

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK DİZ OSTEOARTRİTİ TANISI  
ALMIŞ OLAN HASTALARDA SERUM COMP VE MMP-3 DÜZEYLERİNİN  
HASTALIK EVRESİ VE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Vildan YILDIZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2020**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK DİZ OSTEOARTRİTİ TANISI  
ALMIŞ OLAN HASTALARDA SERUM COMP VE MMP-3 DÜZEYLERİNİN  
HASTALIK EVRESİ VE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Vildan YILDIZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yeşim Gökçe KUTSAL**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim süresince klinik çalışmalarımın yanı sıra tez çalışmam sırasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Yeşim Gökçe KUTSAL'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim sırasında tüm konularda desteğini gördüğüm anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşen AKINCI başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Fitnat DİNÇER'e, Prof. Dr. Alp ÇETİN'e, Prof. Dr. Levent ÖZÇAKAR'a, Prof. Dr. Bayram KAYMAK'a, Prof. Dr. Oya ÖZDEMİR'e ve Doç. Dr. Murat KARA'ya teşekkürü borç bilirim.

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve hayatımın her döneminde büyük desteklerini gördüğüm sevgili annem Feriha YILDIZ, babam Göksel YILDIZ ve kardeşim Feyza YILDIZ'a teşekkür ederim.

Birlikte geçirdiğimiz yıllar boyunca uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ile kliniğimiz çalışanlarına da sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vildan YILDIZ

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ixx
ÖZET	1
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diz Eklemi Anatomisi	3
2.1.1. Eklem kapsülü	3
2.1.2. Ligamentler	4
2.1.3. Menisküsler	5
2.1.4. Bursalar	6
2.1.5. Kaslar	7
2.1.6. Eklem kırırdağı	8
2.2. Osteoartrit	9
2.2.1. Epidemiyoloji	9
2.2.2. Risk faktörleri	13
2.2.3. Etyopatogenez	13
2.2.4. Osteoartrit sınıflaması	17
2.3. Diz Osteoartriti	19
2.3.1. Klinik belirti ve bulgular	19
2.3.2. Laboratuvar	21
2.3.3. Diz osteoartriti klinik sınıflaması	22
2.3.4. Ayırıcı tanı	23
2.3.5. Tedavi	23
2.3.6. Görüntüleme yöntemleri	28
2.3.7. Biyokimyasal belirteçler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	39
3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
3.3. Klinik değerlendirme	40
3.4. Laboratuvar ölçümler	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
3.5. Radyografik değerlendirme	42
3.6. Ağrı ve fonksiyonel durum değerlendirmesi	43
3.7. Hastaların gruplara ayrılması	44
3.8. İstatistiksel analiz	44
4. BULGULAR	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
4.1. Hastaların demografik özellikleri	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
4.2. Hastaların klinik özellikleri	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
5. TARTIŞMA	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61
8.EKLER	75
Ek-1. Etik Kurul Onayı	75
Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	76
Ek-3. Hasta Değerlendirme Formu	79

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACR</b>	: Amerikan Romatoloji Derneği
<b>ADAMTS</b>	: Trombospondin 1 Dömeyni İçeren Disintegrin Metalloproteinaz
<b>ANA</b>	: Antinökleer Antikor
<b>BMP</b>	: Kemik Morfojenik Protein
<b>BSP</b>	: Kemik Sialoprotein
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CBC</b>	: Tam Kan Sayımı
<b>cm</b>	: santimetre
<b>COMP</b>	: Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>CX3CR1</b>	: Fraktalkin reseptörü
<b>DAMP</b>	: Danger/Damage Asosiyel Moleküler Patern
<b>DDR2</b>	: Discoidin Domain Reseptör-2
<b>EGF</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü
<b>ELİSA</b>	: Enzime bağımlı immünosorban yöntem
<b>ERK</b>	: Ekstraselüler Sinyal Regüle Kinaz
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
<b>EULAR</b>	: Avrupa Romatizma Birliği
<b>FGF</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IGF-I</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>JNK</b>	: c-Jun N-terminal Kinaz
<b>K/L</b>	: Kellgren/Lawrence
<b>KOOS-PS</b>	: Diz yaralanması ve osteoartrit sonuç skoru-fiziksel fonksiyon kısa form
<b>MAPK</b>	: Mitojenle Uyarılan Protein Kinaz
<b>MEM</b>	: Medial Eklem Mesafesi
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>ng/ ml</b>	: nanogram/ mililitre

<b>NF-kB</b>	: Nüklear Faktör kappa B
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NSAİİ</b>	: Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaç
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>OARSİ</b>	: Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği
<b>PDGF</b>	: Trombosit Türevi Büyüme Faktörü
<b>PGE-2</b>	: Prostaglandin E2
<b>PRELP</b>	: Arjininden Zengin Uç İçeren Lösinden Zengin Tekrarlayıcı Protein
<b>PRP</b>	: Trombositten Zengin Plazma
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>sCOMP</b>	: Serum COMP
<b>SLRP</b>	: Küçük Lösinden Zengin Proteoglikan
<b>TENS</b>	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
<b>TGF-β</b>	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta
<b>TIMP</b>	: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
<b>TNF-α</b>	: Tümör Nekroz-alfa
<b>TRASD</b>	: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VAS</b>	: Görsel Analog Skala
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WOMAC</b>	: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi



## TABLolar DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
Tablo 2.1.	Osteoartrit patolojisine bağlı olarak görölen radyografik bulgular	29
Tablo 2.2.	Primer osteoartritte radyolojik bulgular ve nedenleri	29
Tablo 2.3.	Osteoartrit için Kellgren-Lawrence radyografik evreleme sistemi	30
Tablo 2.4.	Kemik yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler	34
Tablo 2.5.	Kıkırdak yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler	36
Tablo 2.6.	Sinovyal doku yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler	38
Tablo 4.1.	Hastaların demografik özellikleri	45
Tablo 4.2.	Serum COMP, MMP-3 ve diz medial eklem mesafesi ölçümleri	47
Tablo 4.3.	VAS, WOMAC, Lequesne, KOOS-PS sonuçları	49
Tablo 4.4.	Korelasyon analizi	50

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan santrifüj cihazı	41
Şekil 3.2. Serumların eppendorf tüplerinde saklanması	41
Şekil 3.3. Sırasıyla COMP ve MMP-3 ölçümlerinin standart grafikleri	42
Şekil 3.4. Medial eklem mesafesinin dijital ortamda ölçülmesi	42
Şekil 4.1. Serum COMP ve MMP-3' ün hasta gruplarındaki ölçüm değerleri	48

## ÖZET

### **Klinik ve Radyolojik Olarak Diz Osteoartriti Tanısı Almış Olan Hastalarda Serum COMP ve MMP-3 Düzeylerinin Hastalık Evresi ve Günlük Yaşam Aktiviteleri ile İlişkisi**

**Giriş:** Osteoartrit en sık görülen eklem hastalığı olup, en fazla diz eklemine tutmaktadır. İnsidansı giderek artmakta ve özellikle yaşamın ikinci yarısında önemli ölçüde morbiditeye yol açarak yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Günümüzde osteoartritte düşük dereceli kronik inflamasyonla seyreden multifaktöriyel bir sürecin rol oynadığı kabul edilmektedir. Çalışmanın amacı; klinik ve radyolojik olarak diz osteoartriti tanısı almış hastalarda serum COMP (Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini) ve MMP-3 (Matriks Metalloproteinaz-3) düzeyleri ile, hastalık evresi ve günlük yaşam aktiviteleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alan 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, eğitim durumları, meslekleri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Ayrıntılı fizik muayene yapılarak diz osteoartriti değerlendirildi. Ayrıca serum COMP ve MMP-3 ölçümleri için hastalardan kan örneği alındı. Ağrının şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerindeki fonksiyonel durumları VAS (Görsel Analog Skala), WOMAC (Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi), Lequesne ve KOOS-PS (Diz yaralanması ve osteoartrit sonuç skoru-fiziksel fonksiyon kısa form) ölçekleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 75'i (%88.2) kadın, 10'u (%11.8) erkekti. 85 hasta, Kellgren-Lewrence radyolojik evreleme sistemi (K-L) ne göre 3 gruba ayrıldı. K-L evre-I hastalar grup 1' e, K-L evre-II ve III olan hastalar grup 2' ye, K-L evre-IV olan hastalar ise; grup 3' e alındı. Yaş ortalaması grup 1' de 57.17±9.37, grup 2' de 64.73±9.48 ve grup 3' te 68.17±10.27 yıl olarak bulundu. Çalışmamızda hastaların serumda ölçülen

COMP ve MMP-3 düzeyleri her üç grupta benzer saptandı. Kanda bakılan bu biyobelirteçler ile fonksiyonel test skorları karşılaştırıldığında, serum COMP düzeyi ile VAS skoru arasında orta derecede korelasyon, WOMAC ile orta derece negatif korelasyon, KOOS-PS ile düşük-orta derecede negatif korelasyon görüldü. Serum MMP-3 düzeyi ile VAS, WOMAC, KOOS-PS skorları arasında korelasyon görülmezken, Lequesne skoru ile düşük düzeyde korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Serum COMP ve MMP-3 ölçümlerinde farklı evrelerdeki diz OA' sını grupları arasında anlamlı fark görülmemiş olup, serumda ölçülen bu biyobelirteçler ile ilgili OA tanısı ve bu belirteçlerin prognostik değeri adına daha büyük örneklem gruplarında ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diz, osteoartrit, COMP, MMP-3

## ABSTRACT

### **Relationship of Serum COMP and MMP-3 Levels with Disease Severity and Daily Life Activities in Patients Diagnosed Clinically and Radiologically with Knee Osteoarthritis**

**Introduction:** Osteoarthritis is the most common joint disease affecting the knee joints mostly. The incidence is increasing and it significantly affects the quality of life by causing significant morbidity especially in the second half of life. In recent years, a multifactorial disease with low-grade chronic inflammation is considered to play a role in the pathogenesis of osteoarthritis. The aim of this study is to investigate the relationship between serum COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) and MMP-3 (Matrix Metalloproteinase-3) levels and disease stage and daily life activities in patients diagnosed with knee osteoarthritis.

**Materials and Methods:** A total of 85 patients who were diagnosed with knee osteoarthritis according to ACR (American College of Rheumatology) criteria and had been admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, were included to the study. Patients' age, gender, weight, height, educational background, occupation, additional diseases and medications were recorded. Knee osteoarthritis was evaluated by performing a detailed physical examination. In addition, blood samples were taken from patients for serum COMP and MMP-3 measurements. The severity of pain in patients and functional status in daily life activities were evaluated with VAS (Visual Analog Scale), WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), Lequesne and KOOS-PS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Short Form) scales.

**Results:** Seventy-five (88.2%) of the patients were female and ten (11.8%) were male. 85 patients were divided into 3 groups according to the Kellgren-Lewrence radiological staging system (K-L). K-L stage I patients were included in group 1, patients with K-L stage II and III were included in group 2, and patients with K-L stage IV were included in group 3. The mean age was  $57.17 \pm 9.37$  in group 1,  $64.73 \pm 9.48$  in group 2, and  $68.17 \pm 10.27$  years in group 3. In our study, serum COMP and MMP-3 levels were found to be similar in all three patient groups. When these biomarkers and functional test scores were compared, moderate correlation between serum COMP level and VAS score, moderately negative correlation with WOMAC, and low-moderately negative correlation with KOOS-PS was found. There was no correlation

between serum MMP-3 level and VAS, WOMAC, KOOS-PS scores, but a low correlation with Lequesne score was observed.

**Conclusion:** In our study, there was no significant differences in serum COMP and MMP-3 levels between different stage of knee osteoarthritis groups. Further studies are needed in larger sample groups of these biomarkers to predict the diagnosis and prognosis of osteoarthritis.

**Key words:** Knee, osteoarthritis, COMP, MMP-3

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağında ve altındaki kemikte bütünlüğün bozulmasına neden olan, çok çeşitli etmenler sonucu ortaya çıkan semptomlar ve klinik muayene bulgularıyla karakterize bir hastalıktır. OA sadece eklem kıkırdağını etkilemez, aynı zamanda sinovya, tendonlar, kaslar, ligamanlar, subkondral kemik ve yağ dokusunu etkileyen bir eklem hastalığıdır (1). OA tüm Dünya’da bütün toplumları ve ırkları etkileyen, en sık rastlanan eklem hastalığı olup, insidansı tüm Dünya’da nüfusun yaşlanması ile birlikte artmakta ve özellikle yaşamın ikinci yarısında önemli ölçüde morbiditeye yol açarak yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (2). 65 yaşın üzerindeki popülasyonda her 3 kişiden birinde OA görülür ve kadınlarda erkeklerden daha sıktır (3). OA hastalığında en sık tutulan eklem dizdir. Semptomatik diz OA prevalansı %5-24 arasında değişmekte ve bu oran yaş ile birlikte artmaktadır (4). Diz osteoartriti gelişimi için; eklem aralığında enflamatuvar mediatör miktarı artışı, kuadriseps femoris kas kuvvetsizliği, ileri yaş, kadın cinsiyet, obezite, genetik faktörler, hormonal faktörler, hipermobilité, mesleki faktörler, yüksek düzeyde dinamik eklem yüklenmesi sonucu kondrosit kaybı, travmaya sekonder gelişen hasarlar predispozan faktörlerdir (5).

Kısa zaman öncesine kadar OA, vücudun aşınma ve yıpranması sonucu oluşan dejeneratif bir hastalık olarak görülmekteydi, ancak günümüzde bunun yerine OA sürecinde düşük dereceli kronik inflamasyonu olan multifaktöriyel bir hastalığın rol oynadığı kabul edilmektedir (6). OA; kıkırdak, sinovyum ve komşu kemik gibi eklemün tüm yapılarını içeren mekanik ve inflamatuvar etkilere cevap olarak gelişen dinamik bir süreçtir (7). Eklemün bütün dokularını içeren bir süreç olmakla birlikte odak noktası kıkırdaktır. Kıkırdığın ana komponentleri olan agrekan ve tip II kollajenin yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları (MMP) anahtar bir rol oynamaktadır. MMP’leri yapan hücreler aynı zamanda dokuda metallopreteinazları inhibe eden doku metalloproteinaz inhibitörlerini (TIMP) de üretirler. Normal dokuda MMP ile TIMP arasında doğal bir denge varken, OA’da bu denge MMP’lerin lehine bozulmuştur (8, 9).

Osteoartritte biyokimyasal belirteçler, kemik ve kıkırdak matriksinin fizyolojik döngüsü esnasında ortaya çıkan ve vücut sıvılarında tespit edilebilen moleküllerdir.

OA' da belirteç ölçümünün en önemli amacı, kartilaj hasarının henüz radyolojik olarak saptanmadığı erken dönemde tanınabilmesidir. Erken tanının yanı sıra hastalık aktivitesinin takibi, hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tahmini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi belirteç ölçümünün diğer amaçlarıdır.

Bu araştırma ile; klinik ve radyolojik olarak diz OA'sı tanısı almış hastalarda serum COMP ve MMP-3 düzeyleri ile, hastalık evresi ve günlük yaşam aktiviteleri arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmadaki amaçlar; erken evre diz OA' sını tanısı konan hastalarda serumda çalışılan bu biyomarkerlar ile, ilerleyen yıllardaki hastalığın seyri ve şiddeti hakkında ön fikir edinmek; buna yönelik olarak hastanın farkındalığını artırmak, eklem hastalıktan korunmasını sağlamak, hastanın tedavi programını planlamak ve uyarlamaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diz Eklemi Anatomisi

Diz eklemi vücudun sinovyal boşluk hacmi ve eklem kıkırdağı alanı açısından en büyük eklemdir. Diz eklemine, femoral kondiller aracılığıyla distal femur, tibial kondiller aracılığıyla proksimal tibia ve patella oluşturur. Fibula başı diz eklemi kapsülü içinde yer alır, ancak yük taşıyan yüzeye dahil değildir. Eklem konveks eklem yüzünün iki kondilli olması nedeniyle bikondiler eklem grubunda sınıflandırılır. Diz eklemi aynı sinovyal boşluğu paylaşan medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral kompartmanlardan oluşur (10).

Femurun diz eklemine oluşturan distal ucu iki kondilden oluşmuştur ve interkondiler çentik her iki kondili birleştirir. Kondillerin yan tarafında kas ve ligamanların yapıştıkları medial ve lateral epikondiller bulunur. Tibianın eklem yüzü, medial ve lateral tibia kondilleri ile bunları birbirinden ayıran eminensia interkondilaris'den oluşur. Medial kondil transvers düzlemde içbükey, lateral kondil ise hafif dışbükeydir. Patellofemoral kompartman patella ile femur trokleası tarafından oluşturulur. Medial femoral kondil, medial menisküs ve konkav medial tibia kondili medial tibiofemoral kompartmanı oluştururken, lateral femur kondil, lateral menisküs ve lateral tibia kondili ise lateral tibiofemoral kompartmanı oluşturur. OA en sık medial tibiofemoral kompartmanda gelişir, onu patellofemoral ve lateral tibiofemoral kompartmanlar izler (11).

Temel olarak fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerine olanak veren diz eklemine statik (kapsül ve bağlar) ve dinamik (kas ve tendonlar) yapılar tarafından sağlanır. Fleksiyon sırasında eklem az miktarda istemli rotasyon hareketi yaptırılabilir. Tam ekstansiyon sırasında ise, tibial eminensialar interkondiler çentiğe yerleşerek eklemi kilitler. Ayrıca femoral kondillerin büyüklük, şekil ve horizontal düzlemde yerleşim farklılıkları nedeniyle ekstansiyon hareketinin sonuna doğru femurda medial, tibiada ise lateral rotasyon pasif olarak gerçekleşir (12).

#### 2.1.1. Eklem kapsülü

Eklem kapsülü, femur distal ve tibia proksimal ucuna tutunan ve önde patellayı kuşatan fibröz bir yapıdır. Arkada oblik popliteal ligament ile desteklenmiştir, önde

kuadriseps tendonu ve infrapatellar tendon ile bütünleşir. Eklem kapsülünün iç yüzünde yer alan sinovyal zar menisküsler dışında tüm intraartiküler yapıları örter. Eklem kapsülü, çapraz bağlar ve yan bağlar; varus, valgus stabilitesini ve rotasyonel stabiliteyi sağlar ve bu yapılar tibianın aşırı dışa rotasyonunu engellerler (13).

### 2.1.2. Ligamentler

#### *Eklem ektrakapsüler ligamentleri (dış bağları):*

*Patellar ligament;* eklem kapsülü önündeki en kuvvetli ligament olarak bilinir. Kuadriseps femoris tendonunun ortasında yerleşimlidir. Patellanın apeksinin proksimalinden başlar distalde tuberositas tibiaya kadar uzanmaktadır. Sağlam, düz, yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. Yüzeysel lifleri patella üzerinden kuadriseps tendon olarak devam etmektedir. Eklem stabilitesindeki rolü çok önemlidir.

*Lateral kollateral ligament;* femur lateral epikondilinden başlayıp kaput fibulaya tutunmaktadır. Fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlayan en önemli yapıdır. Kapsül ve lateral menisküs ile direkt bağlantısı bulunmaz.

*Medial kollateral ligament;* medial femoral epikondilden, adduktör tüberkülün hemen distalinden başlayıp medial menisküse, tibial kondile ve şafta kadar uzanmaktadır. Diz fleksiyonda iken oluşan valgus zorlanmalarına ve iç rotasyon zorlanmasına karşı korurken aşırı eksternal rotasyonu önlemektedir. Medial menisküs ile bağlantısı klinik açıdan önemlidir. Diz ekleminde, özellikle dış taraftan gelen direkt travmalar sonucunda aşırı gerilmeye bağlı olarak en sık zedelenen bağ ligamentum kollaterale tibialedir.

*Oblik popliteal ligament;* semimembranöz kas tendonunun devamı olup, tibianın lateral kondili ile linea interkondilaris ve femurun lateral epikondili arasında uzanır. Dizi arkadan desteklerken hiperekstansiyonu önlemektedir.

*Arkuat popliteal ligament;* fibula başından başlayıp lateral menisküsün arka boynuzuna yapışmaktadır. Lifleri Y harfi şeklinde seyretmektedir. Arka kolu mediale ark yaparak popliteus tendonu üzerinden tibial interkondiler alanın arkasına kadar ulaşmaktadır (14).

### ***Eklem intrakapsüler ligamentleri (iç bağları)***

Diz eklemine en önemli intrakapsüler ligamentleri ön çapraz ligament ve arka çapraz ligamenttir. Eklem içinde bulunan diğer bağlar ise anterior ve posterior meniskofemoral ligament, koronar ligament, transvers genual ligament, popliteus tendonu, tibiomeniskal ligamenttir.

*Ön çapraz ligament;* femur lateral kondilinin iç yüzüne ve tibiada area interkondilaris anteriora yapışmaktadır. Posterolaterale doğru seyredip kendi etrafında dönerek, lateral femoral kondilin posteromedialine tutunmaktadır. Primer fonksiyonu tibianın femur üzerinde öne deplasmanını engellemektir.

*Arka çapraz ligament;* femur medial kondilinin iç yüzüne ve tibiada area interkondilaris posteriora yapışmaktadır. Primer fonksiyonu tibianın arkaya deplasmanını engellemektir. Diz eklemine hiperekstansiyondan korur (14).

### **2.1.3. Menisküsler**

Sadece diz eklemine özgü olan menisküsler semilunar ve fibrokartilajinöz yapılardır. Tibianın eklem yüzeylerini derinleştirerek, femoral kondiller ile uyumun sağlanmasına katkıda bulunurlar. Ön ve arka boynuzları ile eminentia interkondilarise; kalın olan konkav kenarları ile eklem kapsülüne tutunmaktadır. Menisküslerin üst yüzeyleri konkavdır ve femur kondilleri ile teması sağlar. Alt yüzeyleri ise düzgündür ve tibia başına yapışır.

Medial menisküs C harfi şeklinde olup ön tarafı daha incedir ve tibiada anterior interkondiler alana yapışır. Arka kenarı ise daha geniştir ve tibiada posterior interkondiler alana yapışır. Tibia ve eklem kapsülü ile daha çok sıkı bağlantı halinde olması lateral menisküse göre daha az hareketli olmasına sebep olmakta ancak bu durum daha çok yaralanmasına sebebiyet vermektedir.

Lateral menisküs tam yuvarlak şeklindedir ve daha büyük bir alanı örter. Lateral tarafta popliteus tendonu vasıtası ile lateral kollateral ligamentten ayrılır. Ön boynuzu tibial interkondiler eminensinin ön tarafına ve arka boynuzu tibial interkondiler eminensinin arka tarafına yapışır. Lateral menisküs anterior kenarı, transvers genual ligament ile medial menisküs anterior kenarına yapışır.

Menisküslerin şok absorban özellikleri ile dejeneratif değişiklikleri önleme ve yumuşak bir yürüme paterni sağlama gibi rolleri vardır. Beslenmeleri medial ve lateral genikulat arterler ile sağlanır. Üçte birlik periferik kısımları iyi kanlanırken, üçte ikilik iç kısımlarının beslenmesi iyi olmadığından, cerrahi olarak onarımları başarısızlık ile sonuçlanır. Menisküslerde bulunan proprioseptif reseptörler sayesinde, eklem aşırı zorlanması önlenir (15).

#### **2.1.4. Bursalar**

Bursalar eklem çevresindeki kapsül ve tendonların rahat çalışmasını sağlama fonksiyonlarından dolayı diz eklemine birçok lokalizasyonunda yer almaktadır. Bursalar kemik ile kemiğin hemen üzerindeki deri, kas ve kas kırımları arasında yer alır. Bursalar sürtünmeyi azaltarak hareketi kolaylaştırır. Bursalar genellikle eklem boşluğu ile ilişkilidirler ancak bazı hallerde kapsülle ayrılıp bağımsız hale gelirler. Bursalar, sinovial sıvı ile dolu olup, su minderi görevi yaparlar.

*Suprapatellar bursa;* kuadriseps femoris kas tendon ile femur arasında bulunur. Eklem boşluğu ile bağlantılıdır. Diz eklemine effüzyon olduğunda bu bursa da etkilenir.

*Prepatellar bursa;* patellanın alt, patellar ligamentin üst-ön tarafı ile deri arasında bulunur. İnfrapatellar bursa; yüzeysel ve derin olmak üzere iki tanedir. Yüzeysel olan patellar ligaman alt yarısı ile deri arasında bulunur. Derin olan ise, tibia ile patellar ligaman arasında bulunur.

*Anserin bursa;* grasilis, sartorius, semitendinosus kaslarının ortak sonlanma kırımları olan pes anserinus ile tibia arasında bulunur. Bu bursada bursit geliştiği zaman tibial tüberkülün medialinde effüzyon ve kalınlaşma hissedilir.

Ayrıca dizin arka tarafında resessus subpopliteus, semimembranosus kası bursası, biceps femoris kasının sonlanma yerinde, gastroknemius kasının lateral başı ile femur arasında ve gastroknemiusun medial başı ile femur arasında da bursalar bulunur. Popliteal fossa medial kısmındaki kaslar arasında uzanan gastroknemio-semimembranöz bursanın genişlemesine popliteal kist (Baker kisti) denir. Genellikle eklem boşluğu ile ilişkilidir (14, 16).

### 2.1.5. Kaslar

Diz eklemine hareket paternine toplam toplamda 13 kas katılmaktadır. Kaslar anatomik yerleşimlerine göre anterior, posterior, medial ve lateral olarak, fonksiyonlarına göre diz fleksörleri, diz ekstansörleri, iç ve dış rotatorları olarak sınıflandırılmaktadır.

#### ***Ekstansör kaslar***

*M. kuadriseps femoris*; m. vastus medialis, m. vastus lateralis, m. vastus intermedius ve m. rektus femoris adlı dört kastan oluşur. Diz eklemine en önemli ekstansör kasıdır. Femoral sinir(L2-4) tarafından innerve olmaktadır. M. tensor fascia lata da ekstansiyona katkıda bulunur (10).

#### ***Fleksör kaslar***

*M.semitendinosus*, *m. semimembranosus* ve *m. biceps femoris* kaslarına “hamstring grubu kaslar” adı verilir. Bu grup kaslar uyluğun arka tarafında bulunan kaslardır. Hamstring grubu kaslar iki eklem üzerinden geçtiklerinden kalça eklemi aracılığı ile uyluğa ekstansiyon ve diz eklemi aracılığı ile bacağına fleksiyon hareketi yaptırırlar. Dize olan etkileri kalça eklemine pozisyonuna bağlıdır. Kalça fleksiyonda iken kasların başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki uzaklık giderek artar. Kas uzadığı derecede gerileceğinden kalça fleksiyonda iken diz fleksörü olarak etkisi artar. Bu kaslardan biceps femorisin kısa başı dışında tümü n. tibialis tarafından innerve edilir. M. biceps femorisin kısa başı ise n. peroneus communis tarafından innerve edilir.

*M. sartorius*; kalça ve dize fleksiyon, ayrıca kalçaya abduksiyon ve dış rotasyon yaptırır. Femoral sinir tarafından innerve edilir.

*M. gastrocnemius*; ayağın plantar fleksörüdür. Ayrıca dize fleksiyon yaptırır (10).

#### ***Rotasyon yaptıran kaslar***

Diz eklemine rotasyon hareketi, fleksiyon ve ekstansiyona göre çok daha küçük bir eklem hareket açıklığında gerçekleşir. M. popliteus, m. semimembranosus ve m. semitendinosus diz fleksiyonda iken bacağına iç rotasyon yaptırırlar. M. sartorius

ve m. gracilis yardım eder. M. biceps femoris, m. tensor fascia lata ve m. popliteus diz fleksiyonda iken bacağı dış rotasyonu yaptırır (17).

### 2.1.6. Eklem kıkırdağı

Eklem kıkırdağı yük taşınmasına yardımcı bir temas yüzeyidir. Dizde eklem kıkırdağı hiyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Kıkırdak sinir, lenf ve kan damarı içermez. Eklem kıkırdağının beslenmesi çift difüzyon sistemi ile olur. Önce sinoviyal dokudan, sinoviyal sıvıya difüzyon olur. Ardından kıkırdak membran üzerindeki porlardan geçilerek kondrositlere ulaşacak şekilde bir difüzyon olur.

Eklem kıkırdağı, %65-80'i su, %20-35'i katı olan bir ekstraselüler matriks ve bu matriks içine dağılmış olan kondrositlerden meydana gelir. Dokunun inorganik materyal içeriğini hidksiapatit kristalleri oluştururken, organik madde içeriğini kollajen ve proteoglikanlar oluşturur. Kollajenin %90'ı tip II kollajendir, en fazla bulunan proteoglikan agregandır (18). Kollajen ağ yapısı ve negatif yüklü proteoglikan zincirlerinin oluşturduğu basınç kıkırdaktaki su dengesinin sağlanmasında önemlidir. Kollajen ve proteoglikan ağı arasındaki etkileşim kıkırdağa esneklik ve sertlik sağlar (19).

#### ***Ekstraselüler Matriks Elemanları:***

*Kollajen;* eklem kıkırdağındaki ana ekstraselüler matriks elemanıdır. Kıkırdak ağırlığının % 50-60' ını kollajen oluşturmaktadır. Kollajen fibrillerinin şekli dokunun tipini ve şeklini belirlemektedir. Eklem kıkırdağı tip II, IX, XI şeklinde üç ana kollajen yapı ve daha az miktarda tip III, VI, XII ve XIV kollajen içerir. Tip II kollajen kıkırdağa spesifiktir ve kıkırdak kollajeninin % 90-98' i tip II kollajendir.

*Proteoglikan;* kollajen liflerin arasında bulunur. Kıkırdak ağırlığının % 5-10' unu oluşturur. Yüksek negatif yüklü komplekslerdir. Bunlar bir ya da daha fazla glikozaminoglikandan oluşmuş kompleks makromoleküllerdir. Kıkırdakta glikozaminoglikan olarak özellikle kondroitin-6- sülfat, kondroitin-4- sülfat ve keratin sülfat vardır. Hidrofilik glikozaminoglikan (GAG) zincirlerine bağlı olarak büyük miktarda su tutarlar. Yüksek su yoğunluğu sayesinde, kompresyon ile suyu dışarı atarak direnç gösterirler. Kompresyon ortadan kalktığında suyu tekrar emerek eski boyutlarına ulaşırlar. Aşırı hidrasyon fibriller kollajen ağı tarafından önlenir.

Kıkırdakta başlıca proteoglikanlar; aggrekan, dekorin, biglikan ve fibromodülindir (20).

*Kollajen ilişkili diğer moleküller;* asporin, fibronektin, keratokan, lumikan, prolin, kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP) ve arjininden zengin uç içeren lösinden zengin tekrarlayıcı protein (PRELP)' dir. COMP, Tip IX kollajen'e bağlanarak kollajen yapısının stabilizasyonuna katkıda bulunur (21).

## **2.2. OSTEOARTRİT**

Osteoartrit eklem kıkırdağı ve altındaki kemik bütünlüğünün bozulmasına neden olan çok çeşitli etmenler sonucu ortaya çıkan semptom ve klinik muayene bulgularıyla karakterize bir hastalıktır. OA sadece eklem kıkırdağını etkilemez, aynı zamanda sinovya, tendonlar, kaslar, ligamentler, subkondral kemik ve yağ dokusunu etkileyen bir eklem hastalığıdır (1).

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Osteoartrit tüm Dünya'da bütün toplumları ve ırkları etkileyen en sık eklem hastalığı olup, insidansı tüm Dünya'da nüfusun yaşlanması ile birlikte artmakta ve özellikle yaşamın ikinci yarısında önemli ölçüde morbiditeye yol açarak yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (2). 65 yaşın üzerindeki popülasyonda her 3 kişiden birinde OA görülür ve kadınlarda erkeklerden daha sıktır (3). Semptomatik diz OA' sını prevalansı %5-24 arasında değişmekte ve bu oran yaşla birlikte artmaktadır (4). Türkiye'de yapılan bir prevalans çalışmasında ise 50 yaş ve üzeri popülasyonda semptomatik diz OA' sını prevalansı %14.8 olup kadınlarda %22.5, erkeklerde ise %8 olarak belirtilmiştir (22). Radyolojik OA prevalansı ise, 45 yaş altında kadınlarda %30.5, erkeklerde %30.4, 45-59 yaşları arasında kadınlarda %41.2, erkeklerde %31.3, 60 yaş üzerinde ise kadınlarda %45.1, erkeklerde %33.4 oranında tespit edilmiştir (4). Osteoartrit, Dünya genelinde yaklaşık 303 milyon insanı etkilemektedir (23). Dünya Sağlık Örgütü' ne göre insan ömrünün uzamasına bağlı olarak OA görülme oranı gelecek yıllarda daha fazla artış gösterecektir (4).

### **2.2.2. Risk faktörleri**

Risk faktörleri sistemik ve lokal olmak üzere 2 grupta incelenebilir.

### ***Sistemik Risk Faktörleri:***

#### *Yaş*

Tüm eklemler için geçerli en önemli risk faktörü yaştır. OA, 45 yaşın altında nadir görülmekte iken 75 yaşın üstünde ise popülasyonun yaklaşık %60' ında görülmektedir. Bunun sebebi hem yaşla birlikte gelişen kıkırdakta incelme, kas kuvvetinde azalma, propriosepsiyon duyusunun azalması, azalmış doku tamir kapasitesi gibi biyolojik değişiklikler, hem de yaşla birlikte diğer risk faktörlerine kümülatif maruziyettir (24).

#### *Cinsiyet*

Kadın cinsiyet osteoartrit için bir başka güçlü risk faktörüdür. Genel olarak, özellikle 50 yaşından sonra kadınların erkeklerden % 50 daha fazla osteoartrit riski vardır. Kadın/erkek oranı diz OA'da kalça OA'ya göre daha yüksek saptanmıştır (24).

#### *Hormonlar*

Kadınlarda 50 yaşından sonra menopozla birlikte OA görülme sıklığındaki artış nedeniyle östrojenin OA gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Randomize kontrollü bir çalışmada östrojen-progesteron tedavisi alan ve almayan yaşlı postmenapozal kadınlarda diz ağrısı ve ilişkili özürülük açısından anlamlı fark bulunmamıştır (25). Yapılan bir meta analizin sonuçlarına göre ise uzun süreli kombine östrojen tedavisinin, diz ve kalça OA' sına karşı koruyucu olma eğiliminde olduğu ortaya konmuştur (26).

#### *Etnisite / Irk*

OA prevalansı ve etkilenen eklemler etnik gruplarda farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada sarı ırkta beyaz ırka göre kalça ve el OA görülme sıklığı daha düşük iken, sarı ırkta hastalık şiddetinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (27).



### *Genetik etmenler*

Osteoartrit güçlü bir genetik komponente sahiptir. Yapılan birçok çalışmada OA riskinin en az % 30' unun genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir (28). Valdes ve arkadaşları, bazı belli genetik varyantların diz OA için daha büyük bir risk teşkil edip etmediğini araştırmışlardır. 36 tek nükleotid polimorfizm genotiplerinin diz OA' sı tanısı almış hastalarda araştırmışlar, genetik varyantlar hakkında ek bilgiler diz OA' sı riskini tahmin ettirebilir sonucunu çıkarmışlardır (29).

### *Konjenital/ gelişimsel bozukluklar*

Konjenital kalça displazisi, bacak boy farkı, Perthes Calve Legg, femur başı epifiz kayması gibi anomaliler ileriki yaşta kalça OA' sı için risk faktörüdür. Bacak boy farkı olanlarda kısa bacak tarafında diz OA' sı riski artmaktadır. Kısa bacak yere temas için daha uzun yol katetmekte ve daha hızlı temas etmektedir. Kalça kas uzunluğu ve kas gerilim özellikleri her iki bacakta farklıdır. Bu da tek taraflı kalça kuvvetsizliğine, dolayısıyla diz üzerinde mekanik güçlerin değişmesine sebep olmaktadır (30).

### *Obezite*

Obezite OA ve özellikle diz OA' sı gelişimi için iyi bilinen ve modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Obezitede OA gelişmesinin tek sebebi eklem binen artmış yük değildir. Aşırı yük sinoviyal ekleme yıkıma ve ligamentler gibi diğer destek yapıların yetmezliğine neden olmaktadır. Aynı zamanda obezitenin yarattığı metabolik faktörler katabolik ve proinflamatuvar özelliklere sahiptirler ve OA' nın patofizyolojik sürecinde rol alırlar. Framingham çalışmasında 5 kg kaybeden kadınlarda semptomatik diz OA' sı oluşma riski %50 oranında azalmıştır (2). Diğer birçok çalışmada da kilo ve diz OA' sı arasındaki ilişki gösterilmiştir.

### *Diyet ve çevresel faktörler*

Kondrositler tarafından üretilen oksijen radikallerinin, kırık ve diğer eklem dokularında oksidasyona yol açarak, OA patogenezinde rol aldığı ve diyetin bu süreçte rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak vitamin A, C, E ve selenyumun OA' daki etkinliği ile ilgili ikna edici kanıtlar mevcut değildir. Vitamin D düzeyinin OA gelişiminde koruyucu faktör olduğuna dair geçmişte birçok çalışma yapılmış olsa da, yakın

zamanda yapılmış bir sistematik derlemede diz OA' sının progresyonunu önlemede D vitamini takviyesi yapılmasının anlamlı etkileri olduğunu destekleyecek kanıtlar bulunamamıştır (31).

Sigara ile diz OA' sı ilişkisini araştıran çalışmalarda, OA'da kıkırdak kaybı ve ağrı şiddetinin sigara içenlerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir ve birçok çalışmada sigaranın diz osteoartriti için risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur. Ancak yakın zamanda yapılan bir meta-analizin sonuçlarına göre sigara ile diz osteoartriti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (32).

### ***Lokal Risk Faktörleri:***

#### *Meslek*

Eklemlerin tekrarlı kullanımını artmış osteoartrit ile ilişkilidir. Aşırı diz çökme, çömelme, merdiven çıkma, ayakta durma (günde 2 saatten fazla), ağırlık kaldırmanın diz OA' sı ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Çömelerek çalışanlarda diz OA' sı 2 kat daha fazla saptanmıştır. Beraberinde yük taşıyorsa bu risk daha da artmaktadır (2).

#### *Kas güçsüzlüğü*

Güçlü kuadriseps ve hamstring ko-kontraksiyonu yürüme sırasında dize binen yükü azalttığından, diz OA'sına karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Özellikle semptomatik olan diz OA' sında osteoartrit olmayan dizlere göre kuadriseps kas gücünün daha zayıf olduğu gözlenmiştir (33).

#### *Sportif aktiviteler*

Yüksek fiziksel aktivitesi olanlarda kıkırdak, menisküs ve ligaman anomalileri için artmış risk mevcuttur. İlimli düzeyde yapılan kas kuvvetlendirme egzersizleri ve aerobik egzersizler ise, OA için koruyucu rol oynamaktadır (30).

#### *Travma / cerrahi*

Diz OA' sında diz yaralanmaları birçok çalışmada en güçlü risk faktörü olarak saptanmıştır. Transartiküler kırıklar, menisküs yırtıkları, ön çapraz bağ yaralanmaları, eklem dislokasyonları, OA gelişimi için riski artırır. Yapılan bir çalışmada gençlik

döneminde sportif aktivite sırasında yaralanması olanların %32' sinde ileri yaşlarda OA gelişmiştir (34).

Menisektomi de dize binen yükü arttırması ve yük dağılımını değiştirmesi açısından diz OA' sı için bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, izole bir menisküs yırtığı ve total menisektomi operasyonu yapılmış hastaların uzun dönem takiplerinde, %50'sinde diz OA' sı geliştiği saptanmıştır (35).

### 2.2.3. Etyopatogenez

Kısa zaman öncesine kadar OA, vücudun aşınma ve yıpranması sonucu olan dejeneratif bir hastalık olarak görölmekteydi, ancak günümüzde bunun yerine OA sürecinde düşük dereceli kronik inflamasyonu olan multifaktöriyel bir hastalığın rol oynadığı kabul edilmektedir (6). OA; kıkırdak, sinovyum ve komşu kemik gibi eklemün tüm yapılarını içeren mekanik ve inflamatuvar etkilere cevap olarak gelişen dinamik bir süreçtir (7).

#### *Osteoartrit patogenezinde eklem kıkırdağının rolü:*

Fizyolojik koşullarda eklem kıkırdağındaki matriks moleküllerinin yıkım ve yapımı arasında bir denge mevcuttur. Bu denge kondrositlerin kimyasal ve mekanik çevrelerine cevabı ile olur. İnsülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF I ve II), fibroblast büyüme faktörü (FGF), büyüme hormonu, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), interlökin-1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), kemik morfojenik proteinler (BMP) kıkırdak metabolizması üzerine etkili faktörlerdir. Kondrositler ayrıca çeşitli proteinazlar salgılayarak kıkırdak yıkımı meydana getirirler. Bu proteinazlar, metalloproteinazlar (MMP) (kollajenaz, jelatinaz, sitromelisin) ve katepsinler (katepsin B ve D)' dir. Bu aktif enzimler yine kondrositlerden salgılanan metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından irreversibl şekilde inhibe edilebilirler (36).

Osteoartritin en önemli göstergesi kıkırdak hasarıdır. Çoğunlukla kıkırdak hasarını başlatan etken, sağlıklı eklem üzerine binen anormal mekanik yüklenmelerdir. Nadir olarak da, yapısal olarak anormal olan kıkırdağa normal yüklenmeler sonucunda gelişebilir. Her iki durum da eklem çevresini ve biyomekaniğini bozarak kıkırdak

dejenerasyonunu başlatan ve hızlandıran bir dizi biyolojik olayın gelişmesine neden olur. İnterstisyel matriksin moleküler kompozisyonu ve organizasyonundaki değişiklikler, kırıldak hasarının en önemli nedenleridir. Kırıldak dokusuna özgü olmaları nedeniyle kondrositlerin patogeneizde en önemli unsur olduğu düşünülmektedir. Kondrositler mekanik yüklenmeye hassas olmakla birlikte, bazı sitokinleri, kemokinleri ve diğer inflamatuvar mediyatörleri sentezleme ve bunlara yanıt verme yeteneğine sahiptirler (37).

Mekanik yüklenmedeki dengesizlikler, kondrositlerin sentez ve aktivitesinin artmasına, inflamatuvar mediatörler veya matriks proteinlerinin miktarında değişikliklere yol açar. Anormal yüklenmeye kondrositler, sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin üretimini ve aktivitesini arttırarak yanıt verirler. Kondrositler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler anabolik kollojen sentezini azaltırken, katabolik proteinazların ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımını arttırırlar.

Hem anormal mekanik yüklenme, hem de inflamatuvar mediyatörler, NF- $\kappa$ B ve mitojenle uyarılan protein kinaz (MAPK) gibi hücreler arası sinyal yollarının aktive olmasına neden olurlar. Bu yolların aktivasyonu, kondrositlerden matriks metalloproteinazlar, trombospondin 1 domeyni içeren disintegrin-metalloproteinaz (ADAMTS 4 ve 5), nitrik osit sentetaz ve siklooksijenaz gibi inflamasyon ile ilişkili katabolik enzimlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Mekanik ve inflamatuvar uyarıyla ayrıca, ERK, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 kinaz kaskadları üzerinden MAPK yolları aktive olur. Bu yolların aktivasyonu transkripsiyon faktörlerinin uyarılmasına ve inflamasyon ile ilişkili katabolik genlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu kinazlar da MMP' lerin salınımını uyarırlar (38).

Kırıldak yaşlandıkça su içeriğini kaybeder, kondrositlerin sayısı azalır, böylece matriks sentezleme kabiliyeti azalır. Proteoglikan özellikleri değişir, hyalüronik asit miktarı artsa da zincir uzunlukları kısılır, keratan-6-sülfat konsantrasyonu arta, keratan-4-sülfat konsantrasyonu azalır. OA'da başlangıçta kondrositler artmış oranda kırıldak matriks molekülleri ve MMP sentezler. Başlangıçta yapım faaliyetleri artmış olsa da sentezlenen kollajen, proteoglikan ve hyalüronik asitler normal fonksiyonel özelliklere sahip değildir. Süreç ilerledikçe

matriks yapım faaliyetleri azalır. Tip II ve III kollajen, agrekan, TIMP' te azalma, tip VI ve X kollajende, MMP-1, 3, 9, 13' te artış görülür. Histopatolojik olarak önce kıkırdakta ödem ve mikroçatlaklar gelişir. Sonra mikroçatlaklar fissürler şeklinde derinleşir ve sonuçta erozyonlar oluşur. Kıkırdak kaybı nedeniyle subkondral kemiğe binen mekanik yük artar ve subkondral trabeküler kemikte hacim artışı olur. Kıkırdak parçalarının eklem içine düşmesi sinovyal inflamasyona neden olur (36).

Wnt sinyal yolağı eklem gelişimi için önem teşkil eder. Son yapılan çalışmalar, kıkırdak ve kemik homeostazı ve OA' nın önlenmesi için sıkı bir şekilde düzenlenmiş ve kısıtlanmış Wnt aktivitesinin gerekli olduğu konusunda yeni bilgiler sağlamıştır. Farelerde yapılan  $\beta$ -katenin ve kanonik-Wnt sinyalinin rolünü araştıran bir çalışmadaki bulgular kanonik Wnt sinyal yolu hiperaktivasyonunun artmış kıkırdak degradasyonuna yol açtığını göstermiştir. Bu bağlamda, son zamanlarda klinik kullanıma uygun farmasötik Wnt inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmektedir (39).

*Matriks Metalloproteinazları (MMP)*, kıkırdak harabiyetinde aktif rol oynayan, OA gelişiminde anahtar unsur olduğu kabul edilen enzimlerdir. Osteoartritlik eklem kıkırdağında artmış miktarda bulunurlar. Başlıca 3 grupta incelenirler: Kollajenaz, stromelisin ve jelatinaz. Kollajenaz grubunun kıkırdak yıkımında en aktif olan üyeleri kollajenaz-1 (MMP-1), kollajenaz-2 (MMP-8), ve kollajenaz-3 (MMP-13)' dür. MMP-13 uzun yıllardır kıkırdak erozyonundan sorumlu major enzim olarak kabul edilmektedir (40). Bu enzimler, kısmen kondrositlerden salınan IL-1 ve diğer sitokinler yoluyla aktive olurlar. Stromelisin (MMP-3), kollajenazları aktive ederek kollajen yan ürünlerinin ve tip IX kollajenin yıkımına neden olur. MMP-3, ekstrasellüler aktiviteye sahip çinko bağımlı endopeptidazlar sınıfına aittir. Kemik ve kıkırdak destruksiyonunda rol alan önemli bir enzimdir. İnflamatuar eklem hastalıklarında serum MMP-3 düzeyleri artmaktadır ancak yeni veriler, MMP-3'ün OA patogenezinde de önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (41). Tip 1 kartilaja bağlanan jelatinazın (MMP-2) kıkırdak yıkımındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. MMP'ler, MMP inhibitörleri tarafından inhibe edilirler (TIMPs). Normalde dengeli durumda olan bu iki grup protein arasındaki dengenin bozulması durumunda katabolik MMP' ler aktive olarak kıkırdak harabiyetine neden olurlar.

*Agrekanazlar*, ekstrasellüler proteinazlardan ADAMTS ailesinin üyesidirler. ADAMTS-5 başta olmak üzere, OA' da kırıkta yıkımından sorumlu olan major agrekan yıkıcı enzimlerdir. İnflamatuar bir uyarı olduğunda, IL-1, TNF- $\alpha$  ve oncostatin-M tarafından ADAMTS-4 ve ADAMTS-5' in mRNA ekspresyonu uyarılır.

*Sitokinler*, OA patogenezindeki rolleri karmaşıktır. Özellikle IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi katabolik sitokinlerin kırıkta harabiyetinde önemli rolleri olduğu ortaya konmuştur. IL-1 ve TNF- $\alpha$  kondrositler tarafından yeterli konsantrasyonda sentezlendiğinde, MMP' lerin ve diğer katabolik enzimlerin salınımını uyarır. Proinflamatuvar sitokinler, PGE2 ve NO mitokondri fonksiyonunu değiştirerek oksidatif strese ve kondrosit apoptozuna yol açar. Bu sitokinler ayrıca, diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını uyarır. Diğer yandan, IGF-1, TGF- $\beta$  ve osteopontin gibi anabolik sitokinlerin, kırıkta bütünlüğünün korunmasında hayati rolleri olduğu gösterilmiştir (38, 42).

*Ekstrasellüler matriks komponentleri*, kondrositler üzerinde bulunan yüzey reseptörlerini aktive ederek yıkıcı proteinazların, inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini uyarırlar. Bu da inflamatuvar yanıtı tetikler ve kırıkta hasarını daha da hızlandırır. Fibronektin ve tip II kollajen fragmanları integrin reseptörlerine, tip II ve X kollajen lifleri ise DDR2 (discoidin domain receptor-2) reseptörlerine bağlanır. DDR2, biyomekanik stres ile aktive olarak MMP-13 salınımını uyarır ve matriks hasarının artmasına neden olur. Syndecan-4, ekstrasellüler matriks komponentleri ile etkileşime girerek ADAMTS-5 aktivasyonuna neden olur. Syndecan-4 ayrıca, integrin reseptörü üzerinden etkili olan osteopontinin fonksiyonunu azaltarak kırıkta hasarını hızlandırır. Ekstrasellüler matriks molekülleri ve yıkım ürünleri ayrıca, kompleman yolları aktivasyonu yoluyla da inflamasyona ve kırıkta hasarının artmasına neden olabilirler. Bunlardan biri olan COMP, trombospondin ailesine ait, kondrositler tarafından sentezlenen dokuya spesifik bir matrix proteindir. Hyalin kırıkta büyük miktarda bulunur, bunun yanında serumda ve sinovyal sıvıda da bulunmaktadır. Görevi kollajen ağını stabilize etmektir. OA' da eklemlerin sinovyal sıvısında yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (38, 43).

Periartiküler kemikteki OA ile ilişkili yapısal ve fonksiyonel değişimlerin eklem kıkırdağındaki belirgin yapısal değişikliklerden daha önce geliştiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, kıkırdak ve kemikteki değişikliklerin OA patolojisine göreceli katkısı tam açıklığa kavuşmamıştır (38).

*Osteoartrit patogenezinde sinovit ve sinovyal makrofajların rolü:*

Eklemdeki sinovyal membranı tipik olarak fibroblast-like-sinoviyositler ve makrofaj-like-sinoviyositlerden oluşan bir intima tabakasına ve vaskülarize gevşek bağ dokusunun bir alt tabakasına (subintima) ayrılır. Son yapılan bazı çalışmalar intima tabakasına yerleşik makrofajların farklı bir hücre soyundan olup fraktalkin reseptörünü (CX3CR1) eksprese ettiğini ve subintimal CX3CR1-prekürsör hücreleriyle çoğaldığını göstermektedir. Buna karşılık, subintimal tabakadaki makrofajlar büyük ölçüde periferden gelen monositlerden türemektedir. İn vitro olarak, monositler, doku hasarı veya hücrel stres durumlarında tetiklenen Danger/damage Associated Molecular Pattern (DAMPs)' ler gibi uyarılara yanıt olarak pro-inflamatuar M1 makrofajlarına veya anti-enflamatuar uyarılara yanıt olarak M2 anti-enflamatuar makrofajlara farklılaşabilirler. OA' da sinovyumdaki enflamatuar hücrelerin çoğu makrofajlardır, ancak son çalışmalar makrofajların M1 veya M2 alt tiplerine ayrılmalarında sorun olduğunu göstermektedir. Bu muhtemelen OA gelişen eklemdeki hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar stimuluslarda karmaşıklıklar olduğunu yansıtmaktadır. Preklinik bazı çalışmalarda M1 ve M2 alt tip dengesini bozmaya yönelik işlemler, OA modellerinde sınırlı veriler elde etmiştir. Bununla birlikte, eklemdeki makrofajları tamamen bloke eden çalışmalar, bu hücrelerin anti-enflamatuar fonksiyonlarının eklem homeostazını sürdürmede kritik olabileceğini göstermiştir (44).

#### **2.2.4. Osteoartrit Sınıflaması**

Osteoartrit için yaygın olarak kullanılan sınıflama şekilleri tutulan eklem göre, etyolojiye göre ve spesifik sınıflamalardır. Üç veya daha fazla eklem grubunun tutulması generalize osteoartrit olarak tanımlanır (36).

**Tutulan Eklemlerin sınıflaması**

***Tutulan eklem sayısına göre***

Monoartikuler, Oligoartikuler, Poliartikuler

***Tutulan eklem lokalizasyonuna göre***

*Kalça OA*

Superolateral, Medial, Konsentrik

*Diz OA*

Medial kompartman, Lateral kompartman, Patellofemoral kompartman

*El OA*

İnterfalangeal, Başparmak tabanı, İnterfalangeal ve başparmak tabanı

*Vertebra OA*

Apofizyal eklem, İntervertebral disk hastalığı

*Diğer*

**OA'nın primer ve sekonder formların sınıflaması**

***Primer (İdiopatik ) OA***

***Sekonder OA***

*Metabolik nedenlere bağlı*

Okranozis, akromegali, Wilson hastalığı, hiperparatiroidizm, hemokromatozis, kashin-back hastalığı, kristal depo hastalığı, monosodyum ürat monohidrat (gut), kalsiyum pirofosfat dihidrat (psödogut), basit kalsiyum fosfat (hidroksi apatit gibi)

*Anatomik nedenlere bağlı*

Üst femoral epifiz kayması, epifizyal displazi, doğumsal kalça çıkığı, blount hastalığı, Perthes hastalığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobile sendromları



*Travmatik nedenlere bağlı*

Major eklem travması, ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz, eklem cerrahisi, kronik hasarlanma (iş-meslek artropatileri)

*Enflamatuvar nedenlere bağlı*

Enflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit vb.), septik artrit

*Nöropatik hastalıklara bağlı (Charcot eklemi)*

Tabes dorsalis, diabetes mellitus

**Spesifik özelliklerin varlığında sınıflama**

İnflamatuvar OA, erozif OA, atrofik veya destrüktif OA, kondrokalsinozis ile beraber olan OA, diğerleri

## **2.3. DİZ OSTEOARTRİTİ**

Osteoartrit vücudun herhangi bir eklemine tutabilirse de en sık lokalizasyon diz eklemindedir. Diz osteoartriti dizdeki üç eklemi de tutabilir. En sık medial tibiofemoral komponent tutulur, ikinci sıklıkta patellafemoral komponent etkilenmektedir. Tek başına lateral tibiofemoral eklem tutulumu ise oldukça nadirdir. Daha sık görülen ise medial tibiofemoral patellofemoral komponentin birlikte tutulumudur. Her komponentin farklı risk faktörlerine maruz kalması nedeniyle bu tutulum şekilleri görülmektedir. Risk faktörleri olarak tibiafemoral komponent için obezite, diz yaralanması ve menisektomi; patellafemoral komponent için posttravmatik olaylar, patella subluksasyonu ve genu valgus sayılabilir.

### **2.3.1. Klinik belirti ve bulgular**

***Ağrı***

Osteoartritin en önemli semptomu ağrıdır ve genellikle sinsi başlangıçlı, aralıklı, hafif şiddette, derin ve sızlayıcı karakterdedir. Osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, subkondral kemikte kemik içi basınç artışı, kapsülde distansiyon, bursit, tenosinovit, santral nörojenik değişiklikler ve eklem

çevresinde kaslarda spazm ağrıya neden olabilir. Hastalık progresyon gösterdikçe istirahat ağrısı ve gece ağrısı ilave olur. Ağrı özellikle yürüme, merdiven inip, çıkma ve çömelme sırasında artar. Diz OA' sında yürüme antalgik şekildedir. Dinlenim sonrasında artan tutukluk sık görülen bir bulgu olup diğer inflamatuvar hastalıkların tersine 30 dakikadan daha az sürmektedir. Ağrı ve tutukluk hava koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (45, 46).

Hastalığın kronikleşmesi ve yaşlanma nedeniyle ağrı algılaması değişebilir. Santral sensitizasyon (nöropatik ağrı) tabloya eklenebilir. Anksiyete, depresyon, sosyal yaşantıdan izolasyon ya da fibromiyalji sendromunun eklenmesiyle ağrı olduğundan daha şiddetli algılanabilir (47).

### ***Eklem tutukluğu***

Sık görülen bir semptomdur. Eklem hareketinin başlatılmasındaki güçlük olarak tanımlanır. Hasta eklemde bir takılmadan ve harekete başladıktan bir süre sonra gevşemeden bahseder. Özellikle sabahları ve uzun süreli istirahatten sonra ilk ayağa kalkışta hissedilir. Genellikle birkaç dakika sürer, yarım saati geçmez. Hastalık başlangıcında intermitan olarak başlayan semptom, eklemdeki uyumsuzluk ve kapsüldeki fibrozis nedeniyle zamanla kalıcı hale gelir (47).

### ***Eklemlerde hareket kısıtlılığı ve fonksiyon kaybı***

Osteoartritin ilerlemesiyle birlikte eklem yapısında bozulma ve hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Eklem kapsülündeki kalınlaşmayla birlikte osteofitler ve yeniden yapılanma süreci ağrı ile birlikte eklem hareketini engeller. Genellikle hastalar diz çökme, merdiven çıkma ve sandalyeye oturup kalkma, çorap giyme gibi günlük faaliyetlerini yaparken sıkıntı çekerler. Merdiven çıkmada güçlük diz OA' sında önemli bir sınırlılıktır ve travma açısından da risk oluşturmaktadır. Hastalardaki fiziksel yetersizlik bireyin psikolojik ve sosyal fonksiyonlarında da bozulmaya yol açabilir (47).

### ***Krepitasyon***

Hasarlanmış kıkırdak yüzeyleri, düzgün kıkırdak yüzeylerinde kayma hareketinin ortaya çıkmasına engel olur. Hareket sırasında hasta tarafından hissedilen tıkırtıya, fizik bakıda krepitasyona neden olur. Marjinal çıkıntılar, eklem yüzeyindeki

düzensizlikler ve sinovyal sıvıdaki hava kabarcıkları neden olarak gösterilmektedir (45, 48).

### ***Eklem genişlemesi***

Osteoartritte görülen osteofitler, eklem genişliğini arttırabilir. Ayrıca sekonder sinovite bağlı sıvı artışı da eklem genişlemesine neden olur.

### ***Eklem deformitesi***

Hastalığın genellikle ileri evrelerinde şişlik ve eklem deformitesi gelişip eklem hareket açıklığında azalmaya neden olabilir. Dizlerde O-bacak veya X-bacak deformitesi gözlenebilir (49).

### ***Eklem kilitlemesi***

Eklem içinde kartilaj ve kemik fragmanları eklem farelerine (loose body) neden olur. Bunlar sinovyal irritasyon nedenidir ve eklemde ani kitlenmeye neden olabilirler (47).

### ***Eklem şişliği***

Eklemdeki şişlik; ya sinovyal sıvıdaki artışa ya da eklem etrafındaki yumuşak dokuların veya kemiklerin büyümelerine bağlı olabilir. Sinovit ve effüzyon diğer eklemlere kıyasla diz ekleminde daha sık görülür (47).

### ***Kuadriseps atrofi***

Eklem çevresindeki kasların, şok absorpsiyonu ve eklem fonksiyonunda önemli rolleri vardır. OA gelişen eklem ağrı nedeniyle daha az kullanılır. Ağrı, refleks olarak kas spazmına, eklem hareket açıklığında azalmaya ve kontraktüre neden olur. Bu durum kuadriseps kası inaktivasyonuna sebep olur. Diz ekleminin stabilizasyonu bozulmuş olur ve travmalara daha açık bir hal alır. Böylece oluşan irritasyon ve efüzyon ağrıyı daha da arttırır. Bu kısır döngü halinde devam ederek kuadriseps femoris kasında ilerleyici bir fonksiyon kaybı ve atrofiye yol açar.

## **2.3.2. Laboratuvar**

Osteoartrit tanısını koymak için spesifik laboratuvar testleri yoktur. Primer OA' da eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), tam kan sayımı (CBC), idrar tetkiki ve kan

biyokimyası normal sınırlardadır. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) gibi romatolojik belirteçler negatiftir. Bu testler genellikle diğer hastalıkları dışlamak için kullanılır. Sinovyal sıvıda hafif inflamasyona ait hacimde artış, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artış gibi non-spesifik özellikler görülebilir (50).

### 2.3.3. Diz osteoartriti klinik sınıflaması

Osteoartrit tanısı, öykü ve fizik muayene ile konulabilir. Tanıyı destekleme ve ayırıcı tanıda radyografi kullanılabilir. Amerikan Romatoloji Derneği' nin (ACR) diz osteoartriti için klinik, klinik ve radyolojik tanı kriterleri bulunmaktadır. Diz OA' sınıflamasında en sık ACR tanı ve sınıflama kriterleri kullanılmaktadır (51).

#### Klinik Tanı Kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon varlığı
3. Sabah tutukluğu  $\leq 30$  dk
4. Yaş  $\geq 38$
5. Muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi

Bu kriterlerden 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 kriterlerinin bulunması tanı koydurur (51).

#### Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında radyolojik olarak saptanan osteofitler
3. OA için tipik sinovyal sıvı bulguları
4. Yaş  $\geq 40$
5. Sabah tutukluluğu  $\leq 30$  dk
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon

Bu kriterlerden 1,2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 kriterlerinin bulunması tanı koydurur (51).

Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından 2010 yılında bu kriterlerin klinik tanıdan çok sınıflandırmaya yönelik olduğu düşünülerek, klinik tanı amacıyla kullanılmak üzere diz OA' sı için tanı önerileri yayınlanmıştır. Bu önerilere göre 3 semptom (diz ağrısı, kısa süren sabah tutukluğu, fonksiyonel limitasyon) ve 3 muayene bulgusu (krepitus, eklem hareket açıklığında limitasyon ve kemik genişlemeler) varsa; görüntülemeye gerek olmadan birinci basamakta tanı konabilir. Ek patoloji şüphesi olduğunda düz grafi ve ileri incelemeler yapılması da önerilmiştir (48).

#### **2.3.4. Ayırıcı tanı**

Ayırıcı tanıda enflamatuvar eklem hastalıkları (romatoid artrit, seronegatif spondiloartritler), metabolik hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı, okronozis), endokrin hastalıklar (akromegali, hiperparatiroidizm), hipermobilitate (Ehlers-Danlos Sendromu), kristal artropatileri (gut, psödogut), nöropatik eklem hastalığı, kondrodizplaziler, pes anserinus bursiti, iliotibial bant sendromu, patellar tendinit, patellofemoral ağrı sendromu, prepatellar bursit ve semimembranöz bursiti düşünölmelidir (49).

#### **2.3.5. Tedavi**

Osteoartrit tedavi hedefleri arasında hasta eğitimi, ağrı kontrolü ve fonksiyonelliği en üst seviyeye çıkarmak yer almaktadır. Tedavi seçenekleri ilaç dışı tedaviler, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavileri içermektedir.

##### ***Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri:***

*Eğitim:* Hastalar osteoartritin patofizyolojisi, klinik özellikleri, hastalığın doğal seyri ve tedavi yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir. Yapılan çalışmalar hasta eğitiminin ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık üzerinde zayıf bir etkisi olduğunu gösterse de hastanın endişelerinin giderilmesi ve tedaviye uyumunun artırılması için eğitim önemlidir ve tedavinin temel bir bileşenidir (52).

*Zorlayıcı aktivitelerden kaçınma:* Ağır yük kaldırma ve dizin tekrarlayıcı fleksiyon hareketine neden olan zorlayıcı aktivitelerinden kaçınma önerilmektedir.

*Kilo verme:* Fazla kilolu ve obez olan OA hastalarının kilo vermesi Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (OARSI) ve EULAR rehberlerince önerilmektedir. Kilo vermenin önemi konusunda hastalar eğitilmelidir. Aynı zamanda düzenli, dengeli ve sağlıklı beslenme önerilmektedir (53). Yapılan bir çalışmada toplam vücut ağırlığının %5' ini 20 haftalık sürede vermiş olan hastalarda semptomlarda anlamlı düzelme saptanmıştır (54).

*Uygun ayakkabı, tabanlık, ortez, yardımcı cihaz kullanımı:* Uygun bir şekilde reçete edilmiş ortez ve cihazlar yitirilmiş fonksiyonu geri getirirken, biyomekaniği değiştirip ağrıyı azaltır. Ayrıca ağırlık binen diz eklemiindeki yükü azaltır. Diz OA' lı hastalarda eklem dizilimini korumak ve eklem binen yükü azaltmak amacıyla ortezler, patellar bantlama, lateral kamalar kullanılabilir. Medial diz eklemi OA' sında lateral kamanın tedavi üzerine etkinliği çok açık olmamakla birlikte semptomları azaltmada faydalıdır (55).

*Egzersiz:* Egzersiz OA tedavisinde anahtar rol oynar. Osteoartrit hastalarında fonksiyonel kapasiteyi maksimum duruma getirmek için hastalık şiddetine ve hastanın kas-iskelet patolojisine göre bireyselleştirilmiş programlar önerilmelidir. Egzersiz programları aerobik (kardiyorespiratuar), fleksibilite, güçlendirme ve nöromotor performans egzersizlerini içermelidir. Özellikle yaşlı bireylerde fiziksel fonksiyonları iyileştirmek, düşme riskini azaltmak için; motor beceriler (denge, koordinasyon ve yürüyüş), proprioseptif egzersiz eğitimi ve çok yönlü aktiviteler (Tai-Chi, yoga) içeren egzersizler önerilmektedir (56).

*Fizik tedavi modaliteleri:* Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarının temel hedefi ağrının geçirilmesi, hareketin idamesi veya yeniden başlatılması, fonksiyonel kayıpların ve fiziksel bozuklukların telafi edilmesidir. Fizik tedavi ile ağrı ve tutukluk azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, periartiküler yapılar güçlenmekte ve dolayısı ile hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir. Yüzeysel ve derin ısıtıcılar, soğuk uygulama, alçak frekanslı analjezik akımlar (TENS, interferansiyel akımlar), lazer, manyetik alan tedavileri, balneoterapi ve hidroterapi gibi fiziksel modaliteler OA tedavisinde kullanılmaktadır (56).

### ***Farmakolojik Tedavi Yöntemleri***

*Asetaminofen (Parasetamol):* EULAR, OARSI ve TRASD tarafından

oluşturulan tedavi rehberlerine göre diz OA' lı hastalarda hafif/orta dereceli eklem ağrılarında birinci sırada tercih edilmesi gereken oral analjeziktir. Etkin, güvenli ve ucuz olduğundan hafif/orta derecede OA' lı hastalarda günlük 4000 mg dozu aşmamak kaydıyla kullanılabilir (53, 57, 58).

*Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):* Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar etkin analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde hafif/orta derecede diz OA' lı hastalarda asetaminofene cevap alınmadığı durumlarda ve şiddetli ağrısı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak NSAİİ kullanımı önerilmektedir. Parasetamolden daha etkili oldukları bildirilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri göz önünde bulundurulmalı, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (53, 57, 58).

*Opioid analjezikler:* EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kontraendike olduğu, hastanın tolere edemediği veya yeterli düzeyde klinik cevap alınmadığı durumlarda narkotik analjeziklerin yararlı olabileceği belirtilmektedir (53, 57, 58). Narkotik analjezikler tek başına veya asetaminofen ile birlikte kullanılabilir. Bağımlılık riskinden dolayı kısa süreli kullanımları önerilmektedir.

*İntraartiküler kortikosteroidler:* Diz OA' lı hastalarda eklem inflamasyonuna bağlı olarak efüzyon ve akut ağrı gelişmesi halinde tedavi amacıyla intraartiküler kortikosteroidler kullanılabilir (59). EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde özellikle efüzyonun eşlik ettiği inflamasyonda kısa süreli rahatlama amacıyla intraartiküler kortikosteroid kullanımı önerilmektedir.

*Viskosuplementasyon:* İntraartiküler hyalüronik asit, diz OA' lı hastalarda farmakolojik olmayan tedavilere, basit analjeziklere, NSAİİ' a yeterli klinik cevap alınmayan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan diz osteoartriti tedavi rehberlerinde hyalüronik asitin ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde olumlu etki sağladığı, fakat yapısal etkisinin tartışmalı olduğu belirtilmektedir (59).

*Topikal ilaç uygulamaları:* Topikal ajanlar özellikle komorbiditesi olan, artmış kardiyovasküler risk, oral NSAİİ kullanımında renal veya gastrointestinal yan etkiler

görülen, 75 yaş ve üzeri hastalarda tercih edilebilir. EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde topikal kapsaisin ve topikal NSAİİ' in oral analjezik ve antiinflamatuvar ajanlara ek olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir (48, 53, 58).

*Glukozamin, kondroitin sülfat ve diaserein:* EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde glukozamin ve/veya kondroitin sülfatın diz OA' lı hastalarda semptomatik rahatlama sağlayabileceği belirtilmiştir. EULAR ve OARSI tedavi rehberlerinde glukozamin, kondroitin sülfat ve diaserein yapı modifiye edici etkisinin olduğu belirtilmiştir (48, 60).

*Cerrahi:* Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedaviden yarar göremeyen ve semptomlar nedeniyle günlük yaşam aktivitelerini sürdüremeyen hastalara uygulanır. Osteoartritte uygulanan cerrahi yöntemler, eklem replasmanı, eklem içi debridman ve lavajdır. Erken dönemde osteotomi ile eklem yükü azaltılabilir. İlerleyen dönemlerde artroplasti yapılır. Diz osteoartritinde ağrının hafifletilmesi ve işlevselliğin sürdürülmesi amacıyla total eklem replasmanı etkili bir yöntemdir (61).

*Diz OA'sı tedavisinde EULAR önerileri şunlardır (57):*

Öneri 1: Diz OA'sı için optimal tedavi ilaç dışı ve ilaç tedavilerinin kombinasyonunu içerir.

Öneri 2: Diz OA'sı tedavisi aşağıdakilere göre şekillendirilmelidir:

- a. Diz için risk faktörleri (Obezite, kötü mekanik faktörler, fiziksel aktivite)
- b. Genel risk faktörleri (yaş, komorbiditeler, polifarmasi)
- c. Ağrı şiddeti seviyesi ve disabilite
- d. İnflamasyon bulguları (efüzyon gibi)
- e. Yapısal hasarın derecesi ve lokalizasyonu

Öneri 3: İlaç dışı tedaviler hasta eğitimi, egzersiz, baston, tabanlık, diz breysi gibi yardımcı cihaz kullanımı ve kilo vermeyi içerir.

Öneri 4: Parasetamol ilk seçenek ilaçtır ve başarılı olursa da uzun dönemde tercih edilecek analjeziktir.



Öneri 5: Topikal uygulamalar (kapsaisin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) klinik olarak etkin ve güvenlidir.

Öneri 6: Parasetamole yanıtız hastalarda NSAİİ' lar kullanılabilir. Artmış gastrointestinal risk bulunanlarda NSAİİ' lar ile birlikte gastroprotektif ajanlar veya selektif COX-2 (siklooksijenaz-2) inhibitörleri kullanılmalıdır.

Öneri 7: COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ' ların kontrendike veya etkisiz olduğu, tolere edilemediği durumlarda, parasetamol ile birlikte veya tek başlarına opioid analjezikler diğer bir seçenektir.

Öneri 8: OA için semptomatik yavaş etkili ajanlar (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, ASU (Avokado / Doymamış Soya Fasulyesi), diaserin, hyalüronik asit) yapıyı modifiye edebilir.

Öneri 9: Diz ağrısı alevlenmesinde, özellikle efüzyon da varsa intraartikuler uzun etkili kortikosteroidler endikedir.

Öneri 10: Dirençli ağrısı ve özürllülüğü olan ve radyolojik diz OA' sı bulgusu bulunan hastalarda eklem replasmanı düşünölmelidir.

*Diz OA tedavisinde ACR-2019 önerileri şunlardır (62):*

*Non-farmakolojik tedavi önerileri*

Güçlü öneri düzeyi olan tedaviler

-Kardiyovasküler (aerobik) ve rezistif egzersizler

-Su içi egzersizleri

-Kilo verme

-Yürüme yardımcı cihazlar

-Tai chi

Duruma göre önerilenler

-Eğitim programlarına katılmak

-Denge egzersizleri

- Psikososyal destek
- Patellar bantlama
- Termal ajanların kullanımı konusunda bilgilendirme
- Akupunktur
- Yoga
- Radyofrekans ablasyon

#### *Farmakolojik Tedavi Önerileri*

Güçlü öneri düzeyi olanlar

- Oral NSAİİ
- Topikal NSAİİ
- İntraartiküler steroid enjeksiyonu

Duruma göre Önerilenler

- Tramadol
- Duloksetin
- Topikal kapsaisin
- Parasetamol

#### **2.3.6. Görüntüleme yöntemleri**

##### ***Konvansiyonel radyografiler:***

Tüm kas iskelet sisteminde olduğu gibi OA'da da ilk seçilecek görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografilerdir. Direkt radyografi, OA'nın varlığını teyit eden kıkırdak kaybıyla birlikte eklem aralığı daralması, subkondral skleroz ve osteofit oluşumu, kıkırdak dejenerasyonu ve kaybını takiben kemiğin artan mekanik yüke reaksiyonu gibi eklem yapısındaki değişiklikleri teşhis etmede en kolay yoldur (63). Osteoartritte direkt radyografide görülen karakteristik bulgular OA'nın patolojisine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 2.1) (64).

Tablo 2.1: Osteoartrit patolojisine bağlı olarak grlen radyografik bulgular

<b>Patolojik bulgu</b>	<b>Radyolojik bulgu</b>
Eklem kıkırdağında fokal kayıp ciddi artarsa ve eklem boyunca yayılırsa	Eklem aralığında daralma
Subkondral kemikte aktivite artışı ciddi olarak artarsa	Subkondral kemik sklerozu ve kistler
Kemikte büyüme ve marjinal dudaklaşma	Osteofitler
Eklem yüzeylerinin yeniden şekillenmesi ve eklem biçiminde değişiklik	Dış konturda değişiklik

Primer OA' da grlen radyolojik bulgular ve nedenleri tablo 2.2' de özetlenmiştir (65).

Tablo 2.2: Primer osteoartritte radyolojik bulgular ve nedenleri

<b>Radyolojik bulgular</b>	<b>Nedenleri</b>
Eklem aralığında daralma	Artiküler kartilaj ülserasyonu
Subkondral kemik sklerozu (eburnasyon)	Yeni kemik oluşumu
Marjinal osteofit oluşumu	Kemik ve kartilaj proliferasyonu
Kemik kistleri ve kemik kollapsı	Subkondral mikrokırıklar
Subluksasyon ile büyük deformite	Mekanik gçlerin sonucu olarak ligamentöz laksite

Radyografik olarak OA şiddeti çeşitli skrlama sistemleriyle değerlendirilebilir. Bunlardan ilki ve hala en sık kullanılanı Kellgren ve Lawrence tarafından geliştirilen evreleme sistemidir. Bu sistemde osteofit ve eklem aralığında daralma temel alınarak eklemler 0 ile 4 arasında evrelenir (66).

Tablo 2.3: Osteoartrit için Kellgren-Lawrence radyografik evreleme sistemi

Evre	Sınıflandırma	Tanım
0	Normal	OA özelliği yok
1	Şüpheli	Eklem aralığında şüpheli daralma ve olası osteofit
2	Hafif	Mutlak osteofit ve eklem aralığında olası daralma
3	Orta	Orta düzeyde birden fazla osteofit, eklem aralığında mutlak daralma, hafif skleroz ve kemik uçlarında olası deformite
4	Şiddetli	Büyük osteofitler, eklem aralığında belirgin daralma, şiddetli skleroz ve kemik uçlarda kesin deformite

Son yapılan çalışmalar vücut ağırlığını taşımayan diz tam ekstansiyonda çekilen grafilerin diz OA' sında hastalığın derecesi ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde güvenilir olmadığını göstermektedir. Vücut ağırlığını taşıyan diz tam ekstansiyonda çekilen grafiler ise osteofitozun derecesini değerlendirmeye uygundur ancak eklem aralığı mesafesi ölçümü için uygun olmayıp klinik çalışma ve araştırmalar için eskimiş bir yöntemdir (67). Diz OA' sında, tibiofemoral kompartmanın durumu ve progresyonunu değerlendirirken, diz grafileri; dizler kısmi fleksiyonda pozisyonlanmışken çekilirse çok daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmiş olur (68, 69).

Aynı zamanda diz OA' sının Kellgren-Lawrence (K-L) sınıflamasına göre evrelendirmesi ve OA progresyonunu göstermede, fixed fleksiyon tekniği ile çekilen diz grafileri, diğer çekim yöntemlerine göre daha güvenilirdir. Fixed fleksiyon tekniğinde hastanın dizleri hafif fleksiyon ve eksternal rotasyonda, vücut ağırlığını taşır durumda iken çekilmektedir (70).

#### ***Diğer görüntüleme yöntemleri***

*Ultrasonografi (USG):* Non-invaziv, kolay ulaşılabilir, gerçek zamanlı çoklu planda görüntü vermesi ve radyasyona maruz kalmadan OA ile ilişkili inflamatuvar ve yapısal değişiklikleri göstermede olanak sağlar. Kullanıcıya bağımlı bir teknik olması ve ses dalgalarının kemikten geçmemesi gibi kısıtlılıkları mevcut olsa da eklem

kıkırdığı, kemik yüzeyler, menisküsler, bağlar, sinovyum ve efüzyon varlığının değerlendirilebilmesini sağlar. Aynı zamanda inflamatuvar hastalıkların ekartasyonu, intraartiküler enjeksiyonlara rehberlik etme, osteofit varlığını göstererek OA tanısını desteklemede kullanılabilir (71).

*Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):* Hem anatomik, hem fizyolojik bilgiler sunması, iyonize radyasyon içermemesi, non-invaziv bir teknik olması, yüksek hacimsel çözümümesi ve istenilen her yüzeyde görüntü vermesi gibi avantajları mevcuttur. Erken osteoartritik değişiklikleri saptayabilir ve kemik iliği ödemi, subkondral kistleri, menisküs ve ligaman patolojilerini, sinovit-efüzyonu, eklem çevresi kist ve bursitleri görüntülemeye yararlıdır. Ayırıcı tanıda osteonekroz, villonoduler sinovit, sinovyal kondromatozis gibi bozuklukları ekarte etmekte faydalıdır (72).

*Bilgisayarlı tomografi (BT):* Özellikle aksiyal planda eklemlerin değerlendirmesi yapılabilir. Özellikle kortikal kemiğin görüntülenmesinde iyidir, bu nedenle detaylı cerrahi öncesi planlama gerektiğinde yararlıdır. Düşük yumuşak doku kontrastı ve hastanın iyonizan radyasyona maruz kalması BT' nin dezavantajlarıdır. Bu nedenlerle OA' da klinik pratik ve çalışmalardaki yeri henüz tam gösterilmemiştir.

*Radyonüklid sintigrafi:* Osteoartritin erken evrelerinde kemikte değişimler görülebilir. Artmış izotop tutulumu osteofit gelişimi ve subkondral sklerozla ilişkilidir. Aynı zamanda inflamatuvar dönemde yine bölgesel yaygın bir tutulum görülebilir (49).

### **2.3.7. Biyokimyasal belirteçler**

Osteoartritte biyokimyasal belirteçler, kemik ve kıkırdak matriksinin fizyolojik döngüsü esnasında ortaya çıkan ve vücut sıvılarında tespit edilebilen moleküllerdir. OA' da belirteç ölçümünün en önemli amacı, kartilaj hasarının henüz radyolojik olarak saptanmadığı erken dönemde tanınabilmesidir (73). Aynı zamanda OA subgrup veya fenotiplerinin ayırt edilmesi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, OA gelişme riski yüksek bireyleri erken tespit edebilmek, sonucun önceden tahmin edilebilmesi ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesi konularında yardımcı olabilir (74, 75). Bu nedenlerle, başarılı biyokimyasal belirteçler bir dizi olası uygulama alanına sahip olacak ve OA alanında büyük bir fayda potansiyeline sahip olacaktır. Ancak geçtiğimiz yıllarda bu

konuda yapılan çalışmalarla başarılı biyokimyasal marker bulmanın bazı zorlukları da görülmüştür. Bu zorluklar arasında biyokimyasal belirteçlerin eklem dokularına ve belirli bir ekleme özgün olmaması, duyarlılık ve özgüllük noktasında ileri çalışmalara ihtiyaçların olması ve OA patofizyolojisinin karmaşıklığı ile bir veya sınırlı sayıda marker ölçümünün uyumlu olmaması sayılabilir. İleri çalışmalarla bu zorlukların aşılması beklenmektedir (76, 77).

Osteoartritte erken evrelerde tedavi girişimlerinin olumlu yanıtlar vermesi nedeniyle erken tanı için yeni tanısal yöntemler geliştirilmektedir. Son yıllarda kemik ve kıkırdak döngüsünü gösteren biyokimyasal belirteçlerin yüksek eklem degradasyon riski olan hastaları belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (78).

Osteoartritte özellikle kıkırdak ve kemik döngüsünü aynı zamanda sinoviti yansıtan birçok belirteç öne sürülmüştür. Bu belirteçlerin diz OA' sında yalnızca kıkırdak yüzeyindeki değişikliği değil kemik ve çevre yumuşak dokudaki hasarın özgül formlarını da ayırt ettiği konusunda kanıtlar vardır (79). Bu nedenle farklı belirteçlerin kombinasyonları hastalık prognozunda önemli bir rol oynayabilir.

Eklem kıkırdağını ilgilendiren patolojilerde kıkırdak döngüsünü gösteren belirteçlerin başlıcaları sitokinler, proenzimler, aktif proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, proteinazlar tarafından açığa çıkarılan matriks fragmanlar ve kıkırdak bileşenlerine karşı organizmanın geliştirdiği antikorlardır. Proteoglikanlar ve bunların proteolitik yıkımları sonucu açığa çıkan daha küçük yapıdaki fragmanları en çok araştırılan biyokimyasal markerlar olmuştur. Proteoglikanların biyokimyasının ve immünolojik özelliklerinin bilinmesi proteoglikan komponentlerinin ve yıkım ürünlerinin daha duyarlı yöntemlerle ölçümünü sağlamıştır. Günümüzde bu yöntemler kullanılarak inflamatuvar ve dejeneratif eklem hastalıklarında serum ve sinoviyal sıvılarda proteoglikan yıkım ürünleri ölçülebilmektedir (80).

Osteoartritte ölçümü yapılan biyokimyasal belirtecin öncelikle hangi tipte patolojiyi yansıttığının bilinmesi gerekir. Çünkü doku hasarı, doku tamiri, anabolik veya katabolik süreçler ya da hücre veya doku düzeyindeki patolojiler için farklı tipte belirteçler mevcuttur. OA' da kullanılacak biyokimyasal belirteçler ile ilgili farklı sınıflamalar yapılmaktadır. Bunlar direkt ve indirekt belirteçler, köken aldıkları dokulara göre (kıkırdak, kemik ve sinovyal doku) veya sentez ve yıkımı gösteren

belirteçler şeklinde olabilmektedir. OA gelişim ve seyrinde kıkırdak kadar kemik ve sinovyal dokunun da katkılarının olduğu düşünülürse, köken aldıkları dokulara göre sınıflamak daha doğrudur (81).

### ***Kemik belirteçleri***

Tablo 2.4' de gösterilen kemik yapım ve yıkım belirteçleri, bölgesel subkondral kemik yapısındaki bozukluklardan etkilenebilir. Serum ve idrar konsantrasyonları yaş, menopoz, osteoporoz ve diğer kemik hastalıkları nedeniyle değişkenlik gösterebilir. Sonuçları etkileyebilecek bu kadar faktör olması nedeniyle OA' da kemik belirteçlerinin uyumsuz sonuçlar verdiği bildirilmiştir (78). Progresif seyreden OA' lı olgularda idrar C terminal ve tip I kollajen telopeptid düzeyleri (CTX-1) yavaş seyirli olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (82). Kemik sialoprotein (BSP) aktif osteoblastların bir ürünüdür. Mineralize kıkırdak ve subkondral kemik dokusunun birleşme bölgelerinde bulunmaktadır. Artmış serum BSP düzeyi kemik matriks döngüsünü yansıtmaktadır (83). Yapılan bir çalışmada COMP ve BSP'nin birlikte ölçümünün kronik diz ağrılı olgularda OA gelişimini belirleyecek prognostik belirteç olabileceği konusunda veriler elde edilmiştir (84).

Osteokalsin nonkollajen matriksin önemli bir bileşenidir. Kemik mineralizasyonu sırasında matrikse salınır. Ölçümü kemik oluşumu konusunda bilgi verir. Subkondral kemik metabolizmasını göstermesi açısından önemlidir (81).

Kıkırdakta hasar geliştiğinde buna kemik metabolizmasında değişiklikler eşlik eder ve kemiğe ait moleküller vücut sıvılarında artmaktadır. Genel görüşe göre artmış serum BSP düzeyi kemik matriks döngüsünü yansıtmaktadır.

Kemik belirteçlerinin belirgin sirkadiyen ritm değişiklikleri göstermeleri ve uyumsuz sonuçların alınması nedeniyle son yıllarda kıkırdak ve sinovyal doku belirteçleri üzerinde daha fazla yoğunlaşmıştır (80).

Tablo 2.4: Kemik yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler

	<b>Yapım</b>	<b>Yıkım</b>
Tip I kollajen	N ve C propeptidler (PICP ve PINP)	Piridinolin (PYD), Deoksihidroksipridinolin (DPD), C ve N telopeptid (CTX-I, NTX-I, ICTP)
Kollajen olmayan proteinler	Osteokalsin, Kemik alkale fosfatazı	Sialoprotein (BSP), Tartrat dirençli asit fosfataz (TRAP)

### ***Kıkırdak belirteçleri***

#### *Kıkırdak yapım belirteçleri*

Tip II kollajen kondrositlerde prokollajen olarak sentezlenir. Sonrasında ekstrasellüler sıvıya salınır ve burada prokollajen karboksi ve aminopropeptidleri (sırasıyla PIICP ve PIINP) ana yapıdan ayrılarak matür kollajen sentezi tamamlanır. Bunlar eklem kıkırdağında kollajen sentezinin önemli bir göstergesidir ve kıkırdak dokusu, serum ve sinovyal sıvıda düzeyleri ölçülebilmektedir. PIICP ve PIINP kıkırdakta en yaygın bulunan tip II kollajen hakkında doğrudan fikir verebilir. PIINP iki formda bulunabilir: tipIIA (PIIANP) ve tipIIB (PIIBNP). Diz yaralanması olan bireylerin sinovyal sıvılarında OA gelişimi henüz pre-radyolojik dönemde propeptid düzeyi maksimum düzeylere ulaşmaktadır (85). Garnero ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OA'lı hastaların serum PIIANP düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (86). Serum PIIANP düzeyleri ile birlikte idrar CTX-II düzeylerinde artış olması eklem harabiyetinin daha hızlı geliştiğini gösterebilir. PIICP düzeyleri erken OA tanısının konulması açısından umut vaat etmektedir (80, 87).

YKL-40 (glikoprotein 39), ileri dönem OA' da serum ve sinovyal sıvılarda yüksek miktarda bulunur. Kalça OA' sında serum düzeylerinin arttığı saptanmıştır. YKL-40 düzeyleri başta enflamasyon olmak üzere diğer patolojilere bağlı olarak da yükselebilir. Bu nedenle enflamasyon belirteci olarak da kabul edilebilir.



### *Kıkırdak yıkım belirteçleri*

Kartilaj Oligometrik Matriks Proteini (COMP): disülfid pentamerik yapıda bir proteoglikandır. Trombospondin ailesine ait, kondrositler tarafından sentezlenen dokuya spesifik bir matrix proteindir. Görevi kollajen ağını stabilize etmektir. Hyalin kıkırdaklarda büyük miktarda bulunur, bunun yanında serumda ve sinovyal sıvıda da bulunmaktadır. COMP kıkırdağın yanı sıra sinovyal hücreler, tendon fibroblastları ve osteoblastlar tarafından da sentezlendiğinden düzeyindeki artış, kıkırdak yıkımına bağlı olabileceği gibi sinovyal enflamasyona da bağlı olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında OA hastalarında serum COMP değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (43, 88). Aynı zamanda OA' da serum COMP değerinin, progresif eklem hasarı ile ilişkili olabileceğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Başka bir çalışmada serum COMP değerlerinin ardışık ölçümlerinin, OA' nın gelecek yıl veya 2 yıl boyunca ilerlemesi muhtemel olan hastaları belirleyebileceği ortaya konmuştur (89). Diz OA' sında serum COMP düzeyi ile sinovit derecesinin uyumlu olduğu ancak OA' nın derecesi ile uyumlu olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (90).

Tip II Kollajen Yıkım Ürünleri: C2C ve C1,2C, tip II kollajenin spesifik kollajenazlarla yıkımı sonrası oluşan epitoplardır. Bu nedenle kıkırdak yıkımı hakkında direkt fikir verebilir. C1,2C düzeyleri OA' lı kıkırdakta normal kıkırdak dokuya göre daha yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (86).

CTX-II de tip II kollajen yıkım ürünüdür ve kıkırdak hasarının önemli bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda RA ve OA' da üriner CTX-II düzeylerinin yükseldiği ve yüksek düzeylerin eklem erozyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu markerların eklem kıkırdağının hızlı dejenerasyonunun belirleyicisi olarak kullanılabileceğine ilişkin bulgular elde edilmiştir (86). Bir başka çalışmada ise diz OA' sının erken evrelerinde idrar CTX-I, CTX-II ve serum COMP ölçümlerinin, fokal kıkırdak lezyonlu hastaları ayırt edilebileceği ortaya konmuştur (91). Kıkırdak türevi belirteçler arasından idrar CTX-I düzeyi ile diz OA gelişimi arasında ilişki mevcuttur. İdrar CTX-II de diz ve kalça OA ilerlemesini gösteren iyi bir belirteç olarak bildirilmiştir (92).

Oligosakkaritler: Agrekan proteinine bağlanan kondroitin sülfat ve keratan sülfat oligosakkaritler olup kırıkta yapı ve yıkımın değerlendirildiği ilk moleküllerdir. Bu oligosakkaritlerin agrekana bağlanmaları molekülün uzunluğuna ve sülfatlanmasına göre değişir, dolayısıyla bireysel farklılıklar gösterebilir. Uzun süreli hastalıkta ve belirgin kırıkta hasarında kanda yüksek konsantrasyonda bulunur. Kondroitin sülfat ve keratan sülfat epitopları kırıkta dokuda en yüksek konsantrasyonda olsa da, ekstraselüler matriksin agrekan dışındaki moleküllerinin yapısında da bulunabilir. Bu sebeplerle oligosakkaritlerin klinik değerlendirme ve tedavi izleminde belirteç olarak kullanımları oldukça kısıtlıdır.

Biglikan, dekorin, fibromodulin ve lumikan ise kırıkta küçük-lösinden zengin proteoglikanlardır (SLRPs). Agrekan gibi kırıkta yapının büyük molekülü yanında bu küçük proteoglikanların da yıkımı, aktif OA olduğunu düşündürür (80).

Kırıkta yapı ve yıkım belirteçleri tablo 2.5’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.5: Kırıkta yapı ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler

	<b>Yapım</b>	<b>Yıkım</b>
Tip II kollajen	N ve C propeptidler (PIICP, PIIANP, PIIBNP)	PYD CTX-II tip II kollagen $\alpha$ fragmanları
Agrekan	Kondroitin sülfat epitopları (846, 3B3, 7D4)	Keratan sülfat epitopları (5D4, ANP9)
Agrekan ve kollajen olmayan proteinler	Glikoprotein-39 (YKL-40) Kırıkta kökenli retinoik asit duyarlı protein	COMP SLRPs

### ***Sinovyal doku belirteçleri***

#### *Sinovyal doku yapı belirteçleri*

Hyaluronan: Yüksek moleküler ağırlıklı sülfat içermeyen glikozaminoglikandır. Yapısında D-glukronik asit-N-asetil-D-glikozamin vardır.

Serum hyaluronan düzeyi yüksek olan OA' lı hastalarda radyolojik ilerlemenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir(93). Belirgin sirkadiyen ritm göstermesi nedeniyle günlük pratikte belirteç olarak kullanışlı değildir.

Yüksek duyarlı CRP: Hızlı ilerleyen kalça ve diz OA' sında prognozu öngörme özelliği olabileceği bildirilmiştir (94, 95).

Normal popülasyonda IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeylerinin radyografik diz OA' sında yardımcı bir belirteç olup olmayacağını belirlemek amacıyla planlanan bir çalışmada K-L sınıflamasına göre radyolojik diz OA' sının prevalans ve insidansı ile IL-6' nın kandaki düzeyleri arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur (96).

#### *Sinovyal doku yıkım belirteçleri*

Matriks Metalloproteinazları (MMP): Metalloproteinaz enzim grubu, hem agrekan hem tip II kollajene etki yaparak ekstraselüler matriks elemanlarında yıkıma neden olabilir. Etkin olmayan pro-formda salınan bu enzimler ekstraselüler ortamda aktive olur. Metalloproteinazların doğal inhibitörü olan doku metalloproteinaz inhibitörleri hem kondrositlerden hem de sinovyal hücrelerden salınırlar. Kalça ve diz OA' lı hastalarda sinovyal sıvı ve serum MMP-1 ve MMP3 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. MMP-1 ve MMP-3 düzeylerinin RA ve OA yanı sıra, sistemik lupus eritematozus gibi diğer enflamatuar durumlarda da yüksek saptanabileceği bildirilmiştir (80, 97).

MMP-3 (Matrix metalloproteinase-3/ stromelysin-1), kemik ve kıkırdak destruksiyonunda rol alan önemli bir enzimdir. Ekstraselüler aktiviteye sahip çinko bağımlı endopeptidazlar sınıfına aittir. Enflamatuar eklem hastalıklarında serum MMP-3 düzeyleri artmaktadır ancak yeni veriler, MMP-3'ün OA patogenezinde de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (41). MMP-3 aktivasyonu, OA gelişiminde anahtar rol oynar (98). Buna ek olarak, MMP-3 seviyeleri zamanla kıkırdak hacim kayıplarındaki azalma ile korelasyon gösterir (99). Otuz sağlıklı kontrol grubu alınarak yapılan bir çalışmada, orta ve ileri evre diz OA hastalarında MMP-3 düzeylerinin, erken evre OA hastalarından ve sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterilmiştir (100).

Glikozin-Galaktozin-Piridinolin (Glc-Gal-Pyd): Ekstraselüler matriks içinde kollajen tip II fibrilleri üçlü alfa heliks şeklinde yerleşir. Yan yana gelen kollajen molekülleri arasındaki bağlantıyı pridinolin (PYD) molekülleri sağlar. Sinovyal sıvıda bol miktarda bulunurken kıkırdak ve diğer dokularda çok düşük düzeylerde bulunurlar. Diz osteoartrisinde idrar Glc-Gal-Pyd düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (80, 101).

Sinovyal doku yapım ve yıkım belirteçleri tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6: Sinovyal doku yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler

	<b>Yapım</b>	<b>Yıkım</b>
Tip III kollajen	Tip II N propeptid (PIINP)	PYD, CTX-I, NTX-I, Glikozil-galaktozil-piridinolin (Gly-Gal-Pyd)
Kollajen olmayan proteinler	Hyaluronan, YKL-40, COMP	
Proteazlar ve inhibitörleri	Doku matriks proteinazlar (TIMP 1,2)	Matriks metalloproteinazlar (MMP 1,2,3,9)
Sistemik inflamasyon	Yüksek duyarlı CRP	

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalardan ACR 1986 kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alan 85 hasta alınması planlandı. Kasım 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında klinik ve radyolojik olarak diz osteoartriti tanısı konmuş olup kontrol amaçlı olarak başvuran ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden toplam 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup (Karar no: GO 18/665-08 Tarih: 13/07/2018), tüm katılımcılar bilgilendirilmiş onam formu imzalamıştır. Çalışmada kullanılan biyokimyasal test kitlerinin temininde Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP)'nden destek alınmıştır.

#### 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı almış olması
- Osteoartritin radyolojik evrelemesi Kellgren- Lawrence skalasına göre evre 1, 2, 3 veya 4 olması
- Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi

#### 3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Alt ekstremiteye yönelik geçirilmiş travma/cerrahi
- Son 6 ay içinde intraartiküler enjeksiyon (steroid, hyalüronik asit, PRP) yapılmış hastalar
- Son 3 ay içinde 7,5 mg/gün prednisolon eşdeğeri sistemik glukokortikoid ilaç kullanımı
- Kan alımından 24 saat önce analjezik-NSAİİ kullanımı
- Kollajen içeren besin/ besin destekleri kullanımı
- Kan alımı öncesinde fiziksel egzersiz yapılmış olması
- Kognitif bozukluk

- İleri derecede görme, işitme ve konuşma bozuklukları
- Depresyon
- Ortopedik problemler
- Nörolojik sorunlar/ Nöropatik ağrı eşlik eden hastalıklar
- İnflamatuvar artritler
- Kontrolsüz metabolik problemler
- İmmünesupresif ilaç kullananlar
- Kardiyovasküler problemler
- Aktif infeksiyon ve inflamasyonu olanlar
- Gebelik
- Malign hastalıklar

### **3.3. Klinik değerlendirme**

Klinik ve radyolojik olarak diz osteoartriti tanısı ile kontrole gelmiş olup çalışmaya katılmaya gönüllü hastalara öncelikle detaylı bilgilendirmeler yapılarak hasta onam formları imzalatıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, eğitim durumu, meslek, ek hastalıklar ve kullandığı ilaçları hasta değerlendirme formuna kaydedildi. Tüm katılımcılara ayrıntılı fizik muayene yapılarak diz osteoartriti dışında ek patolojik bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Ayrıca hastaların serum COMP ve MMP-3 ölçümlerinde değerleri etkileyebilecek yakın zamanda fizik tedavi alıp almadıkları, intraartiküler enjeksiyon yapıp yapılmadığı, steroid kullanım öyküsü, son 24 saat içinde veya düzenli NSAİİ kullanımları sorgulandı. Değerlendirme formlarında yer alan günlük yaşam aktivite ölçekleri araştırmacı tarafından okunarak katılımcılar ile birlikte dolduruldu.

### **3.4. Laboratuvar ölçümler**

Hastaların rutin olarak yapılan kontrol uygulamaları doğrultusunda; kontrol amacı ile alınmış olan kanlarına (CBC, Sedimantasyon, CRP, KCFT, BFT vb için) ek olarak serum COMP ve MMP-3 düzeyleri ölçümü için 1 adet jelli biyokimya tüpüne

yaklaşık 4 cc kan alındı. Kan alımından sonraki 3 saat içinde tüpler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Merkez Laboratuvarında ‘Nuve NF800 santrifüj cihazı’ ile 7 dakika boyunca 4000 devirde santrifüj edilerek kan hücreleri serumdan ayrıştırıldı (Şekil 3.1). Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak çalışılana dek  $-40^{\circ}\text{C}$ ’ de muhafaza edildi (Şekil 3.2). Saklanmış olan serumlar her hasta için 1.5 ay içinde çalışıldı. Serum COMP ve MMP-3 düzeyleri sandwich enzyme immunoassay ELİSA kitleri kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler üretici firmanın direktifleri doğrultusunda yapıldı. Hasta örnekleri COMP için ilk olarak 1/21 sonrasında 1/41 oranında seri dilüsyon ile 1/861 oranında dilüe edildi. Değer aralığı 0-9.6 ng/ml alınarak ölçümler yapıldı. MMP-3 ölçümü için hasta örnekleri 1/2 oranında PBS ile dilüe edildi. Değer aralığı 0-0.128 ng/ml alınarak ölçümler yapıldı. COMP ve MMP-3 ölçümlerinin standart grafikleri Şekil 3.3’ te verilmiştir.

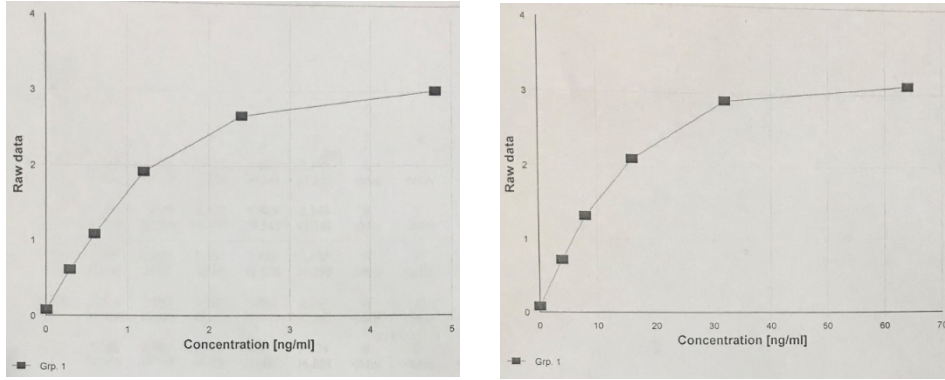
Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan santrifüj cihazı



Şekil 3.2: Serumların eppendorf tüplerinde saklanması



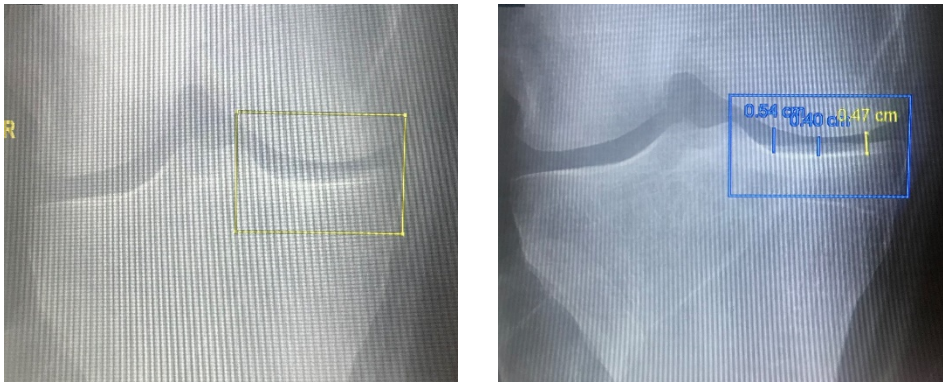
Şekil 3.3: Sırasıyla COMP ve MMP-3 ölçümlerinin standart grafikleri



### 3.5. Radyografik değerlendirme

Hastaların semifleksiyon grafileri, dizler hafif fleksiyon ve eksternal rotasyonda, vücut ağırlığını taşıy durumda iken, film mesafesi 10 derecelik açıyla 1 m mesafeye konularak, popliteal bölge merkezinden geçecek şekilde postero-anterior olarak çekildi. Hastaların sistemde kayıtlı semifleksiyon pozisyonunda çekilmiş diz radyografileri Kellgren-Lewrence radyolojik evreleme sistemine göre tekrar değerlendirilip radyolojik hastalık evreleri kaydedildi. Çekilmiş olan bu diz grafilerinde bilgisayar ortamında dijital olarak medial eklem aralığı mesafesi ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerde hastaların bilateral diz grafilerinde medial eklem aralığı mesafesi, eklem medial bölümünde ekranda 3 eşit parçaya bölünerek ve bunlar arasında en düşük olan değer alınarak yapıldı (Şekil 3.4). Bu değer her hasta için sağ ve sol diz için ayrı ayrı ölçüldü ve ortalama değer hesaplandı. Bu ölçümler yapılırken radyografiler kör olarak değerlendirildi.

Şekil 3.4: Medial eklem mesafesinin dijital ortamda ölçülmesi





### 3.6. Ağrı ve fonksiyonel durum değerlendirmesi

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı (102). VAS için katılımcılardan 0 hiç ağrı olmaması, 100 dayanılmaz ağrı durumunu ifade eden 100 mm' lik yatay çizgi üzerinde geçen haftaki ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi. Sonuç milimetre cinsinden kaydedildi.

Hastaların ağrı, sertlik ve fonksiyonunu değerlendirmek için Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ölçeği kullanıldı (103). WOMAC üç bölümden (ağrı, sertlik ve fonksiyon) oluşan diz ve kalça OA' sı olan hastalarda sıkça kullanılan bir hastalığa spesifik sağlık durumu ölçütüdür. WOMAC ağrı bölümünde 5 soru, sertlik bölümünde 2 soru, fonksiyon bölümünde 17 soru olmak üzere toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Her soru 0 – 4 (0=yok, 4=çok şiddetli) puan arası skorlanarak toplam skor elde edilir. Hastaların sorulara son 24 saat içinde hissettikleri ağrı, sertlik ve yerine getirmekte zorlandıkları aktiviteleri göz önüne alarak cevaplamaları istenir. Tüzün ve arkadaşları tarafından WOMAC ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (104).

Lequesne algofonksiyonel diz indeksi ağrıyı, sertliği ve fonksiyonelliği sorgulayan, diz osteoartriti hastalarında kullanılan bir indekstir. Form, üç ayrı başlık (ağrı veya rahatsızlık, en fazla yürüme mesafesi, günlük yaşam aktiviteleri) olmak üzere toplamda 10 sorudan oluşmaktadır. İlk bölüm (1A-1E) ağrı ve rahatsızlık hakkında beş soru sorar. 1A gece ağrısını, 1B sabah tutukluğunu, 1C yarım saat ayakta durunca ağrıyı, 1D yürümekle ağrıyı, 1E kollardan destek almadan ayağa kalkarken ağrıyı sorgular. Bu sorularda iki ya da üç farklı seçenek olup hastadan durumunu en iyi anlatan ifadeyi seçmesi istenir. İkinci bölümde hastanın en fazla yürüme mesafesi sorgulanır (0= Sınırsız, 1= 1 km'den fazla ama sınırsız değil, 2= 1 km civarı, 3= 500-900 metre, 4= 300-500 metre, 5= 100-300 metre, 6= 100 metreden daha az yürüyebiliyor). Hasta bir veya iki adet yardımcı cihaz kullanıyorsa, değerlendirme sırasıyla 1 ve 2 puan yükseltilir. Son bölümde günlük yaşam aktiviteleri, dört ayrı eylem ile (merdivenlerden yukarı çıkmak ve aşağı inmek, dizüstüne çömelmek, düzgün olmayan zeminde yürümek) sorgulanır. Her "rahat" yanıtı 0, "zor" yanıtı 1, "imkansız" yanıtı 2 olarak puanlandırılır. Lequesne indeksi 0 ile 24 puan arasında bir değer ile sonuçlanır (105, 106).

The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score-Physical function Short-form (KOOS-PS), diz problemi olan hastalarda fiziksel fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan bir diğer değerlendirme ölçөгüdür. Günlük aktiviteler ile yüksek düzey aktiviteleri gerçekleştirdiğinde fonksiyon düzeyi ile ilgili bilgi sağlar. Form 7 ayrı aktiviteden oluşan sorular içermektedir ve hastalardan önceki hafta diz probleminden dolayı ne derece zorluk yaşadıklarını sorgular. Hastalara yataktan kalkmak, çorap/külotlu çorap giymek, oturduğu yerden kalkmak, yere eğilmek, incinen dizin üzerindeyken incinen dizi kıvrırmak/ kendi ekseninde döndürmek, diz üstü oturmak ve çömelme sırasındaki ağrı düzeyleri sorulur, ağrı düzeylerine göre 0' dan 4' e kadar skorlanır (yok:0, hafif:1, orta:2, şiddetli:3, çok şiddetli:4). Toplam puan dönüştürülerek hesaplanır. Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (107, 108).

### **3.7. Hastaların gruplara ayrılması**

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların radyografileri değerlendirilerek, Kellgren-Lewrence radyolojik evreleme sistemi (K-L) ne göre;

Grup 1: K-L evre 1

Grup 2: K-L evre 2 veya K-L evre 3

Grup 3: K-L evre 4

diz osteoartritinden oluşan 3 ayrı gruba ayrıldı.

### **3.8. İstatistiksel analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı' nda yapıldı. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 21.0 programı kullanıldı. Üç grup arasında sayısal değişkenler bakımından fark olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi ile, sağlanmaması durumunda ise; Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Üç grup arasında nitelik değişkenler bakımından fark olup olmadığı ise Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile belirlendi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya grup 1' de 30, grup 2' de 26, grup 3' te 29 hasta olmak üzere toplam 85 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de yer almaktadır.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Toplam		<i>p</i>
<b>Yaş*</b>									
	57.17±9.37		64.73±9.48		68.17±10.27				<b>&lt;0.001</b>
<b>Cinsiyet**</b>							<b>Toplam</b>		<i>p</i>
Kadın	26	86.7%	24	92.3%	25	86.2%	75	88.2%	0.725
Erkek	4	13.3%	2	7.7%	4	13.8%	10	11.8%	
<b>Meslek**</b>							<b>Toplam</b>		
Çalışıyor	10	33.3%	3	11.5%	9	31.0%	22	25.9%	
Çalışmıyor / Ev Hanımı	20	66.7%	23	88.5%	20	69.0%	63	74.1%	
<b>Eğitim**</b>							<b>Toplam</b>		<i>p</i>
Okur-yazar değil	3	10.0%	10	38.5%	7	24.1%	20	23.5%	<b>0.032</b>
İlkokul	16	53.3%	13	50.0%	16	55.2%	45	52.9%	
ortaokul	4	13.3%	0	0.0%	3	10.3%	7	8.2%	
Lise	3	10.0%	3	11.5%	1	3.4%	7	8.2%	
Üniversite	4	13.3%	0	0.0%	2	6.9%	6	7.1%	
<b>Ek Sistemik Hastalık**</b>							<b>Toplam</b>		<i>p</i>
Var	23	76.7%	23	88.5%	27	93.1%	73	85.9%	0.178
Yok	7	23.3%	3	11.5%	2	6.9%	12	14.1%	
<b>İlaç Kullanımı**</b>							<b>Toplam</b>		<i>p</i>
Var	15	50.0%	15	57.7%	22	75.9%	52	61.2%	0.114
Yok	15	50.0%	11	42.3%	7	24.1%	33	38.8%	
<b>VKİ*</b>									<i>p</i>
	30.05±5.7		32.18±5.1		31.01±5.1				0.328

\*ANOVA testi, \*\* Ki-kare testi

Çalışmaya katılan 85 hastanın 75' i kadın, 10' u erkek idi. Grup 1 de 26 kadın, 4 erkek, grup 2 de 24 kadın, 2 erkek, grup 3 de 25 kadın, 4 erkek hasta bulunmakta idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.725$ ).

Hastaların yaş ortalamaları grup 1' de  $57.2\pm 9.4$ , grup 2' de  $64.7\pm 9.5$ , grup 3' te ise  $68.2\pm 8.9$  idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmakta ( $p<0.001$ ). Yapılan post-hoc analizde bu farkın grup 1 den kaynaklandığı görülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların eğitim durumları incelendiğinde, 45 ilkokul mezunu, 7 ortaokul mezunu, 7 lise mezunu, 6 üniversite mezunu, 20 hastanın ise herhangi bir tahsilinin bulunmamakta olduğu görülmektedir. Gruplar arasında eğitim durumlarında anlamlı fark olduğu görülmektedir ( $p=0.032$ ). Bu farkın grup 1' den kaynaklanıyor olduğu görülmektedir.

Meslek durumlarına bakıldığında; 85 hastanın 22' sinin aktif çalışmakta olduğu, 63' ünün ise çalışmadığı ya da ev hanımı olduğu saptandı.

Ek sistemik hastalıklar açısından hastalar incelendiğinde; grup 1' de 30 hastanın 23' ünde, grup 2' de 26 hastanın 23' ünde, grup 3' te 29 hastanın 27' sinde en az 1 ek hastalık bulunmaktadır. Gruplar arasında ek sistemik hastalık açısından fark olmadığı görülmektedir ( $p=0.178$ ).

Bu ek hastalıklar sebebiyle ilaç kullanımlarına bakıldığında grup 1' de 15 hastanın, grup 2' de 15 hastanın, grup 3' te ise 22 hastanın ilaç kullandıkları görülmektedir. Gruplar arasında ilaç kullanımları açısından fark olmadığı görülmektedir ( $p=0.114$ ).

Hastaların vücut kütle indeksinde (VKİ), her 3 grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. VKİ' nin Grup 1' de  $30\pm 5.7$ , grup 2' de  $32.2\pm 5$ , grup 3' te  $31\pm 5.1$  olduğu görülmektedir ( $p=0.328$ ).

#### **4.2. Hastaların klinik özellikleri**

Serum COMP ortalama değeri grup 1' de 886.44, grup 2' de 868.09, grup 3' de 870.00 ng/ml olarak ölçülmüştür. Hastaların serumda ölçülen COMP düzeyleri

arasında her üç hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p=0.727$ ) (Tablo 4.2).

Serum MMP-3 ortalama değeri grup 1' de 31.36, grup 2' de 25.41, grup 3' de 28.88 ng/ml olarak ölçülmüştür. Hastaların serum MMP-3 düzeyleri arasında her üç hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p=0.082$ ) (Tablo 4.2).

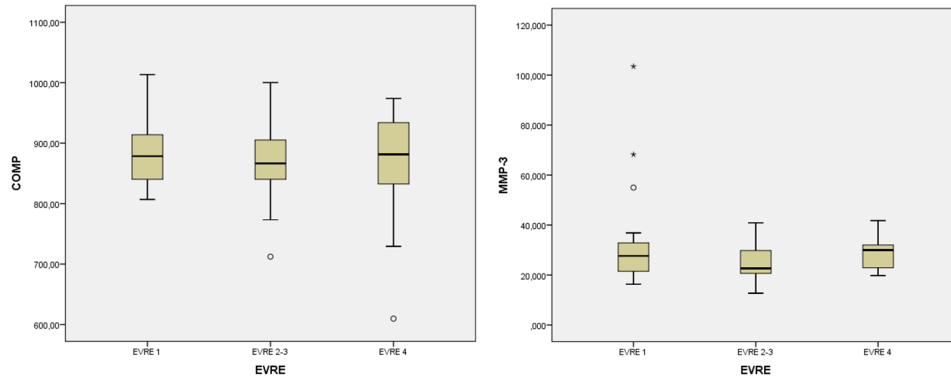
Hastaların radyografik olarak ölçülmüş olan medial eklem mesafelerinin (MEM) ortalama değeri grup 1'de 0.42 (0.34-0.55), grup 2' de 0.32 (0.16-0.50), grup 3' te 0.03 (0.00-0.28) cm olarak ölçülmüştür. Her üç grubun ortalama medial eklem mesafe ölçümleri birbirinden anlamlı farklı bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Serum COMP, serum MMP-3 ve diz medial eklem mesafesi ölçümleri

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>P</b>
<b>COMP</b>	886.4 (806.8-1013.5)	868.1 (712.2-1000.2)	870.0 (609.7-974.0)	0.727
<b>MMP-3</b>	31.4 (16.3-103.5)	25.4 (12.7-40.9)	28.9 (19.8-41.8)	0.082
<b>MEM</b>	0.42 (0.34-0.55)	0.32 (0.16-0.50)	0.03 (0.00-0.28)	<0.001

Kruskal Wallis testi

Şekil 4.1: Serum COMP ve MMP-3' ün hasta gruplarındaki ölçüm değerleri



Hastaların vizüel analog skala (VAS) değerleri ortalaması grup 1' de 4.0, grup 2' de 5.9, grup 3' te 7.6 olarak bulunmuştur. Her üç grubun ortalama VAS değerleri birbirinden anlamlı farklı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.3).

Hastaların Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) değerleri ortalaması grup 1' de 26.14, grup 2' de 41.18, grup 3' te 63.96 olarak bulunmuştur. Her üç grubun ortalama WOMAC değerleri birbirinden anlamlı farklı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.3).

Hastaların Lequesne algofonksiyonel diz indeksi ortalaması grup 1' de 6.07, grup 2' de 9.26, grup 3' te 13.76 olarak bulunmuştur. Her üç grubun Lequesne indeks değerleri birbirinden anlamlı farklı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.3).

Hastaların Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Short Form (KOOS-PS) skor ortalaması grup 1' de 31.88, grup 2' de 43.49, grup 3' te 59.08 olarak bulunmuştur. Her üç grubun KOOS-PS değerleri birbirinden anlamlı farklı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: VAS, WOMAC, Lequesne, KOOS-PS sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	<i>p</i>
<b>VAS*</b>	4 (0.5-8.1)	5.8 (1.5-8.5)	7.6 (5-9.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>WOMAC*</b>	26.14 (7.29-58.33)	41.18 (21.87-81.25)	63.96 (20.80-90.62)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Lequesne**</b>	6.07 (1.0-12.0)	9.26 (4.0-16.0)	13.76 (8.0-20.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>KOOS-PS*</b>	31.88 (14.82-54.38)	43.49 (24.89-71.84)	59.08 (38.60-91.76)	<b>&lt;0.001</b>

\* Kruskal Wallis testi, \*\* ANOVA testi

Kanda bakılan biyobelirteçler ile fonksiyonel test skorları karşılaştırıldığında, serum COMP düzeyleri ile VAS skoru arasında orta derecede korelasyon, WOMAC ile orta derece negatif korelasyon, KOOS-PS ile düşük-orta derecede negatif korelasyon görülmüştür. Serum MMP-3 düzeyleri ile VAS, WOMAC, KOOS-PS skorları arasında korelasyon görülmezken, Lequesne skoru ile düşük korelasyon görülmüştür (Tablo 4.4).

Medial eklem mesafesi ortalama ölçümleri ile diğer skorlar karşılaştırıldığında VAS, WOMAC, Lequesne ve KOOS-PS ile iyi derecede negatif korelasyon bulunduğu görülürken, serum COMP ve MMP-3 değerleri ile negatif düşük korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Korelasyon analizi

		<b>VAS</b>	<b>WOMAC</b>	<b>Lequesne</b>	<b>KOOS- PS</b>	<b>MEM</b>	<b>COMP</b>	<b>MMP- 3</b>
<b>VAS</b>	rho	1.000	0.726	0.738	0.730	-0.610	0.045	0.012
	p		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.682	0.911
<b>WOMAC</b>	rho	0.726	1.000	0.872	0.910	-0.707	-0.051	-0.013
	p	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	0.643	0.906
<b>Lequesne</b>	rho	0.738	0.872	1.000	0.870	-0.708	0.008	0.052
	p	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	0.941	0.636
<b>KOOS-PS</b>	rho	0.730	0.910	0.870	1.000	-0.681	-0.035	0.005
	p	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	0.748	0.965
<b>MEM</b>	rho	-0.610	-0.707	-0.708	-0.681	1.000	-0.070	-0.085
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		0.526	0.441
<b>COMP</b>	rho	0.045	-0.051	0.008	-0.035	-0.070	1.000	0.375
	p	0.682	0.643	0.941	0.748	0.526		<0.001
<b>MMP-3</b>	rho	0.012	-0.013	0.052	0.005	-0.085	0.375	1.000
	p	0.911	0.906	0.636	0.965	0.441	<0.001	

Spearman korelasyonu



## 5. TARTIŞMA

Osteoartrit, kıkırdak, sinovyum ve komşu kemik gibi eklemün tüm yapılarını içeren mekanik ve inflamatuvar etkilere cevap olarak gelişen dinamik bir süreçtir (7). OA'da biyokimyasal belirteçler, kemik ve kıkırdak matriksinin fizyolojik döngüsü esnasında ortaya çıkan ve vücut sıvılarında tespit edilebilen moleküllerdir. Son on yılda OA prevalansının artması, güvenilir tanı ve prognostik belirteçlere dayanan daha etkili önleyici ve terapötik stratejilerin önemini arttırmaktadır (109). OA'da belirteç ölçümünün en önemli amacı, kartilaj hasarının henüz radyolojik olarak saptanmadığı erken dönemde tanınabilmesidir. Erken tanının yanı sıra hastalık aktivitesinin takibi, hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tahmini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi belirteç ölçümünün diğer amaçlarıdır. Bu çalışma ile klinik ve radyolojik olarak diz OA' sını tanısı almış hastalarda serumda ölçülen COMP ve MMP-3 düzeyleri ile hastalık evresi ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Trombospondin-5 olarak da adlandırılan COMP, kıkırdak dokunun yanısıra ligamentler, sinovyum, fibroblastlar, miyofibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, kardiyomiyositler ve çeşitli tümör hücreleri dahil olmak üzere birçok başka doku ve hücrede eksprese edilen bir pentamerik glikoproteindir. COMP' un kollajen sekresyonu ve fibrillogenezi, kondrosit proliferasyonu ve tendonların mekanik dayanıklılığında rol oynadığı bilirse de, diğer işlevleri tanımlanmaya devam etmektedir. COMP' un kontrolsüz ekspresyonu ve sistemik salımı, osteoartrit gibi yaşa bağlı ve dejeneratif birçok hastalıkta (fibrozis, kardiyomiyopati, meme ve prostat kanserleri) tanımlanmıştır. Önceleri COMP' un kıkırdak ECM turnoverına oldukça spesifik olarak salgılandığı düşünülürdü, ancak osteoartrit, romatoid artrit yanında aşırı fiziksel aktivite veya eklem travması nedeniyle de dokularda düzeyi artmış bulunabilmektedir (110).

Literatüre bakıldığında serum COMP ölçümünün OA tanısı ve hastalığın ilerlemesini tahmin etmede potansiyel olarak kullanılabileceğini öne süren birçok çalışma bulunmaktadır. Georgiev ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer diz OA'sını olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda sCOMP değerleri ölçülmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grupta sCOMP değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda K-L evre II/III olan hastalarda sCOMP değeri K-L evre I'

e göre yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda sCOMP ölçümünün, hastalık progresyonunda potansiyel bir prognostik role sahip olabileceği söylenmektedir (88).

Sharif ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada diz OA' sını olan 115 hasta alınmıştır. Başlangıç ve 6 ayda bir sCOMP değerleri ve radyografik olarak kırık kayıpları 0, 24, 36 ve 60. aylarda ölçülmüş ve çalışmanın sonunda sCOMP değeri, progresif eklem hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Serum COMP değerlerinin ardışık ölçümlerinin, OA'nın gelecek yıl veya 2 yıl boyunca ilerlemesi muhtemel olan hastaları belirleyebileceği gösterilmiştir (89).

Başka bir çalışmada semptomatik primer diz OA' sını olan hastalar alınarak (KL evre I-III) serum COMP değerleri çalışma başlangıcı ve 3 yıl sonrasında ölçülmüştür. Çalışma sonunda sCOMP ölçümünün, hastalık progresyonunun bir göstergesi olma potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur. Radyografik progresyonu olan hastalarda 3 yıllık çalışma süresi boyunca devam eden yüksek COMP seviyeleri, tüm takip aralığında hastalık aktivitesindeki farklılıkları da göstermiştir (111).

Bizim çalışmamızda hastaların radyografik değerlendirmelerinde medial eklem mesafeleri ölçümleri yapılmıştır. Serumda ölçmüş olduğumuz biyobelirteçler ile hastalık progresyonu kıyaslamalarının yapılabilmesi için hastalar daha uzun süreli takip edilip kontrol değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Yapılmış bazı araştırmalar, diz OA' lı hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada serum COMP düzeylerinin etkili olduğuyla çelişen veriler ortaya koymuştur. Das Gupta ve arkadaşlarının primer diz OA' sını K-L evre II, III, IV olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada, sCOMP değerleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda OA grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında sCOMP değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. OA grubunda farklı K-L evreleri ile sCOMP değerleri arasında yine anlamlı fark saptanmamıştır (112).

Sistematik bir derleme ve meta-analizde, radyografik diz OA' sını hastalarında serumda COMP' un sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve daha yüksek düzeylerin daha ciddi hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, sCOMP ölçümünün gelecekte OA gelişimi için prediktif bir değere sahip olup olmadığı kesin olarak bulunmamıştır (113).

Yakın zamanda yapılan başka bir sistematik derlemede, serum COMP ve MMP-3' ün diz ve kalça OA' sındaki yeri incelenmiştir. Diz veya kalça OA' sı hastalarını sağlıklı kişilerden ayırt etmede sCOMP performansının orta derecede etkili olduğu, ancak MMP-3 için istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Ayrıca sCOMP ölçümünün OA progresyonunu öngörmeye potansiyel etkinliği olduğu ortaya konmuştur. Bu makale sCOMP ölçümünün diz ve kalça OA' sı hastalarını erken evrelerde sağlıklı kişilerden ayırt etmede ve hastalığın ilerlemesini tahmin etmede etkili olabileceğini açıklamaktadır. Ancak daha büyük örneklem grubu ile ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu da vurgulamaktadır (114).

Literatürde OA prognozunu öngörmeye serum COMP ölçümünün etkili olmadığını gösteren bazı çalışmalar da yer almaktadır (115). Kraus ve arkadaşları serum COMP ölçümünün kötüleşen diz OA' sının bir göstergesi olarak yararlı olmadığını bildirmişlerdir (116). Serum COMP' un prognostik değeri yapılan bir meta-analizde incelenmiş olup, sCOMP seviyesi ile diz OA' sının ilerlemesi korelasyon yapılarak ölçülmüştür. Bu konuda yapılmış 6 çalışma incelendiğinde, sCOMP' un OA ilerlemesini tahmin etmede potansiyel kullanımı olabileceği ortaya konmuştur (117, 118). Ancak bununla birlikte, incelenen bu çalışmalarda heterojenite varlığına vurgu yapılmış ve farklı standart değerlerin olduğu gösterilmiştir. Heterojenitenin olası nedenlerinden birinin OA progresyonunun tanımı olabileceği belirtilmektedir. Serum COMP ölçümünün OA ilerleyişindeki değerini ortaya koymak için aynı OA progresyonu tanımını kullanan ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (114).

Bizim çalışmamızda kontrol grubumuz olmadığından sağlıklı ve hasta grup karşılaştırılması yapılmamıştır. Çalışmaya alınan hastalar evre I, evre II-III ve evre IV olarak gruplandırıldığında gruplar arası serum COMP ölçümleri benzer bulunmuştur.

COMP düzeyleri BMI ile ilişkili olup etnik kökene ve cinsiyete göre değişmektedir. COMP düzeyi, Afrikalı ve Amerikalı kadınlarda Kafkas kadınlardan daha yüksek ve Kafkas erkeklerde Kafkas kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Afrika- Amerikalı erkekler ve kadınlar arasında serum COMP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (119). Bizim çalışmamızda gruplar

arasında VKİ ve cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu bu da çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bir faktör olarak ortadan kaldırılmıştı.

Riegger ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada ileri evre osteoartritte serum COMP ölçümünün klinik özelliklerini, böbrek ve kardiyovasküler fonksiyonu gösteren diğer biyobelirteçlerle ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmada sCOMP değeri ile böbrek (sistatin C, kreatinin ve eGFR) ve kalp (NT-proBNP) bozukluğu belirteçleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği, serumda COMP birikimine neden olabileceğinden, eGFR ile ek ayarlama yapılması gerekebileceği önerilmektedir. Bu çalışma verileri, gelecekte planlanacak biyobelirteç çalışmalarında böbrek fonksiyonlarının, sonucu etkileyebilecek faktörlerden biri olduğunu ve çalışmalarda dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (120). Bizim çalışmamızda gruplarda böbrek yetmezliği bulunan hastamız bulunmamaktadır. Çalışma başlangıcında bu faktör ortadan kaldırılmıştır.

Osteoartritin ileri evrelerinde COMP' un sinovyal sıvı ve serumdaki seviyeleri muhtemelen yüksek derecede dejenere olmuş dokuda tükenmesi nedeniyle azalmaktadır. Bununla birlikte, ciddi hasar görmüş kırırdağa bitişik kondrositlerde lokal olarak yüksek ekspresyon bildirilmiştir ve bu da yetersiz onarım süreçlerinde olası bir sonuç olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, OA' nın ileri evrelerindeki serum COMP ölçümünün klinik değeri ve diğer ek hastalıkların serum düzeylerine olan etkileri daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiği bazı çalışmalarda vurgulanmaktadır (114). Bizim çalışmamızda izole K-L evre-4 diz OA' sı bulunan hasta grubumuz da mevcuttu. Önceki çalışmalarda anlamlı bulunan sonuçlar çoğunlukla, K-L evre I, K-L evre II ve III arasında yapılan kıyaslamalarda görülmektedir. Çalışmamızın sonuçlarının değerlendirilmesinde bu faktörün de göz önünde bulundurulması uygun olacaktır.

Verma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, erken evre izole diz OA' sı ve kontrol grubuna ait toplam 150 katılımcının serumlarında COMP düzeyleri çalışılmıştır. OA grubunda sCOMP düzeylerinin, hastalık süresi ile negatif; yaş, VKİ ve VAS skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. OA grubunda sCOMP değerlerinin erkeklerde kadınlara göre % 52 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu farkın COMP konsantrasyonunun, etkilenen kırırdağ alanının hacmine bağlı olduğu

ve erkeklerde kadın hastalara göre daha yüksek olduğu ile açıklanabileceği öne sürülmüştür. COMP düzeyleri ile radyolojik evreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Genel olarak, bu çalışma sCOMP ölçümünün OA bağlamında daha önce düşünülenenden daha karmaşık bir biyobelirteç olduğunu doğrulamıştır (121). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada her üç grup arasında kadın-erkek oranı benzer olup, gruplar arası fark bulunmamaktadır. Bu çalışma ile uyumlu olarak sCOMP ile VAS skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Yapılan bir çalışma, 30 dakikalık bir yürüyüş egzersizinin dizin medial kompartmanında radyolojik diz OA' sı bulunan hastalarda ve yaş uyumlu sağlıklı kişilerde yüksek serum COMP düzeylerine neden olabileceğini göstermiştir (122). Andersson ve arkadaşları, diz OA' sı hastalarında fiziksel aktivitenin sCOMP düzeylerini nasıl etkilediğini açıklamak için iki çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmalar sonucunda egzersiz sonrası sCOMP düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve 1 saat boyunca bir sandalyede dinlendiğinde sCOMP seviyelerinin başlangıç seviyesine geri döndüğünü göstermişlerdir. Ek küçük çalışmaları, sCOMP konsantrasyonlarının 30 dakikalık istirahatten sonra hızla başlangıç seviyesine döndüğünü göstermiştir. Serum COMP analizi için kan örneklerinin en az 30 dakika oturma pozisyonunda dinlenmesinden sonra alınması gerektiğini önermişlerdir. Bununla birlikte, önceki yapılmış bir dizi çalışma, kan alımı öncesi egzersiz ve dinlenme durumunu kısıtlamamıştır; bunun da çalışmalar arasında yüksek heterojenliğe neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlardır (123). Bizim çalışmamızda hastaların egzersiz durumu kan alımı öncesi sorgulanmış olup 1 saatlik dinlenme sonrası kan alımları yapılmıştır. Ayrıca yakın zamanlı fizik tedavi programı uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Andersson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada günlük serum COMP düzeyinin değişimini incelemişlerdir. Normal gündüz rutin aktiviteler sırasında sCOMP seviyelerini sabit bulmuşlardır. Gece boyunca sCOMP düzeyinde azalma saptamışlardır. Bunun sebebi olarak COMP' un gece boyunca dolaşıma ulaştığında hızlı bir şekilde ortadan kaldırılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüşlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, gün içindeki stabil COMP seviyeleri, klinik uygulamada serum örnekleme zamanını standartlaştırmanın gerekli olmadığını öne sürmektedirler (124). Bizim çalışmamızda hastaların kan alımları sabah saatlerinde yapılmıştır.

Farklı dokulardan elde edilen biyobelirteçlerin tanısal performansları değişmektedir. Sinovyal sıvıda bakılan COMP performansının, serum COMP' la kıyaslandığı çelişkili çalışmalar bulunmaktadır (125). Önceki çalışmalar, eşleştirilmiş örneklerde sinovyal sıvı COMP düzeylerinin serumdan her zaman daha yüksek olduğunu düşündürse de Neidhart ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma sonuçlarında, sinovyal sıvı COMP' daki standartlaştırılmış ortalama fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (126). Bu alanda çalışma yapmak tamamen sağlıklı gönüllülerden sinovyal sıvı elde etmenin zor ve belki de etik olmadığı görüşü nedeniyle zordur. Bu sebeple önceki çalışmalarda birçok araştırmacı, tamamen sağlıklı gönüllülerden sinovyal sıvı elde etmek yerine diz yaralanması geçiren ancak OA semptomu olmayan veya asemptomatik organ donörlerine sahip olan kişileri seçmişlerdir. Bunun da biyomarker seviyeleri ve yanlış karşılaştırmalara neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Hangi doku kaynaklarının biyobelirteç olarak tercih edilebilir olup olmadığı hala daha fazla ileri çalışma gerektirmektedir. (127).

Klinik veya radyografik olarak teşhis edilen diz ve kalça OA'sı hastaları ile yapılan çalışmalarda, tek eklemden OA olan bireylerin bir veya daha fazla eklemden semptomatik hastalığa da sahip olabileceği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda diz OA'sı hastalarında, generalize osteoartritin kalça OA'sı ile karşılaştırıldığında daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışma sadece hedef eklem üzerine odaklanmış ve diğer semptomatik eklemlerde OA araştırılmamış olup tutarsız sonuçlara neden olabilecek bu etki ortadan kaldırılmamıştır. Diz OA'sı hastalarında COMP seviyeleri çoklu eklem katkısı olabileceğinden, kalça OA' sına kıyasla daha yüksek bulunabilmektedir. COMP' un diz OA' sındaki öne çıkan tanısal performansının nedenlerinden birinin bu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (114, 128, 129). Bizim çalışmamızda bu sebeple hastalar bütüncül olarak ele alınıp diğer eklem sorgulamaları ve detaylı muayeneleri yapılmıştır.

Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), ekstrasellüler aktiviteye sahip çinko bağımlı endopeptidazlar sınıfına ait önemli bir enzimdir. Kemik ve kıkırdak destruksiyonunda rol almakla birlikte enflamatuar eklem hastalıklarında serum MMP-3 düzeyleri artmaktadır. Araştırmalar MMP-3' ün OA patogenezinde de önemli bir rol

oynadığını göstermektedir (41). Literatürde serum MMP-3 ile ilgili COMP kadar çok çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan birçok çalışmada dejeneratif osteoartritli hastaların kıkırdak ve sinovyal sıvısında MMP-3 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, MMP-3 aktivitesinin inhibisyonunun kıkırdak matriks degradasyonunun modülasyonunda önemli rolü olduğunu göstermektedir (130, 131).

Li ve arkadaşlarının erken evre ve orta-ileri evre diz OA'sı olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yapmış olduğu bir çalışmada, serum MMP-3 düzeylerinin, orta-ileri evre diz OA' lı hastalarda, erken evre diz OA' lı hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Serum MMP-3 ölçümünün, OA tanısı koymada ve ileri evre diz OA' sı olan hastaları ayırt etmede kullanılabilir bir biyomarker olduğu öne sürülmüştür (100). Bizim çalışmamızda kontrol grubumuz bulunmadığından sağlıklı ve hasta kişileri ayırmada MMP-3 ölçümü kıyaslaması yapılamamaktadır.

Bazı araştırmalar, diz OA' lı hastaları sağlıklı kişilerden ayırmada serum MMP-3 ölçümünün etkili olduğuyla çelişen veriler ortaya koymuştur. Georgiev ve arkadaşlarının diz OA' lı ve sağlıklı kontrol grubu ile yapmış olduğu bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diz OA' lı grupta serum MMP-3 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak sağlıklı kontrol grubu ile K-L evre I olan grup arasında serum MMP-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca K-L evre II-III olan grup ile K-L evre I olan grup arasında serum MMP-3 düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada generalize OA olan grupta serumda saptanan MMP-3 düzeylerinin lokalize OA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer olarak farklı K-L evrelerinde serum MMP-3 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Mahmoud ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada romatoid artrit ve osteoartrit tanılı hastalar ile sağlıklı kişilerde MMP-3 düzeyleri ele alınmıştır. Gruplar arasında serum ve sinovyal sıvı MMP-3 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serum MMP-3 düzeylerinin osteoartrit grubu ile kontrol grubu arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Ancak bu hastalar osteoartrit derecelendirme sistemine göre

değerlendirilmemiştir. Serumda ölçülen MMP-3 düzeyi RA grubunda, OA ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sinovyal sıvıda ölçülen MMP-3 düzeyi ise RA grubunda OA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (132).

Chiba ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, diz OA (K-L evre II ve üzeri) ve kondrokalsinozis tanılı hastalarda serum MMP-3 düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarında serum MMP-3 düzeyi kondrokalsinozis olan grupta ve K-L evresi yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum MMP-3 düzeyi ile KOOS skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (133). Bizim çalışmamızda serum MMP-3 düzeyi ile KOOS-PS skoru karşılaştırılmıştır. Serum MMP-3 düzeyi ile KOOS-PS skoru arasında korelasyon görülmemiştir.

Deveza ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise diz OA' lı hastalarda sinovit ve effüzyon ile serum MMP-3 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış, hastalar kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme ve klinik bulgularla değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda serum MMP-3 düzeyi ile diz effüzyonu ve sinovit arasında pozitif ilişki saptamıştır (134).

Kodama ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, ileri evre el OA'sı olan hastalarda serum MMP-3 düzeyleri incelenmiş olup kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İleri evre el OA'sı olan grupta serum MMP-3 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve erkek katılımcılarda ölçülmüş olan serum MMP-3 düzeyi kadın katılımcılara göre daha yüksek bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda hasta gruplarında kadın-erkek oranları benzerdir, cinsiyet faktörüne bağlı olası yanlış sonuçlar göz önünde bulundurulmuştur.

Joseph ve arkadaşlarının diz morfolojisi ve serum biyomarkerlerini inceledikleri çalışmada 141 diz OA' lı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Eklem kıkırdak kompozisyonu, menisküsler ve kemik iliği manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Bu çalışma serum MMP-3 düzeyi ile kıkırdak hücre dışı matriks dejenerasyonunun MRG T2 ölçümleri arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda bu çalışmada, serum MMP-3 düzeyi ile dejenere menisküs lezyonu bulunan hastalar arasında anlamlı ilişki olduğu



da saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda dizde meniskopatisi bulunan hastalar çalışma sonuçlarını etkilememek adına çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Pengas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tek dize total menisektomi yapılmış 22 adölesan hasta 40 yıllık takip sonrası değerlendirilmiştir. Toplam 8 hastadan ise hem opere edilen diz hem de kontralateral sağlıklı dizden sinovyal sıvı alınmıştır. Hastalarda serum ve sinovyal sıvıda MMP-3 düzeyleri 40 yıllık takip sonrasında bakılmıştır. Sinovyal sıvıda MMP-3 seviyeleri, ameliyat edilen dizlerde OA' nın radyografik evreleriyle korele bulunmuştur. Bu çalışmada MMP-3 seviyelerinin kırıldak harabiyetinden çok sonra yükselmesi, kısa ömürlü bir enflamatuvar yanıtın değil, kronik bir yanıtın varlığına işaret edebileceğini göstermektedir. Aynı zamanda ameliyat edilen diz sinovyal sıvı MMP-3 seviyeleri serum MMP-3 seviyeleri ile korelasyon gösterirken, ameliyat edilmeyen diz sinovyal MMP-3 düzeyleri serum düzeyi ile korele bulunmamıştır. Bu araştırma, serum MMP-3 düzeylerinin diz OA'sı için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini öngörmekte, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu da belirtilmektedir (137).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda serum MMP-3 ve serum COMP düzeyleri her üç hasta grubunda incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kanda bakılan bu biyobelirteçler ile fonksiyonel test skorları karşılaştırıldığında, serum COMP düzeyi ile VAS skoru arasında orta derecede korelasyon, WOMAC ile orta derece negatif korelasyon, KOOS-PS ile düşük-orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır. Serum MMP-3 düzeyi ile VAS, WOMAC, KOOS-PS skorları arasında korelasyon görülmezken, Lequesne skoru ile düşük korelasyon görülmüştür. Ayrıca medial eklem mesafesi ortalama ölçümleri ile diğer skorlar karşılaştırıldığında VAS, WOMAC, Lequesne ve KOOS-PS ile iyi derecede negatif korelasyon bulunduğu görülürken, serum COMP ve MMP-3 değerleri ile negatif düşük korelasyon olduğu görülmüştür.

Birçok çalışma sadece hedef eklem üzerine odaklanmış ve diğer semptomatik eklemlerde OA araştırılmamış olup tutarsız sonuçlara neden olabilecek bu etki ortadan kaldırılmamıştır. Bu sebeple bizim çalışmamızın üstünlüğü hastaların bütüncül olarak ele alınıp diğer eklem sorgulamalarının ve muayenelerinin yapılmış olmasıdır.

Araştırmaların sonuçları serum MMP-3 ve serum COMP düzeylerinin diz OA'sı için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekte, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu da belirtilmektedir. Çünkü bunların OA bağlamında daha önce düşünülenenden daha karmaşık biyobelirteçler olduğu da doğrulanmıştır. OA hastalarını erken dönemde tanımak ve tedavi etkinliklerini araştırmak için kullanımları etkili gibi görünse de, bireysel çalışmalarda her zaman etkili olmayabileceği de ifade edilmektedir.

Bizim çalışmamızda verilerimizi etkileyen; sağlıklı kontrol grubunun olmayışı, küçük örneklem büyüklüğü ve hastaların demografik özellikleri gibi birçok faktör olabilir. Bu faktörler araştırmanın kısıtlılıkları olarak tanımlanabilir ki, bu durum da daha büyük örneklem gruplarında ileri çalışmalara gereksinim olduğu görüşünü desteklemektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-92.
2. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):355-69.
3. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 120(5):3-6.
4. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1270-85.
5. Sharma L. Osteoarthritis year in review 2015: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(1):36-48.
6. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(12):729-37.
7. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):471-8.
8. Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, Yamada H, Hayakawa T, Fujikawa K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(6):455-61.
9. Xia B, Di C, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(6):495-505.
10. Lower Limb. In: Drake R.L VAW, Mitchell A.W.M, editor. *Gray's anatomy for students 3rd edition*2014. p. 606-17.
11. Clarke D. Anatomy. In: Scott W, editor. *Surgery of the knee.* 4th edition2006. p. 3-67.
12. Aydın A. Diz eklemi anatomisi. In: Tandoğan RA, AM editor. *Diz Cerrahisi.* Ankara: Haberal Eğitim Vakfı; 1999. p. 7-8
13. Gürer G, Şendur O, Ay C. Diz osteoartritli hastalarda fizik Tedavinin ağrı ve günlük yaşam aktivitesine etkileri. *Rheumatism.* 2005;20:33-7.

14. Turan Y, Alkan AG. Diz: fonksiyonel anatomi ve biyomekanik. In: Akalın E, Şendur ÖF, Gülbahar S, editors. Ortopedik rehabilitasyon el kitabı. 1st edition. İstanbul: Akademi yayınevi; 2016. p. 427-45.
15. Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2011;19(2):82-92.
16. Hubbard MJ, Hildebrand BA, Battafarano MM, Battafarano DF. Common Soft Tissue Musculoskeletal Pain Disorders. *Prim Care.* 2018;45(2):289-303.
17. Erhan A. Temel klinik anatomi. Ankara2006.
18. Kannu P, Bateman JF, Belluoccio D, Fosang AJ, Savarirayan R. Employing molecular genetics of chondrodysplasias to inform the study of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):325-34.
19. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2000;275(50):39027-31.
20. Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Lavery S. Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res.* 2001(391 Suppl):S26-33.
21. Bengtsson E, Neame PJ, Heinegard D, Sommarin Y. The primary structure of a basic leucine-rich repeat protein, PRELP, found in connective tissues. *J Biol Chem.* 1995;270(43):25639-44.
22. Kacar C, Gilgil E, Urhan S, Arikan V, Dundar U, Oksuz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int.* 2005;25(3):201-4.
23. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858.
24. Busija L, Bridgett L, Williams SR, Osborne RH, Buchbinder R, March L, et al. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):757-68.
25. Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The

- Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44(4):811-8.
26. Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(3):631-6.
27. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Aliabadi P, Yu W, Qin M, et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2065-71.
28. Warner SC, Valdes AM. Genetic association studies in osteoarthritis: is it fairytale? *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):103-9.
29. Valdes AM, Arden NK, Tamm A, Kisand K, Doherty S, Pola E, et al. A meta-analysis of interleukin-6 promoter polymorphisms on risk of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(5):699-704.
30. Külçü DG. Osteoartrit: Risk faktörleri ve korunma. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics.* 2012;5:15-20.
31. Hussain S, Singh A, Akhtar M, Najmi AK. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1489-98.
32. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(4):507-15.
33. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med.* 1997;127(2):97-104.
34. Caine DJ, Golightly YM. Osteoarthritis as an outcome of paediatric sport: an epidemiological perspective. *Br J Sports Med.* 2011;45(4):298-303.
35. Roos H, Lauren M, Adalberth T, Roos EM, Jonsson K, Lohmander LS. Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. *Arthritis Rheum.* 1998;41(4):687-93.
36. Ofluoğlu D. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon.* 3rd. Ankara: Güneş tıp kitapevleri; 2016. p. 2067-84.

37. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):224.
38. Yağız A. Osteoartrit: Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri JPM&R-SpecialTopics.* 2012;5(2):1-7.
39. Sherwood J. Osteoarthritis year in review 2018: biology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(3):365-70.
40. van den Berg WB. Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(4):338-41.
41. Connelly A, Tucker A, Kott L, Duncan A, Wright A. Serum biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to clinical symptoms and physical function in adults with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014;22:S66.
42. Attur MG, Dave MN, Stuchin S, Kowalski AJ, Steiner G, Abramson SB, et al. Osteopontin: an intrinsic inhibitor of inflammation in cartilage. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44(3):578-84.
43. Awadallah AM, Gehan H, Tarek M. Serum level of cartilage oligomeric matrix protein as a screening modality for osteoarthritis among knee joint pain patients. *J Am Sci.* 2010;6(12):1059-66.
44. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 120(5):57-63.
45. Çapacı K. Osteoartrit: Klinik Bulgular. *Türkiye Klinikleri JPM&R-SpecialTopics.* 2012;5(2):28-34.
46. Bilge A, Ulusoy RG, Üstebay S, Öztürk Ö. Osteoartrit. *Kafkas J Med Sci* 2018;8:133-42.
47. Ergin S. Osteoartritte klinik bulgular ve fonksiyonel değerlendirme In: Saridoğan M, editor. *Tanıdan tedaviye osteoartrit 2007.* p. 73-80.
48. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):483-9.
49. Atay M. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal Y, editors. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Osteoartrit.* 3. 3 ed: güneş kitapevi; 2016. p. 2533-61.

50. Felson DT. Osteoarthritis. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editors. *Current Diagnosis and Treatment Rheumatology*. 3rd edition 2013. p. 327-31.
51. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49.
52. Warsi A, LaValley MP, Wang PS, Avorn J, Solomon DH. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2207-13.
53. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88.
54. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):433-9.
55. Malvankar S, Khan WS, Mahapatra A, Dowd GS. How Effective are Lateral Wedge Orthotics in Treating Medial Compartment Osteoarthritis of the Knee? A Systematic Review of the Recent Literature. *Open Orthop J*. 2012;6:544-7.
56. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251-60.
57. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55.
58. Tuncer T, Cay FH, Altan L, Gurer G, Kacar C, Ozcakir S, et al. 2017 update of the Turkish League Against Rheumatism (TLAR) evidence-based recommendations for the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1315-31.

59. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95-103.
60. Armagan O, Yilmazer S, Calisir C, Ozgen M, Tascioglu F, Oner S, et al. Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2015;28(2):287-93.
61. Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J*. 2016;61(1):7-16.
62. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-33.
63. Boesen M, Ellegaard K, Henriksen M, Gudbergesen H, Hansen P, Bliddal H, et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(2):216-26.
64. Dieppe P. Osteoarthritis and related disorders. Imaging. In: H KJ, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby; 1998. p. 8.4.1-8.4.10.
65. Hooper MM, Holderbaum D, Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: J KW, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions A textbook of rheumatology*. Philadelphia: lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2227-55.
66. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
67. Peterfy C, Li J, Zaim S, Duryea J, Lynch J, Miaux Y, et al. Comparison of fixed-flexion positioning with fluoroscopic semi-flexed positioning for quantifying radiographic joint-space width in the knee: test-retest reproducibility. *Skeletal Radiol*. 2003;32(3):128-32.
68. Buckland-Wright C. Which radiographic techniques should we use for research and clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):39-55.



69. Niinimäki T, Ojala R, Niinimäki J, Leppilähti J. The standing fixed flexion view detects narrowing of the joint space better than the standing extended view in patients with moderate osteoarthritis of the knee. *Acta Orthop.* 2010;81(3):344-6.
70. Kan H, Arai Y, Kobayashi M, Nakagawa S, Inoue H, Hino M, et al. Fixed-flexion view X-ray of the knee superior in detection and follow-up of knee osteoarthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e9126.
71. Oo WM, Bo MT. Role of Ultrasonography in Knee Osteoarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(6):324-9.
72. Guermazi A, Zaim S, Taouli B, Miaux Y, Peterfy CG, Genant HG. MR findings in knee osteoarthritis. *Eur Radiol.* 2003;13(6):1370-86.
73. Hosnijeh FS, Runhaar J, van Meurs JB, Bierma-Zeinstra SM. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review. *Maturitas.* 2015;82(1):36-49.
74. Fernandez-Puente P, Mateos J, Fernandez-Costa C, Oreiro N, Fernandez-Lopez C, Ruiz-Romero C, et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res.* 2011;10(11):5095-101.
75. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(8):723-7.
76. Watt FE. Osteoarthritis biomarkers: year in review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(3):312-8.
77. van Spil WE, Szilagyí IA. Osteoarthritis year in review 2019: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage.* 2019.
78. Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):953-68.
79. Van Spil WE, Nair SC, Kinds MB, Emans PJ, Hilberdink WK, Welsing PM, et al. Systemic biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to radiographic parameters and pain of the knee: data from CHECK, a cohort of early-osteoarthritis subjects. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(1):48-56.

80. Göğüş FN, Sepici V. Osteoartritte kullanılan biyolojik belirteçler. In: Saridoğan M, editor. Tanıdan tedaviye Osteoartrit. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. p. 89-93.
81. Taşkiran D. Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2007;41-Suppl 2:6-12.
82. Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3178-84.
83. Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M, Karmatschek M, Horn E, Ludwig H, et al. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3289-94.
84. Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol.* 1998;37(1):46-50.
85. Lohmander LS, Yoshihara Y, Roos H, Kobayashi T, Yamada H, Shinmei M. Procollagen II C-propeptide in joint fluid: changes in concentration with age, time after knee injury, and osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1996;23(10):1765-9.
86. Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology.* 2003;15(5):641-6.
87. Woitge HW, Seibel MJ. Markers of Bone and Cartilage Turnover. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(7):454-69.
88. Georgiev T, Ivanova M, Kopchev A, Velikova T, Miloshov A, Kurteva E, et al. Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll2-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):821-30.
89. Sharif M, Kirwan JR, Elson CJ, Granell R, Clarke S. Suggestion of nonlinear or phasic progression of knee osteoarthritis based on measurements of serum cartilage oligomeric matrix protein levels over five years. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2004;50(8):2479-88.
90. Vilim V, Vytasek R, Olejarova M, Machacek S, Gatterova J, Prochazka B, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects the presence of clinically

diagnosed synovitis in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(7):612-8.

91. Streich NA, Zimmermann D, Schmitt H, Bode G. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency. *Int Orthop*. 2011;35(11):1633-7.

92. Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):27-32.

93. Pavelka K, Forejtová Š, Olejarova M, Gatterova J, Šenolt L, Špaček P, et al. Hyaluronic acid levels may have predictive value for the progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2004;12(4):277-83.

94. Chevalier X, Conrozier T. Biological markers for osteoarthritis: an update. *Joint Bone Spine*. 2005;2(72):106-9.

95. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther K. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(2):200-5.

96. Livshits G, Zhai G, Hart DJ, Kato BS, Wang H, Williams FM, et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(7):2037-45.

97. Lohmander LS. Markers of altered metabolism in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2004;70:28-35.

98. Lin PM, Chen CT, Torzilli PA. Increased stromelysin-1 (MMP-3), proteoglycan degradation (3B3- and 7D4) and collagen damage in cyclically load-injured articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(6):485-96.

99. Pelletier JP, Raynauld JP, Caron J, Mineau F, Abram F, Dorais M, et al. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2095-101.

100. Li W, Du C, Wang H, Zhang C. Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):9642-9.

101. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas P, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(6):619-26.
102. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001;38(6):633-8.
103. McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):453-61.
104. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(1):28-33.
105. Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G, Guler-Uysal F. Validity, reliability, and comparison of the WOMAC osteoarthritis index and Lequesne algofunctional index in Turkish patients with hip or knee osteoarthritis. *Clinical rheumatology*. 2010;29(7):749-56.
106. Faucher M, Poiraudeau S, Lefevre-Colau M, Rannou F, Fermanian J, Revel M. Algo-functional assessment of knee osteoarthritis: comparison of the test-retest reliability and construct validity of the WOMAC and Lequesne indexes. *Osteoarthritis and cartilage*. 2002;10(8):602-10.
107. Gul ED, Yilmaz O, Bodur H. Reliability and validity of the Turkish version of the knee injury and osteoarthritis outcome score-physical function short-form (KOOS-PS). *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2013;26(4):461-6.
108. Perruccio AV, Stefan Lohmander L, Canizares M, Tennant A, Hawker GA, Conaghan PG, et al. The development of a short measure of physical function for knee OA KOOS-Physical Function Shortform (KOOS-PS) - an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(5):542-50.
109. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(35):9332-6.

110. Posey KL, Coustry F, Hecht JT. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. *Matrix Biol.* 2018;71-72:161-73.
111. Vilim V, Olejarova M, Macháček S, Gatterova J, Kraus V, Pavelka K. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2002;10(9):707-13.
112. Das Gupta E, Ng WR, Wong SF, Bhurhanudeen AK, Yeap SS. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: A pilot study in a Malaysian population. *PloS one.* 2017;12(9).
113. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, Howard JS, Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(12):1396-404.
114. Hao HQ, Zhang JF, He QQ, Wang Z. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(5):726-36.
115. Georges C, Vigneron H, Ayrat X, Listrat V, Ravaud P, Dougados M, et al. Serum biologic markers as predictors of disease progression in osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1997;40(3):590-1.
116. Kraus VB, Collins JE, Hargrove D, Losina E, Nevitt M, Katz JN, et al. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):186-95.
117. Chaganti RK, Kelman A, Lui L, Yao W, Javaid MK, Bauer D, et al. Change in serum measurements of cartilage oligomeric matrix protein and association with the development and worsening of radiographic hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(5):566-71.
118. Sharif M, Saxne T, Shepstone L, Kirwan JR, Elson CJ, Heinegard D, et al. Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol.* 1995;34(4):306-10.

119. Jordan JM, Luta G, Stabler T, Renner JB, Dragomir AD, Vilim V, et al. Ethnic and sex differences in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(3):675-81.
120. Riegger J, Rehm M, Buchele G, Brenner H, Gunther KP, Rothenbacher D, et al. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein in Late-Stage Osteoarthritis: Association with Clinical Features, Renal Function, and Cardiovascular Biomarkers. *J Clin Med*. 2020;9(1).
121. Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res*. 2013;31(7):999-1006.
122. Mundermann A, King KB, Smith RL, Andriacchi TP. Change in serum COMP concentration due to ambulatory load is not related to knee OA status. *J Orthop Res*. 2009;27(11):1408-13.
123. Andersson ML, Thorstensson CA, Roos EM, Petersson IF, Heinegård D, Saxne T. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal disorders*. 2006;7(1):98.
124. Andersson MLE, Petersson I, Karlsson KE, Jonsson EN, Månsson B, Heinegård D, et al. Diurnal variation in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with knee osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(11):1490-4.
125. Saxne T, Heinegård D. Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. *Br J Rheumatol*. 1992;31(9):583-91.
126. Neidhart M, Hauser N, Paulsson M, DiCesare PE, Michel BA, Hauselmann HJ. Small fragments of cartilage oligomeric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation. *Br J Rheumatol*. 1997;36(11):1151-60.
127. Kokebie R, Aggarwal R, Lidder S, Hakimiyani AA, Rueger DC, Block JA, et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R50.

128. Nelson AE, Smith MW, Golightly YM, Jordan JM. "Generalized osteoarthritis": a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):713-20.
129. Gunther KP, Sturmer T, Sauerland S, Zeissig I, Sun Y, Kessler S, et al. Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(12):717-23.
130. Okada Y, Shinmei M, Tanaka O, Naka K, Kimura A, Nakanishi I, et al. Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 1992;66(6):680-90.
131. Lohmander LS, Hoerrner LA, Lark MW. Metalloproteinases, tissue inhibitor, and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1993;36(2):181-9.
132. Mahmoud RK, El-Ansary AK, El-Eishi HH, Kamal HM, El-Saeed NH. Matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1 levels in sera and synovial fluids in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ital J Biochem.* 2005;54(3-4):248-57.
133. Chiba D, Tsuda E, Sasaki E, Takahashi I, Nakaji S, Ishibashi Y. Low prevalence of knee chondrocalcinosis and its catabolic association with serum matrix metalloproteinase 3: A rural Japanese population study. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(11):2011-8.
134. Deveza LA, Kraus VB, Collins JE, Guermazi A, Roemer FW, Nevitt MC, et al. Is synovitis detected on non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging associated with serum biomarkers and clinical signs of effusion? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(3):235-42.
135. Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani R, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(2):246-53.
136. Joseph GB, Nevitt MC, McCulloch CE, Neumann J, Lynch JA, Heilmeier U, et al. Associations between molecular biomarkers and MR-based cartilage composition and knee joint morphology: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(8):1070-7.

137. Pengas I, Eldridge S, Assiotis A, McNicholas M, Mendes JE, Laver L. MMP-3 in the peripheral serum as a biomarker of knee osteoarthritis, 40 years after open total knee meniscectomy. *Journal of experimental orthopaedics*. 2018;5(1):21.