilaçlar eklem kartilaj bozukluklarına odaklanırken; etyolojik olarak en önemli patofizyolojik olayların yer aldığı bölgenin kartilajdan ziyade subkondral kemik olduğu şeklinde bir hipotez mevcuttur (44). Son hayvan çalışmaları OA patogenezinde subkondral kemik remodelinginin artışının etkilerini doğrulamaktadır (45). Bu nedenle, kemik remodelasyonuna etki eden tedavilerin sadece kemik dokusu değişiklikleri değil aynı zamanda kartilaj değişikliklerinin de ilerlemesini bloke edeceği düşünülebilir. Preklinik OA modellerinde çalışma süresince gelişen subkondral kemik değişikliklerinin temel olarak rezorptif olduğunun gösterilmiş olması antirezorptif ajanların OA progresyonunu azaltabileceğini düşündürmüştür (44).

DeneySEL ve klinik gözlemler; eklem kartilajının yapısal bütünlüğünün normal subkondral kemik turnoverına, sağlam kondrosit fonksiyonuna ve normal biyomekanik streslere bağlı olduğunu göstermektedir. Osteoartrit progresyonu da; hem eklem kartilajı değişikliklerini, hemde subkondral kemikte remodeling değişikliklerini içerir (2). Antirezorptif ajanların hem kemik hemde kartilaj üzerinde etkili olması nedeniyle OA' yı modifiye edici ajanlar olarak değerlendirilmeleri gündeme gelmiştir (46). Antirezorptif bir tedavi ajanı olan CT; hem kemik hemde kartilaj turnoverını düzeltebilir. Çoğu tedavi eklem

kartilajına yönelik iken en ideal tedavi ; bu metabolik dengesizliklerin ikisinde hedefleyen olabilir (2).

Kalsitonin; tiroid bezindeki parafoliküler hücrelerinde (C-hücreleri) üretilen doğal bir peptid hormonudur (47). Kalsitonin 40 yıldan daha uzun bir süre önce keşfedilmiştir (47) ve güçlü antirezorbtif etkilere sahiptir, Chambers ve Moore bu etkinin osteoklastlar üzerindeki reseptörlere CT' nin doğrudan bağlanması ile ilgili olduğunu göstermiştir (48). Ayrıca diğer antirezorbtif ajanlardan farklı olarak CT' nin kemik ağrısı üzerine analjezik etkiside mevcuttur ve analjezik etkileri osteoporotik vertebra kırığı, paget hastalığı ve diğer kas iskelet hastalığı olan hastalarda klinik çalışmalarla gösterilmiştir (49).

Kalsitoninin son yıllarda osteoklastlardaki etkisi yanı sıra kondrositler üzerindeki etkisine dikkat çekilmiştir (47). Bu olasılık hem in vitro hemde in vivo çalışmalarla doğrulanmıştır. Kalsitoninin, yapılan in vitro hayvan kondrosit kültürü çalışmalarında proteoglikan sentezini artırma yoluyla anabolik etkisi olduğu gösterilmiştir (50).

Sondergaard ve arkadaşları CT' nin, bovin kültüründe MMP' leri inhibe ederek kollojen tip II degradasyonunu azalttığını, CTX-II düzeylerinde doza bağımlı bir düşüş olduğunu saptamışlar ve CT' nin kartilaj yıkımını doza bağımlı olarak azalttığını ileri sürmüşlerdir (51).

Köpeklerde deneysel olarak oluşturulan OA modellerinde; CT' nin kollojen, hyaluronan ve proteoglikan kaybını önleyerek kartilaj lezyonlarını ve trabeküler kemik döngüsünü anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (53).

Yine Sondergaard ve arkadaşları tarafından yapılan overektomize rat modeli çalışmalarında, artmış olan kartilaj turnoverı üzerine CT' nin etkilerini, kartilaj yıkım markerı olan CTX-II serum seviyelerinin ve histolojik olarak gösterdikleri kartilaj erezyonunun azalmasıyla gösterilmiştir (54).

Hellio ve arkadaşları CT' nin doza bağılı olarak in vitro insan OA eklem kondrosit kültüründe proteolitik aktivitesi olan kollojenaz ve fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (55). Yapılan diğer bir çalışmada kondrositlerde CT' nin cAMP düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Kondrositlerdeki cAMP artışı ise MMP aktivitesinin ve kartilaj yıkımının inhibisyonu ile sonuçlanır (56).

Behet's ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sCT' nin, mankin's histolojik skorlamasıyla değerlendirilen subkondral kemik turnover ve kartilaj yıkımında belirgin bir inhibisyon yaptığı gösterilmiştir (53).

Karsdal ve arkadaşları kartilaj yapısının değişimine CT' nin fizyolojik ve farmakolojik etki potansiyelini inceledikleri meta analizlerinde CT' nin, kartilaj ve subkondral kemik üzerinde düzenleyici etkilere sahip olduğu ve uzun süreli klinik faydalar sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Sondergaard ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda CT' nin kartilajın üzerinde anabolik ve antikatabolik etkilerinin olduğunu öne sürmüşlerdir. Antikatabolik etkilerinin eklem kondrositlerinde MMP ekspresyonu ve aktivitesinin zayıflatılması ile olası anabolik etkilerinin ise proliferasyon, matrix sentezi ve kondrosit maturasyonunun stimülasyonu yoluyla olduğu gösterilmiştir (51). Sonuç olarak tüm bu çalışmalar; CT' nin subkondral kemik rezorpsiyonu üzerindeki inhibitör etkisi ve kondrositler üzerindeki olası anabolik-antikatabolik etkisiyle dejeneratif eklem hastalıklarının tedavisinde önemli bir terapötik avantaj sağlayabileceğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 31.07.2009 tarih ve 332 sayılı kurul onayı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Aralık 2007- Aralık 2008 tarihleri arasında, diz ağrısı şikayeti ile başvuran ve ACR kriterlerine göre diz OA tanısı alan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre postmenapozal osteoporozu olan aşağıdaki çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayan 47-77 yaş arası 50 postmenapozal kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) ACR' ye göre diz OA' sı olan,
- 2) Diz ağrısı bulunan,
- 3) Evre 2-3 OA' sı olan,
- 4) DSÖ kriterlerine göre postmenapozal osteoporozu olan hastalar çalışmaya alındı.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) Alt ekstremitede geçirilmiş cerrahisi olan,
- 2) Son bir yıl içinde dize yönelik intraartiküler uygulama yapılan,
- 3) Son bir yıl içinde fizik tedavi alan,
- 4) Daha önce CT uygulanıp allerjik reaksiyon oluşan,
- 5) Periferik ya da santral nörolojik hastalığı olan,
- 6) Ciddi kardiyak bozukluğu bulunan ve
- 7) Kooperasyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu kriterlere göre seçilen hastaların yaşı, mesleği, kullandığı ilaçlar, dize yönelik travma hikayesi, sistemik hastalık varlığı sorgulanarak kaydedildi ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların kilo ve boyları ölçülerek VKİ' leri hesaplandı ve tam kan sayımı, ESR, CRP, RF, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri içeren laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların ayakta antero-posterior ve lateral olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafileri çalışmaya kör bir araştırmacı tarafından

değerlendirildi ve Kellgren Lawrence (KGL) radyolojik evrelemesine göre Evre 2-3 OA' sı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tablo 3.1. Kellgren Lawrence Radyolojik Evreleme Sistemi

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

3.3. Tedavi Protokolü

Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, çift kör, klinik bir çalışma olarak planlandı. Hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. Otuz hastadan oluşan I. gruba 6 ay boyunca 200 IÜ/ gün nazal CT, 1200 mg/ gün kalsiyum ve 800 IÜ/ gün vitD3 tedavisi ve ev egzersiz programı , 20 hastadan oluşan II. gruba ise 6 ay boyunca 1200 mg/ gün kalsiyum ve 800 IÜ/ gün vitD3 tedavisi ve ev egzersiz programı önerildi. Bu çalışmada hastalar ve değerlendirmeyi yapan araştırmacılar çalışmaya kördü.

Hastalardan mümkün olduğunca ilacı günün aynı saatinde almaları istendi. Altı aylık takip süresi boyunca diz ağrısına yönelik çok şikayetleri olmadıkça analjezik, anti-inflamatuar, miyorelaksan tedavi almamaları önerildi. Hastalara yapacakları ev egzersiz programı resimli broşür halinde verildi. Kuadriseps izometrik ve izotonik güçlendirme, eklem hareket açıklığı, hamstring izometrik ve izotonik güçlendirme egzersizleri, dinamik basamak çıkma ve inme egzersizleri tedavi süresince günde bir kez, 20 tekrarlı 2 set ve setler arasında iki dakika dinlenme olacak şekilde verildi. Egzersizler hastalara uygulamalı olarak gösterildi. Diz ağrısı olduğu dönemde egzersizlerine birkaç gün ara vermesi ve istirahat etmesi söylendi. İstirahate rağmen diz ağrısında bir azalma olmazsa hastaya polikliniğe gelmesi ve kendisini takip eden hekimle görüşmesi gerektiği söylendi. Diz ağrısı nedeniyle ara dönemde görüşülen bu hastalara topikal miyorelaksan jel ve/veya topikal SOAİİ jel tedavisi, dizde şişlik, sıcaklık artışı

yoksa günde iki kez lokal sıcak uygulama önerildi. Bir haftalık bu tedaviden sonra tekrar egzersizlerine devam etmeleri istendi.

3.4. Değerlendirme Parametreleri

Tedavi öncesi (TÖ) ve Tedavi Sonrası (TS)' da hastalar aşağıdaki değerlendirme parametrelerine göre tedavi türüne kör bir araştırmacı tarafından değerlendirildi.

3.4.1. Diz Ağrısının Değerlendirilmesi

Hastaların; istirahatte, yürüme esnasında ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında oluşan diz ağrısının değerlendirilmesinde 0-10 arası puanlandırılan Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastaların hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmaması 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrı 10' u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi (57).

3.4.2. Yirmi Metre Yürüme Süresi

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

3.4.3. WOMAC Osteoartroz İndeksi

Osteoartritde hastalığa özgün sonuç ölçütleri, esas olarak ağrı, hareket kısıtlılığı, eklem sertliği ve işlevsel kayıplar gibi semptomlar üzerinde yoğunlaşmış ölçütlerdir. Günümüzde hastalığa özgün ölçütlerin en çok bilineni ve en yaygın kullanılanı Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)' dır. Form üç bölümden (ağrı, tutukluk, total) ve 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve tutukluk artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir. Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissettiği ağrı şiddeti sorgulanır. Tutukluk alt parametresi için öncelikle tutukluk hissi tanımlanır ve değerlendirilen eklem ya da eklemlerde son 24 saat içinde hissedilen eklem tutukluğu iki soru ile sorgulanır. Total puanı için son 24 saat içinde eklem veya eklemlerde artrit nedeniyle yerine getirmekte zorluk çekilen 17 aktivite sorgulanır. Global skorlar 0 (hastalık yok) ile 96 (en ağır hastalık) arasında değişir ve skor 0-100 olarak standardize edilir (58).

Tablo 3.2. WOMAC Osteoartroz İndeksi

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

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

3.4.4. Radyografik Değerlendirme

Tüm hastalarda TÖ' de KGL skala değerlendirmesi için ayakta antero-posterior ve lateral olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafileri

çalışmaya kör bir araştırmacı tarafından değerlendirildi ve Evre 2-3 diz OA' sı olan hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastaların şikayetlerinin belirgin olduğu dizden olmak üzere TÖ (0.ay) ve TS (6.ay) dönemde kondroprotektif etkiyi değerlendirmek amacıyla kırkırdak sekansında MRG' leri çekildi. Tüm görüntüler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji departmanında, sinyal verici-alıcı özelliği olan ekstremiteler sarmalı kullanılarak 1.5 Tesla gücündeki MRG cihazıyla (Siemens, Vision Plus, VB33D) elde edildi. FS 3D FLASH MRG parametreleri; TR/TE:60/11, FA:40 derece olarak belirlendi ve aksiyel, sagittal ve koronal planlarda gradiyent-eko görüntüleri elde edildi. Geniş dilim kalınlığı aksiyel planda 65 mm, sagittal planda 70 mm, koronal planda ise 80 mm olarak belirlendi. Aksiyel, sagittal ve koronal planlarda 2.5 mm kesit kalınlığı uygulandı. Diğer dizden gelebilecek artefaktı minimuma indirmek amacıyla görüntüleme alanı 25 cm, uzaysal rezolüsyon 1.2x1 mm ve matrix genişliği 256x192 piksel olarak belirlendi. İncelemede, sekans görüntüleme zamanı 6.28 dk olarak gerçekleşti. Yağ baskılama yöntemi toplam inceleme süresini yaklaşık 3 dk uzattı.

Tüm olguların MRG görüntüleri araştırmaya kör kas-iskelet sistemi Radyoloğu tarafından propektif olarak değerlendirildi. Her olguda diz eklemine 6 eklem yüzü belirlendi: medial ve lateral patellar faset (MPF ve LPF), medial ve lateral femoral kondil (MFK ve LFK), medial ve lateral tibial plato (MTP ve LTP). 50 olguda toplam 300 eklem yüzündeki kırkırdak defektleri hyalin kırkırdak artroskopik evrelendirme sisteminden MRG'a adapte edilmiş modifiye evrelendirme sistemiyle değerlendirildi. Her eklem yüzü için, birden fazla değişik derecelerde kırkırdak defekti gözleendiğinde o eklem yüzü için evresi en yüksek olan kırkırdak defekti kabul edildi (59).

Tablo 3.3. Kıkırdak Defektlerinin SPGR MRG ile Evrelendirilmesi

Kıkırdak Defektlerinin SPGR MRG ile Evrelendirilmesi	
Evre	MRG Bulguları
0	Normal
1	Kontür defekti olmaksızın anormal sinyal intensitesi, fokal hipointensite
2	Kıkırdak kalınlığında %50 den az kayıp, kontür defekti veya yüzey irregülaritesi
3	Kemiğe ulaşmayan %50 den fazla kıkırdak kaybı
4	Kemiğe ulaşan ve komşu kemikte sinyal değişikliğine yol açan tam-kalınlık kıkırdak kaybı

3.4.5. Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm hastalardan TÖ ve TS döneminde nazal sCT' nin inflamatuvar mediatörlere etkilerini değerlendirmek için toplam 2 kez olmak üzere biyokimya tüplerine 6-7 cc. kadar kan ve kartilajda kollojen yıkımı üzerine olan etkisini değerlendirmek için ise 24 saatlik idrardan 6-7cclik örnek alındı. Alınan kanlar santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve idrar örnekleriyle birlikte muhafaza edilmek üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya departmanında bulunan -80 derecelik derin dondurucuya işaretlenerek konuldu. Serum örneklerinde NO, İL-1 β , MDA, MMP-3 ölçümü ve 24 saatlik idrar örneklerinde ise CTX-II ölçümü TÖ ve TS dönemde tekrarlandı.

Nitrik Oksit, manuel olarak Griess reaksiyonu metoduyla ölçüldü. Nitrik Oksit'in in vivo son ve stabil ürünleri nitrit ve nitrattır. Bunlar da total NO üretimini yansıtır. Serumda bu ürünler kadmiyum reaksiyonu metoduna dayanılarak, 545 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü ve NO düzeyleri $\mu\text{mol/L}$ cinsinden saptandı (60).

Malondialdehit tayini Satoh' un geliştirdiği spektrofotometrik bir yöntemle yapıldı. Bu yöntem, lipid peroksidasyonunun aldehit ürünlerinden biri

olan MDA ile tiyobarbitürik asidin reaksiyonu esasına dayanmaktadır. Malondialdehit, tiyobarbitürik asit ile pembe renkli bir kompleks oluşturmakta ve bu çözeltinin absorbanasının 532 nm' de spektrofotometrik ölçümü ile lipid peroksidasyonunun derecesi ve MDA düzeyi nm/ml cinsinden saptanmaktadır (61).

İnterlökin-1 beta düzeyleri Immulite one Siemens markalı cihazında kemilüminesans yöntemiyle, Siemens İL-1 β orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

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

24 saatlik idrarda bakılan CTX-II düzeyleri ELİSA yöntemi ile, immunodiagnostic systems ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar kreatinin ile oranlanarak ve ng/mmol cinsinden ifade edildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

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

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Aralık 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran, DSÖ kriterlerine göre postmenapozal osteoporozu olan ve ACR kriterlerine göre diz OA tanısı almış, 47-77 yaş arası 50 bayan hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. Otuz kişilik I. hasta grubuna 6 ay boyunca 200 IU/ gün nazal sCT, 1200 mg/ gün kalsiyum ve 800 IÜ/ gün vitD3 tedavisi ve ev egzersiz programı, 20 kişilik II. hasta grubuna ise 6 ay boyunca 1200 mg/ gün kalsiyum ve 800 IÜ/ gün vitD3 tedavisi ve ev egzersiz programı verildi.

Birinci gruptaki hastaların yaş ortalaması 63,3 olup minimum yaş 52, maksimum yaş 77 idi. Hastaların VKİ' leri minimum 23,1, maksimum 37,8 olup ortalama değer 30,85 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde evre 2 de 20 hasta (% 66,7), evre 3 de 10 hasta (% 33,3) yer aldı.

İkinci gruptaki hastalarda minimum yaş 46, maksimum yaş 73 olup ortalama yaş 59,9 idi. Hastaların VKİ' leri minimum 22,5, maksimum 38,7 olup ortalama değer 31,14 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde, evre 2 de 12 hasta (% 60), evre 3 de 8 hasta (% 40) yer aldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

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

	Grup I (n=30) n (%) (ort±SD)	Grup II (n=20) n (%) (ort±SD)	P
Yaş (yıl)	63,30±6,45	59,85 ± 6,67	‡0,837
Boy (cm)	156,77 ± 5,9	159,6 ± 5,81	‡0,602
Kilo (kg)	75,8± 7,49	79,15 ±8,89	‡0,342
VKI (kg/m²)	30,85 ± 3,66	31,14 ± 4,26	‡0,735
KGL skala			
Evre 2	20	12	†0,729
Evre 3	9	8	

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

Hastalar TÖ ve TS dönemde klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ve radyolojik açıdan değerlendirilerek bulguları kaydedildi. Her iki gruptaki hastaların tedaviye başlamadan önce istirahat, aktivasyon ve yürüme esnasında hissettikleri ağrı şiddeti klinik olarak VAS (istirahat, aktivasyon, yürüme) ve WOMAC (ağrı, tutukluk, total) skorları ile belirlendi. Fonksiyonel değerlendirme için 20 metre yürüme zamanı kullanıldı. Biyokimyasal değerlendirmede anti-inflamatuar etkiyi gözlemek için tüm hastalardan alınan serum örneklerinde inflamatuvar mediyatör (İL-1 β , NO, MDA, MMP-3) düzeyleri ve 24 saatlik idrar örneklerinde ise kartilaj yıkım markeri olan CTX-II düzeyi çalışıldı.

Radyografik değerlendirme kapsamında ise kondroprotektif etkiyi değerlendirmek için hastaların dizlerinden kartilaj sekansında MR çekimleri yapılarak eklem aralığındaki belli bölgelerde kartilaj kalınlığı evrelemesi yapıldı. Tedavi öncesi hastaların klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ve radyolojik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

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

Tablo 4.2. Hastaların Tedavi Öncesi Klinik, Fonksiyonel, Biyokimyasal ve Radyolojik Değerlendirilmesi (‡T testi), (* Mann- Whitney U test)

	Grup I (n= 30) Median (min-max)	Grup II (n=20) Median (min-max)	p
VAS İstirahat	2(1-5)	2(1-3)	* 0,984
VAS Aktivasyon	6(5-7,25)	7(6-8)	* 0,270
VAS Yürüme	8(6,75-9)	8(6,25-9)	* 0,364
20 m yürüme süresi	19,50(18-22)	18,5(16-20)	* 0,104
WOMAC- Ağrı	10,5(8-11,25)	11 (9-13)	* 0,484
WOMAC- Tutukluk	3(1-4)	3 (0-4)	* 0,960
WOMAC –Total	42,5(29-49,75)	40(30-51)	* 0,945
Serum NO (µmol/L)	0,02(0,01-0,02)	0,02(0,02-0,05)	* 0,129
Serum MDA (nm/ml)	4,39(3,32-5,12)	4,75(4,07-5,36)	‡0,479
Serum İL-1β (pg/ml)	2,36(2-2,85)	2,06(1,84-2,39)	* 0,096
Serum MMP-3 (ng/ml)	15,24(11,56-20,58)	13,87(11,25-16,46)	* 0,384
İdrar CTX-II (ng/mmol)	6,44(1,4-18,47)	4,46(1,5-17)	* 0,634
MFK	3(2-3)	3(2-3)	* 0,946
LFK	2,5(2-3)	2(2-2,75)	* 0,163
MTP	3(2-3)	2(1,25-3)	* 0,374
LTP	3(2-3)	2(2-2,75)	* 0,308

Uygulanan tedavilerin ağrı parametreleri üzerine etkisini değerlendirme amacıyla TÖ ve TS' da VAS yürüme, aktivasyon ve istirahat ile ağrıları karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmada I. gruptaki hastalarda VAS istirahat, yürüme ve aktivasyonda ($p<0.001$), II. gruptaki hastalarda VAS istirahat ve yürümede ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada ise; sadece VAS aktivasyon değerlerinde 1. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Sonuçlar tablo 4.3 de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların VAS İstirahat, Aktivasyon, Yürüme Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması (* Mann- Whitney U test), (♣ Marginal Homogeneity Test)

		Grup I (n= 30) Median (min- max)	Grup II (n= 20) Median (min- max)	P
VAS İstirahat	TÖ	2(1-5)	2(1-3)	*0,136
	TS	0(0-1,25)	1(0-2)	
	P	♣ P<0,001	♣ P<0,05	
VAS Aktivasyon	TÖ	6 (5-7,25)	7(6-8)	* P<0,05
	TS	4(2-5,25)	5(4,25-8)	
	P	♣ P<0,001	♣ 0,067	
VAS Yürüme	TÖ	8 (6,75-9)	8 (6,25-9)	*0,348
	TS	5(3-7)	6(4-8)	
	P	♣ P<0,001	♣ P<0,05	

Hastaların TÖ ve TS WOMAC ağrı, tutukluk ve total değerleri grup içi karşılaştırıldığında, TS' de I. grupta WOMAC ağrı, total değerlerinde ($p<0.001$) ve WOMAC tutukluk ($p<0.05$) değerlerinde, II. grupta sadece WOMAC total ($P<0,05$) değerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı. Gruplar arası karşılaştırmada, tüm WOMAC değerleri açısından, TS' de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Sonuçlar tablo-4.4 de görülmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların WOMAC Ağrı, Tutukluk, Total Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması (* Mann- whitney U test), (♣Marginal Homogeneity Test)

		Grup I (n= 30) Median (min-max)	Grup II (n= 20) Median (min-max)	P
WOMAC Ağrı	TÖ	10,5(8-11,25)	11(9-13)	*0,06
	TS	5(2-7,25)	6,5(5-10,75)	
	P	♣ P<0,001	♣0,06	
WOMAC Tutukluk	TÖ	3 (1-4)	3(0-4)	*0,439
	TS	1,5(0-3)	2,5(0-4)	
	P	♣ P<0,05	♣0,508	
WOMAC Total	TÖ	42,5(29-49,75)	40(30-51)	*0,065
	TS	17(5,75-31,25)	27(16,25-49)	
	P	♣ P< 0,001	♣ P<0,05	

Hastaların 20 metre yürüme zamanı değerleri grup içi karşılaştırıldığında TS' de sadece 1. grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı (p<0.001). Gruplar arası karşılaştırmada ise, 20 metre yürüme zamanında TS' de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Sonuçlar Tablo-4.5 de görülmektedir.

Tablo 4.5. Hastaların 20 metre Yürüme Zamanı Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması (* Mann- whitney U test), (Wilcoxon test)**

		Grup I (n= 30) Median (min-max)	Grup II (n= 20) Median (min-max)	P
20 metre yürüme Zamanı	TÖ	19,50 (18-22)	18,50(16-20)	*0,181
	TS	18 (17-20)	17(15-19)	
	P	** P<0,001	**0,172	

Hastaların TÖ ve TS alınan serum örneklerinde inflamatuvar mediyatör düzeyleri (İL-1 β , NO, MDA, MMP-3) ve 24 saatlik idrarda kartilaj yıkım markeri olan CTX-II düzeyleri bakıldı. Tedavi öncesi değerler açısından her iki grupta da istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Tedavi sonrası grup 1 de NO ve CTX-II

düzeylerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşüş ($p<0.001$) bulunurken grup 2 de ise hiçbir parametrede istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında ise TS sadece serum NO düzeylerinde 1. grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo-4.6 da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların Serum İnflamatuar Mediyatör Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması(‡T testi), (*Mann- whitney U test), (Wilcoxon test)**

		Grup I (n= 30) Median(min-max)	Grup II (n= 20) Median (min-max)	P
Serum NO ($\mu\text{mol/L}$)	TÖ	0,02(0,01-0,02)	0,02(0,02-0,05)	P<0,001 *
	TS	0,01(0,01-0,02)	0,03(0,02-0,04)	
	P	**P<0,001	**0,50	
Serum MDA (nm/ml)	TÖ	4,39(3,32-5,12)	4,75(4,07-5,36)	‡0,087
	TS	4,89(3,91-5,72)	4,63(3,52-6,25)	
	P	‡0,134	‡0,388	
Serum İL-1β (pg/ml)	TÖ	2,36(2-2,85)	2,06(1,84-2,39)	*0,54
	TS	2,16(2,02-2,72)	2,19(1,6-3)	
	P	**1,00	**0,35	
Serum MMP-3 (ng/ml)	TÖ	15,24(11,56-20,58)	13,87(11,25-16,46)	‡0,09
	TS	16,75(12,82-20,82)	13,58(10,47-16,83)	
	P	**0,49	‡0,96	
İdrar CTXII (ng/mmol)	TÖ	6,44(1,4-18,47)	4,46(1,5-17)	*0,37
	TS	2,4(1,2-10,5)	2,9(1,52-18,05)	
	P	**P<0,001	**0,83	

Tedavinin kondroprotektif etkilerini değerlendirmek için her iki grupta hastaların TÖ ve TS dönemde kıkırdak kalınlık değişimleri MRG ile değerlendirildi. MRG bulguları grup içi karşılaştırmada, sadece grup 1 de MFK alanında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise, TÖ ve TS da anlamlı bir fark gözlenmedi. Sonuçlar Tablo-4.7 de yer almaktadır Sonuçlar Tablo 4.7 de yer almaktadır.

Tablo 4.7. Hastaların Diz MRI Bulgularının Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması (*Mann- whitney U test), (Wilcoxon test)**

		Grup I (n= 30) Median (min-max)	Grup II (n= 20) Median (min-max)	P
MFK	TÖ	3(2-3)	3(2-3)	*0,50
	TS	2(2-3)	2(1-3)	
	P	**P<0,05	**0,07	
LFK	TÖ	2,5(2-3)	2(2-2,75)	*0,16
	TS	2(1-3)	2(1-3)	
	P	**0,08	** 0,96	
MTP	TÖ	3 (2-3)	2(1,25-3)	*0,27
	TS	2(2-3)	2(1-3)	
	P	**0,42	** 0,132	
LTP	TÖ	3(2-3)	2 (2-2,75)	*0,82
	TS	2(1-3)	2(1,25-3)	
	P	** 0,19	** 0,95	

5. TARTIŞMA

Osteoartrit (OA), sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen, eklem kartilajında erozyon, osteofitik oluşumlar, subkondral skleroza yol açan ve dünyada en yaygın görülen artrit formudur (62). Vücutta birçok eklemi etkileyebilmesine rağmen yük taşıyan eklemlerin OA'sı daha fazla özürüllüğe neden olmaktadır. Özellikle OA'ya bağlı diz ağrısının, yaşlılarda en sık görülen fiziksel özürüllük nedeni olduğu belirlenmiştir (63).

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

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

Osteoartritin farmakolojik tedavisinde, başlıca semptomatik ilaçlar kullanılmaktadır. Semptomatik ilaçlar ağrıyı azaltıp, eklem fonksiyonunu arttırmaları. Sıklıkla basit analjezikler ve SOAİİ' lar kullanılır. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların etkilerinin hızlı başlayıp kısa sürmesi ve gastrointestinal, renal ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkilerinin olması sebebiyle araştırmacıların gözleri daha çok semptomatik yavaş etkili ve hastalık modifiye edici ilaçlara çevrilmiştir (41).

Osteoartrite bağlı eklem hasarını önlemek amacıyla çalışmalar sürdürülmektedir. Bu süreçte daha çok kartilaj yıkımının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmakta ve etkin farmakolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Diğer yandan etiyolojik olarak en önemli patofizyolojik olayların yer aldığı bölgenin kartilajdan ziyade subkondral kemik olduğu şeklinde bir hipotez mevcuttur (44). Yapılan hayvan çalışmalarında OA patogeneğinde subkondral kemik remodelinginin artışının etkilerini doğrulamaktadır (64). Yapılan sintigrafik incelemelerde periartiküler kemikte turnoverın arttığı ve dizin yapısal ve klinik progresyonu ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla subkondral kemik ve eklem kartilajı arasında sıkı bir ilişki olduğundan ideal bir terapötik ajan, normal biyomekanik stresler açısından, hem

kemiğin hem de kartilajın metabolik aktivitesini düzenlemeye yönelik olmalıdır (65).

Son yıllarda antirezorptif ajanların hem kemik hem de kartilaj üzerinde etkili olduğu ve OA' yı modifiye edici ajanlar olarak değerlendirilmeleri gündeme gelmiştir (46). Kalsitonin, postmenopozal osteoporoz tedavisinde uzun yıllardır kullanılan antirezorptif bir ajandır. Direkt osteoklastlar üzerine etki eden ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eden peptid yapıda bir hormondur.

Kalsitoninin osteoklastlar ve kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkileri in vitro, in vivo ve klinik çalışmalarla incelenmiştir (65). Ayrıca yapılan pek çok klinik çalışmada, CT' nin antirezorptif etkisinin yanında analjezik etkisinin de olduğu saptanmıştır (6, 7). Bu antirezorptif ve analjezik özellikleri göz önüne alındığında CT, OA tedavisi için potansiyel bir seçenek olabilir. Nitekim CT' nin hem kartilaj hem de subkondral kemikte etkili olduğu, OA' da kartilaj lezyonlarının şiddetini azalttığı, değişen biyokimyasal içerik ve kartilaj matriksin supramoleküler organizasyonunda etkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (3, 4, 5). Dolayısıyla CT' nin OA' da potansiyel bir ajan olabileceği hipotezi gündeme gelmiştir.

Bu hipotez doğrultusunda yaptığımız çalışmanın amacı; diz OA' sı ve postmenopozal osteoporozu olan bayan hastalarda, nazal sCT tedavisinin kartilaj ile ilişkili biyokimyasal parametreler üzerine etkisini ve bunun MRG ile kartilaj kalınlığına yansımalarını tespit etmek ve hastaların kliniği üzerine etkinliğini değerlendirmektir.

Amerikan Romatizma Derneği kriterlerine göre diz OA tanısı alan ve rastgele seçilen postmenopozal osteoporozu olan 50 bayan hasta çalışmaya alındı. 30 hastadan oluşan ilk gruba 6 ay boyunca 200 IÜ/ gün nazal sCT, 1200 mg/ gün kalsiyum ve 800 IÜ/ gün vitD3 tedavisi ve ev egzersiz programı, 20 hastadan oluşan ikinci gruba ise 6 ay boyunca 1200 mg/ gün kalsiyum ve 800 IÜ/ gün vit D3 tedavisi ve ev egzersiz programı uygulandı.

Kalsitoninin, ağrı ve fonksiyonel durum üzerine olan etkinliğini gözlemlemek amacıyla VAS (istirahat, aktivasyon, yürüme) ve WOMAC (ağrı, tutukluk, total) parametreleri, 20 m yürüme süresi TÖ ve TS değerlendirildi. Yine anti-inflamatuar etkinlik için hastaların serumlarında NO, MDA, İL- 1 β , MMP-3

düzeyleri ve 24 saatlik idrarda CTX-II düzeyleri TÖ ve TS ölçüldü. Kondroprotektif etki için ise hastaların TÖ ve TS döneminde çekilen kartilaj MRG'leri ile kartilaj kalınlığındaki değişim karşılaştırıldı.

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

Günümüzde OA'ya özgü ağrı, klinik ve fonksiyonel durumu değerlendirmede sıklıkla kullanılan değerlendirme ölçütleri VAS (57) ve WOMAC (58) skorudur. Biz de çalışmamızda hastaları WOMAC (ağrı, tutukluk, total) ve VAS'la (istirahat, aktivasyon ve yürüme) değerlendirdik.

Nazal sCT tedavisinin diz OA'ındaki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada, sCT verilen grupta TS'de WOMAC ve VAS ile değerlendirilen tüm parametrelerde iyileşme bulunurken, diğer grupta sadece VAS istirahat, VAS yürüme ve WOMAC tutukluk parametrelerinde iyileşme tespit edildi. Tedavi sonrasında gruplar arası karşılaştırmada WOMAC skorlarında sCT tedavisi alan grupta iyileşme daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak VAS aktivasyon ağrısında sCT grubu lehine anlamlı düzeyde iyileşme tespit edildi.

Manicourt ve arkadaşlarının randomize, çift kör, 41 diz OA'lı hasta üzerinde plasebo ile karşılaştırmalı olarak 0,5 mg ve 1 mg oral CT'nin etkinliğinin değerlendirildiği klinik çalışmada, ağrı ve fonksiyonel değerlendirme için Lequesne indekisini kullanılmıştır. Oral CT alan gruplarda fonksiyonel skor ve ağrı skorunda anlamlı azalma saptanmıştır (66). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak CT grubunda ağrı ve fonksiyonel değerlendirme skorlarında anlamlı iyileşme tespit edilmiştir.

Kalsitoninin ile yapılan çeşitli deneysel hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda, serum beta endorfin düzeylerinde artış ve santral serotonerjik sistem aracılığı ile analjezik etkileri olduğu kanıtlanmıştır (67, 68, 69). Biz de çalışmamızda sCT tedavi grubunda ağrı skorlarında elde ettiğimiz olumlu sonuçların CT'nin analjezik etkileri ile ilişkili olduğu kanısındayız.

Osteoartrit ağrıya, hareket kaybına, eklemlerde instabiliteye ve kas zayıflığına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Ağrılı hastalar genel olarak aktivitelerini kısıtlama eğilimindedirler; bu da kas gücünü ve aerobik kapasiteyi azaltır. Sonuçta OA' lı hastalarda özellikle yürüme, merdiven inip-çıkma gibi alt ekstremitte fonksiyonlarında kısıtlanma ortaya çıkar (70). Kalça ve diz OA' sının sık karşılaşılan sorunu yürüme pateninin bozulmasıdır. Biz de çalışmamızda hastaların yürüme fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla 20 m yürüme süresini ölçtük ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte nazal sCT verilen grupta iyileşme tespit ettik. Bu sonucun sCT' nin ağrı parametrelerindeki üzerinde olumlu etkilerini ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Osteoartrit; sinovia ile kaplı eklemlerde kartilaj yapısında kayıpla giden kronik dejeneratif bir hastalıktır. Kartilajdaki matriks homeostazı, kondrositler tarafından oluşturulan matriks sentez hızı ile degraşyon hızının eşit olması sayesinde korunur. Her iki olay mesajcı proteinler, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından kontrol edilir. Büyüme faktörleri çoğunlukla konnektif doku oluşumunu uyarırken, sitokinler matriks yıkımına neden olurlar. Dolayısıyla dejeneratif süreç kartilaj matriks yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilidir (71). Osteoartrite bağlı kartilaj hasarını geciktirmek ve önlemek amacıyla uzun yıllardır çalışmalar sürdürülmektedir. Çeşitli farmakolojik ajanların kartilaj yıkımını azaltarak ve matriks yapımını uyararak kondroprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Osteoartrit de hastalığın seyrini değiştiren tedavi protokollerindeki gelişmelere paralel olarak gerek tanı, gerekse tedavi etkinliğinin ölçülmesinde ileri görüntüleme yöntemlerine ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Magnetik Rezonans Görüntüleme, erken patolojik değişikliklere duyarlılığının yüksek olması, çok düzlemlili görüntüleme olanağı ve kemik yapıların yanı sıra çevre yumuşak dokular, hyalen ve fibrokartilaginöz yapıları da bir arada görüntüleyebilmesi nedeniyle OA' nın noninvaziv değerlendirilmesinde umut verici bir görüntüleme yöntemidir. Dolayısıyla MRG ile hastalığın derecelendirilmesi, erken değişikliklerin gösterilmesi, artiküler kartilaj hacim ölçümleri gibi hem tanı, hem de tedavi etkinliğinin takibine yönelik bir dizi

araştırma yapılmaktadır (72). Biz de uygulanan tedavilerin kondroprotektif etkisini değerlendirmek amacıyla, eklem kartilajını görüntülemeadaki üstünlüğü nedeniyle MRG yöntemini kullanarak kartilaj kalınlığındaki değişimi karşılaştırmayı planladık ve TS nazal sCT verilen grupta MFK alanında iyileşme tespit ettik. Literatürde MRG yöntemi ile CT' nin kondroprotektif etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık.

Dun ve arkadaşları üriner CTX-II ile MRG de tespit edilen kartilaj hacminin kantitatif ölçümünün doğrusal ilişkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, OA' lı hastalarda CTX-II düzeylerinin MRG ile değerlendirilen kartilaj kaybını tahmin ettirebileceğini göstermişlerdir (47). Gerek literatür bilgileri gerekse çalışmamızdan elde edilen sonuçlar CT' nin kondroprotektif etkilerini destekler nitelikte gözükmektedir.

Osteoartritte patofizyolojik olarak tutulan esas yapı kartilaj olmakla beraber sinovial membran ve diğer eklem yapıları da tutulur. Kartilajdaki değişikliklerin kaynağı daha çok kondrositler tarafından salgılanan pro-inflamatuar sitokinler ve MMP' lerdir. Konnektif doku yıkımında tetiği çeken başlıca sitokinler sinovial makrofajlar tarafından salgılanan İL- 1 β ve TNF- α dır. İnterlökin 1- beta, PG sentezini azaltır, kartilaj matriks onarımını bozar ve MMP' lerin salınımını kolaylaştırır. Metalloproteinazlar kartilaj dejenerasyonunda önemli görevler alırlar. Özellikle Stromelizin-1 (MMP-3), OA ile direkt ilişkili bulunmuştur (73). Kondrositlerden İL-1 β stimülasyonu ile salgılanan diğer bir sitokin NO' dur. Osteoartritte NOS ekspresyonunda artma ve dolayısıyla yüksek nitrit /nitrat oranları gözlenir. Nitrik Oksit, kondrosit proliferasyonunu inhibe eder, kondrosit apoptozunu indükler, extrasellüler matriks sentezini baskılar ve MMP aktivitesini artırır. Nitrik Oksit oksijen varlığında nitrit ve nitrata, diğer reaktif oksijen radikallerinin varlığında ise önce peroksinitrite sonra da hidroksil radikallerine dönüşür. Peroksinitrit kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatır ve sonuçta MDA adı verilen ürün ortaya çıkar (29).

Osteoartritte pro-inflamatuar sitokinler ve MMP' lerin etkisini incelemeye yönelik olarak çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 OA' lı ve 15 kontrol grubundan alınan sinovial sıvı örneklerinde NO ve MDA düzeyleri ölçülmüş ve OA' lı olguların sinovial sıvılarındaki NO ve

MDA düzeylerinin, kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek olduğu gözlenmiş, OA patogeneğinde inflamasyon etkisiyle NO ve diğer oksijen radikalleri oluştuğu belirtilmiştir (29).

Kartilajda bulunan kollojen tip II, bu dokunun ana yapısal bileşenidir. Osteoartritli hastalarda CTX-II yıkım ürünlerinin üriner atılımının arttığı, OA' nın şiddeti ile paralel olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (74, 75). Bu çalışmaların sonuçları, kartilaj dejenerasyonunda rol oynadığı düşünülen inflamatuvar mediatörlerin, sitokinlerin ve MMP' lerin etkisini kanıtlamıştır. Biz de CT tedavisinin kartilaj dejenerasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen İL-1 β , NO, MDA, MMP-3 serum düzeylerine ve üriner CTX-II atılım düzeyine olan etkisini araştırdık.

Literatürde kartilaj yıkımı ile ilişkili olduğu düşünülen mediatörlere farklı dozda uygulanan CT' nin etkisini değerlendirmek amacıyla placebo kontrollü çeşitli çalışmalar yapılmıştır (64, 66, 76).

Bagger ve arkadaşlarının 152 postmenapozal kadında farklı dozlarda verilen sCT' nin (0.15, 0.4, 1.0 veya 2.5 mg), 24 saatlik üriner CTX-II düzeyi üzerinde yaptığı değişikliği değerlendirmek amacıyla yaptıkları placebo kontrollü çalışmada, 3 aylık tedavi sonunda 24 saatlik üriner CTX-II atılımında sCT alan gruplarda doza bağlı olarak önemli bir azalma sağlandığı gösterilmiştir (64).

Manicourt ve arkadaşlarının 41 diz OA' lı hasta üzerinde oral CT' nin etkinliğini inceledikleri placebo kontrollü klinik çalışmalarında hastaları 3 gruba ayırmışlar. Seksen dört gün süreyle 1.gruba plasebo, 2.gruba 0,5 mg oral CT, 3.gruba ise 1 mg oral CT uygulamışlar. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için CTX-II, tip II kollojen neoepitopu (C2C), MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-13 ve TIMP-1 düzeylerini değerlendirmişler. Tedavi sonrası CT alan her iki grupta MMP-3 seviyelerinde ve 1 mg CT alan grupta CTX-II, C2C ve MMP-13 seviyelerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda diz OA' lı hastalarda farmakolojik ajan olarak 1 mg CT' nin kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (66).

Karsdal ve arkadaşlarının yaptığı 73 ağrılı diz OA' lı hastayı içeren plasebo kontrollü çalışmada hastalara tedavi olarak 0,6 mg ve, 0,8 mg oral CT ve plasebo 14 gün boyunca günde iki kez verilmiş. Tedavinin 1. ve 14. günlerinde hastaların

kan ve idrar örneklerinde CTX-I, serum osteokalsin ve üriner CTX-II düzeyleri ölçüldüğünde 0,8 mg oral CT alan hastalarda CTX-I ve CTX-II' de anlamlı olarak azalma olduğu tespit edilmiş (76).

Yaptığımız çalışmada, 200 IÜ nazal sCT' nin kondrosit yıkımı ile ilişkili olduğu bilenen NO düzeyini düşürdüğü ve kartilaj yıkımını yansıtan üriner CTX-II atılımını azalttığı gösterilmiştir. Gerek çalışma sonuçlarımız gerekse bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları, CT' nin OA' lı hastalarda kartilaj yıkımını önleyebileceğini düşündürmüştür.

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

Literatürde CT' nin semptomatik, kondroprotektif ve diz OA' sı ile ilişkili olduğu düşünülen inflamatuvar mediatörlere etkisini birlikte değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Halen diz OA' sında hastalığı modifiye edici etkileri kanıtlanmış farmakolojik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Kalsitoninin diz OA' lı hastalarda etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar çerçevesinde, CT' nin semptomatik etkinliğinin yanında, kartilaj yıkım mediatörleri ve MRG ile değerlendirilen kartilaj kalınlığı üzerine olumlu etkileri nedeniyle hastalığı modifiye edici bir tedavi yöntemi olabileceği kanısına varılmıştır.

Diz OA' sında farklı tedavi protokollerinin kondroprotektif etkilerini değerlendirmeye yönelik geniş hasta serisi içeren, metodolojik olarak iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada 47-77 yaş arası 50 postmenapozal diz OA' lı kadın hastada, nazal sCT tedavisinin antiinflamatuvar ve kondroprotektif etkinliği değerlendirildi. Nazal sCT tedavisinin TÖ ve TS da VAS, WOMAC, 20 m yürüme süresi, eklem kıkırdak kalınlığı ve serum inflamatuvar mediyatörleri üzerine olan etkileri değerlendirilerek şu sonuçlar elde edildi.

1- Vizüel Analog Skala istirahat, aktivasyon ve yürüme parametrelerinde tedavi sonrasında grup içi karşılaştırmada I. gruptaki hastaların tüm VAS değerlerinde ($p<0.001$), II. gruptaki hastaların ise VAS istirahat ve yürüme parametrelerinde ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada ise; sadece VAS aktivasyon değerlerinde 1. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

2- Her iki grubunda fonksiyonel değerlendirmesinde kullanılan WOMAC (ağrı, tutukluluk, total) skalasında grup içi karşılaştırılmada, TS da I. grupta WOMAC ağrı, total değerlerinde ($p<0.001$) ve WOMAC tutukluk ($p<0.05$) değerlerinde, II. grupta sadece WOMAC total ($P<0,05$) değerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı. Gruplar arası karşılaştırmada, tüm WOMAC değerleri açısından, TS' de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

3- Tedavi öncesi ve TS dönemde ölçülen 20 metre yürüme zamanı değerleri grup içi karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında TS' de sadece 1. grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı ($p<0.001$). Gruplar arası karşılaştırmada ise, 20 metre yürüme zamanında TS' de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

4- Kalsitoninin anti-inflamatuvar etkilerini değerlendirmek için hastaların TÖ ve TS dönemde alınan serum örneklerinde çalışılan İL-1 β , NO, MDA, MMP-3 düzeyleri ve 24 saatlik idrar örneğinde çalışılan CTX-II düzeyleri bakıldığında, TS' de 1. grupta NO ve CTX-II düzeylerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşüş ($p<0.001$) bulunurken, 2. grupta hiçbir parametrede istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında ise TS' de sadece serum NO düzeylerinde 1. grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

5- Nazal sCT' nin kondroprotektif etkilerini değerlendirmek için her iki grupta hastaların TÖ ve TS dönemde kartilaj kalınlık değişimleri MRG ile değerlendirildi. Grup içi karşılaştırmada, sadece 1. grupta MFK alanında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p<0,05$), gruplar arası karşılaştırmada ise, TÖ ve TS da anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuçlarımız CT' nin OA' lı hastalardaki semptomatik etkilerinin yanında, kartilaj yıkım mediatörleri ve MRG ile değerlendirilen kartilaj kalınlığı üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir. Bu olumlu etkisi göz önüne alındığında CT' nin hastalığı modifiye edici bir tedavi yöntemi olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Cesare Paul E., Steven B. Abramson. Osteoartrit Patogenezi; İç: Dinçer F, editör. Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitapevi 2006: 1493-1513
2. M.A.Karsdal Ph.D., L.B. Tanko M.D., B.J. Riis M.D., Ph.D., B.C. Sondergard M.Sc., K. Henriksen, M.Sc., R.D. Altman M.D., Professor of Medicine , Rheumatology and Immunology, P. Qvist Ph.D and C. Christiansen M.D., Ph.D. Calcitonin is involved in cartilage homeostasis:Is calcitonin a treatment for OA?. Osteoarthritis and cartilage.2006;14:617-624.
3. Brandt KD, Braunstein EM, Visco DM, O'Connor B, Heck D, Albrecht M. Anterior (cranial) cruciate ligament transection in the dog: a bona fide model of osteoarthritis, not merely of cartilage injury and repair. J Rheumatol. 1991 Mar;18(3):436-46.
4. Manicourt DH, Pita JC. Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs. Arthritis Rheum. 1988 Apr;31(4):538-44.
5. Manicourt DH, Thonar EJ, Pita JC, Howell DS. Changes in the sedimentation profile of proteoglycan aggregates in early experimental canine osteoarthritis. Connect Tissue Res. 1989;23(1):33-50.
6. G. P. Lyritis, İ. Paspali, T. Karachalios, D. İoakimidis, G. Skarantavos and P. G. Lyritis. Pain Relief From Nasal Salmon Calcitonin In Osteoporotic Vertebral Crush Fractures. Acta Orthop Scand 1997 ; 68: 112-114.
7. Lyritis G.P. and Trovas G. Analgesic Effects of Calcitonin. Bone 2002;30: 71-74.
8. Geoffrey C Wall and Catherine Heyneman A. Calcitonin in Phantom Limb Pain. The Annals of Pharmacotherapy. 1999; 33: 499- 50.
9. Appelboom T. Calcitonin in Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome and Other Painful Conditions. Bone 2002; 30: 84-86.

10. Papaioannaou N. A., Triantafillopoulos I. K., Krallis N., Galanos A., Lyritis G.P. Effect of calcitonine in early and late stages of experimentally induced osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 386- 395.
11. K. Arıncı, İnsan Anatomisi, Urban-Schwarzenberg Yayınevi 1985 ; Cilt 2: 298 – 308.
12. R. Ege Diz Sorunları 1998; Alparslan M, Ege R, Karakaş E. Kısım 3; 353-371.
13. K.Arıncı, Anatomi Beta Yayınevi 1997; Cilt 2,124-131.
14. Evcik D. Babaoğlu Ü. S. Eklem Kıkırdağı ve Osteoartrit. İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit.İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S. 29-34.
15. Evcik D. Babaoğlu Ü. S.Osteoartrit Etyopatogenezi. İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit.İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.51-74
16. T. Göksoy, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, Yüce Yayınları 2002 ; Bölüm VI , Osteoartrit , L. Cerrahoğlu, S.Kokino ,379- 405.
17. Edward D, Haris Jr. MD, Kelly's Textbooks of Rheumatology Sixth edit 2001 In ; Hanry J Mankın and Kenneth D Brandt, Louis Solomon, Chapter 91; 1391-1419.
18. Y. Karaaslan, Osteoartrit ; MD Yayıncılık 2000.
19. Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 45-53.
20. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 1916-1926.
21. Jordon KM, Arden NK, Doherty M, EULAR Recommendations 2003:an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1145-1155.
22. Edward D, Haris Jr. MD, Kelly's Textbooks of Rheumatology Sixth edit 2001 In ; Hanry J Mankın and Kenneth D Brandt, Louis Solomon, Chapter 91; 1391-1419

23. Taciser Kaya, Sevtap Avcı, Didem Özsüer, Alev Gürkan Kadınlarda Tibiofemoral Eklem Osteoartriti ile Olası Risk Faktörleri Arasındaki İlişkinin değerlendirilmesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi, 2005 ; 51: 50-53.
24. Tuncer.T, Gilgil E.Osteoartrit Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit.İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.9-20
25. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. Am J Phys Med Rehabil. 2006 ; 85 : 2-11.
26. Yalçın P.Osteoartrit Osteoporoz İlişkisi.İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.111-114
27. Yavuzer G. Osteoartrit Epidemiyolojisi; Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi Osteoartrit Özel Sayısı 2008; 1-2 syf. 1-6.
28. Babaoğlu Ü. S. , Evcik D., Osteoartrit Etiyopatogenezi, Galenos aylık tıp dergisi 2006; 114:13-164.
29. Yılmaz E, Yılmaz S, Karakurt L, Serin E. Nitric oxide and malondialdehyde levels in osteoarthritis Journal of arthroplasty & arthroscopic surgery 2004; 15: 7-11.
30. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. Am J Phys Med Rehabil. 2006 ; 85 : 2-11.
31. Arasıl T. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Randoll L Braddom, Güneş Kitabevi, 2005 ; Tosun M. Bölüm 36 : 481 – 492.
32. Gökçe K.Y., Kara M. Diz Osteoartrit.İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.149-162
33. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji 2003; 1. Baskı 617-635.
34. Beyazova M, Gökçe K.Y, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi 2000 ; M.B. Atay Bölüm 7-27 ; 1805 – 1836.
35. Baker KR, Nelson ME, Felson DT, Layne JE, Sarno R, Roubenoff R. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: A randomised controlled trial. J Rheumatol 2001;28:1655-1665.

36. Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee pain does not predict a better response to an antiinflammatory dose of ibuprofen than to analgesic therapy in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001; 28 : 1073–1076.
37. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, Carbonell Abelló J, Linares Ferrando LF, Tornero Molina J, Raber Béjar A, Fortea Busquets J. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 ; 15 : 900-908.
38. Edward D, Haris Jr. MD, Kelly's Textbooks of Rheumatology Sixth edit 2001 In ; Hanry J Mankin and enneth D Brandt, Louis Solomon, Chapter 93; 1528-1540.K).
39. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and Safety of a Topical Diclofenac Solution In the Treatmentof Primary Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind,Vehicle-Controlled Clinical Trial. *Arch. Intern. Med*. 2005 ; 165 : 588 - 589.
40. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 ; 33 : 951 - 956.
41. Gök H. Osteoartrit Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar, *Galenos Aylık Tıp Dergisi* 2006; 114 :17-24.
42. Gök H. Osteoartrit Tedavisinde Modifiye Edici İlaçlar.İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.243-248.
43. Dougados M. Osteoartritte Klinik Özellikler; İç: Dinçer F, editör. *Kelley Romatoloji*. Ankara: Güneş Kitapevi 2006: 1514-1527
44. Kirazlı Y. Deneysel Tedaviler.İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.261-268.
45. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, McLane J, Bone A, Destefano J, Rodan GA, Duong le T. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model.*Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1193-206.

46. Uysal F.G., Başaran S., Diz Osteoartriti, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi; 2009: 55 Sayı 1; 1-7.
47. Dam EB, Byrjalsen I, Karsdal MA, Qvist P, Christiansen C. Increased urinary excretion of C-telopeptides of type II collagen (CTX-II) predicts cartilage loss over 21 months by MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(3):384-9.
48. Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Oct;57(4):819-24.
49. Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin. *Bone*. 2002 May;30(5 Suppl):80S-83S. Review.
50. Di Nino DL, Linsenmayer TF. Positive regulation of endochondral cartilage growth by perichondrial and periosteal calcitonin. *Endocrinology*. 2003 May;144(5):1979-83.
51. B.S. Sondergaard, H. Wulf, K. Henriksen, K. Ostergaard, P. Qvist and C. Christiansen et al., Calcitonin directly attenuates collagen Type II degradation by inhibition of MMP expression and activity in articular chondrocytes, *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14 (8):759-68.
52. Manicourt DH, Altman RD, Williams JM, Devogelaer JP, Druetz-Van Egeren A, Lenz ME, Pietryla D, Thonar EJ. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1159-67.
53. Behets C, Williams JM, Chappard D, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of calcitonin on subchondral trabecular bone changes and on osteoarthritic cartilage lesions after acute anterior cruciate ligament deficiency. *J Bone Miner Res*. 2004 Nov;19(11):1821-6. Epub 2004 Jun 28.

54. Sondergaard BC, Oestergaard S, Christiansen C, Tankó LB, Karsdal MA. The effect of oral calcitonin on cartilage turnover and surface erosion in an ovariectomized rat model. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2674-8.
55. Hellio MP, Peschard MJ, Cohen C, Richard M, Vignon E. Calcitonin inhibits phospholipase A2 and collagenase activity of human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997 Mar;5(2):121-8.
56. Karsdal MA, Sumer EU, Wulf H, Madsen SH, Christiansen C, Fosang AJ, Sondergaard BC. Induction of increased cAMP levels in articular chondrocytes blocks matrix metalloproteinase-mediated cartilage degradation, but not aggrecanase-mediated cartilage degradation. *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1549-1558.
57. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE: Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. 2001 ; 38 : 633 - 638.
58. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, et al: Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005 ; 13 : 28 - 33.
59. Disler DG, Mc Cauley Tr, Kelman CG, et al. Fat Suppressed three-dimensional spoiled gradient -echo MR Imaging of hyaline kartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *AJR* 1996; 167: 127- 132
60. Cortas NK, Wakid NW: Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 6; 1440-1443,1990.
61. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid Peroxides in Animal Tiisues by Thiobarbituric Acid. Reaction. *Anal. Biochem.* 1979; 95: 351-358.
62. Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 45-53.

63. Altman RD, Lozada CJ. Clinical features of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors 4th ed. Rheumatology. Spain: Mosby Elsevier; 2008: 1703- 10.
64. Yu Z, Bagger, Lazzio B, Tanko, Peter Alexandersen, Morten A, Karsdal, Melvin Olson, Linda Mindeholm, Moise Azria and Claus Christiansen. Oral salmon calcitonin induced suppression of urinary collagen type II degradation in postmenopausal women: A new potential treatment of osteoarthritis. *Bone* 2005;37:425-430.
65. Karsdal MA, Sondergaard BC, Arnold M, Christiansen C. Calcitonin affects both bone and cartilage: a dual action treatment for osteoarthritis? *Ann N Y Acad Sci.* 2007 ;1117:181-95.
66. Manicourt DH, Azria M, Mindeholm L, Thonar EJ, Devogelaer JP. Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(10):3205-11.
67. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kayhan O. The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clin Rheumatol.* 2007 Jan; 26 (1): 44-9.
68. Takayama B, Kikuchi S, Konno S, Sekiguchi M. An immunohistochemical study of the antinociceptive effect of calcitonin in ovariectomized rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Dec 15;9:164.
69. Ito A, Kumamoto E, Takeda M, Shibata K, Sagai H, Yoshimura M. Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *J Neurosci.* 2000 15;20(16):6302-8.

70. Kawcak CE, Frisbie DD. Effects of exercise vs experimental osteoarthritis on imaging outcomes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008 Dec; 16 (12) ; 1519-25 .
71. Özgül A. Büyüme Faktörlerinin Osteoartritteki Rolü ve Kıkırdak Tamiri; Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi Osteoartrit Özel Sayısı 2002; 148-57.
72. Şahin G. Osteoartrit Tanısında Magnetik Rezonans Görüntüleme; Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi Osteoartrit Özel Sayısı 2002; 2-3 syf. 182-94.
73. Babaoğlu Ü. S. , Evcik D., Osteoartrit Etiyopatogenezi, Galenos aylık tıp dergisi 2006; 114:13-164.
74. Garnero P, Conrozier T, Christgau S, Mathieu P, Delmas PD, Vignon E. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Oct;62(10):939-43.
75. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jun;60(6):619-26.
76. Karsdal MA, Byrjalsen I, Henriksen K, Riis BJ, Lau EM, Arnold M, Christiansen C. The effect of oral salmon calcitonin delivered with 5-CNAC on bone and cartilage degradation in osteoarthritic patients: a 14-day randomized study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 ; 18(2):150-159.

