



T.C.

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GONARTROZDA KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR İLE
SİNOVİYAL SIVIDAKİ ADAMTS5 PROTEAZ ENZİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERALP ERDOĞAN

ANKARA

2016



T.C.

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GONARTROZDA KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR İLE
SİNOVİYAL SIVIDAKİ ADAMTS5 PROTEAZ ENZİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERALP ERDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İSMAİL URAŞ

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. MURAT UYGUN

ANKARA

2016

ÖNSÖZ

Bu çalışmada hiçbir zaman desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, yetişmemizde büyük katkıları olan, operasyonlardaki titizliği ile asistanlarına örnek olan tez danışmanım Doç. Dr. İsmail Uraş 'a ve yine bu çalışmada her zaman fikirlerinden yararlandığım, bilgi ve deneyimlerini bize cömertçe aktaran yardımcı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Murat Uygun 'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca asistanı olmaktan onur duyduğum, insan ilişkileri ile hem meslek hem de meslek dışı yaşamımızda bize örnek olan,engin tecrübe, bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, üzerimizde büyük emeği olan hocam Prof. Dr. Mahmut Kömürcü 'ye,

Yetişmemizde bizlerden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, samimiyetiyle bizlere her zaman yakın olduğunu hissettiğim kıymetli hocalarım Doç. Dr. Osman Yüksel Yavuz ve Yrd. Doç. Dr. Uğur Türktaş 'a,

Kısa bir zaman aralığında da olsa bizlere engin bilgi ve deneyimlerini aktaran kıymetli hocalarım Doç. Dr. Hakan Atalar ve Doç. Dr. Bülent Adil Taşbaş 'a,

Tezimin her aşamasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tuğrul Çelik ve Doç. Dr. Kadir Demircan 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu asistanlık sürecinde her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm abilerim Doç. Dr. Mahmut Nedim Aytekin ve Op. Dr. Hamdullah Yıldırım 'a,

Birlikte çalışmaktan daima mutluluk duyduğum kardeşlerim Dr. Ebubekir Pashioğlu ve Dr. Tolga Kirtiş 'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, hiçbir zorlukta beni yalnız bırakmayan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu ihtisas süresi boyunca desteğini yanımda bulduğum, yalnız bırakmak zorunda kaldığım zamanlarda beni sabırla bekleyen sevgili eşim Ela Erdoğan 'a ve yaşama sevincim kızım Lina Erdoğan 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eralp Erdoğan

ÖZET

Osteoartrit (OA); özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize noninflamatuvar, kronik, dejeneratif bir hastalıktır. Bir veya birkaç eklemdede gelişebilen bu hastalık, her sinovyal eklemdede görülebilmekteyse de, en çok diz, kalça, ayak, omurga ve el eklemlerinde karşımıza çıkar. 65 yaş üzeri erişkin popülasyonun yaklaşık % 40 'ında semptomatik diz ve kalça OA 'i bulunmaktadır ve diz OA 'i kalça OA 'den daha sık görülmektedir. OA 'in etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Metabolik, genetik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin yıkım sürecini başlattığı ve kıkırdak destrüksiyonu oluşturarak OA 'e sebep olabileceği ortaya konmuştur.

Çalışmamıza Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Mayıs 2015 – Nisan 2016 tarihleri arasında diz ağrısı şikayetiyle başvuran 80 hasta dahil edildi. 18–75 yaş arasında, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) diz OA tanı kriterlerine göre primer diz OA 'i tanısı konmuş olup diz eklemine yönelik intraartiküler enjeksiyon ya da operasyon yapılacak hastalar ile OA tanısı almasa da menisküs problemleri nedeniyle diz artroskopisi uygulanacak hastalar (Evre 0 olan hastalar) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ayakta yük vererek ön-arka ve 30 derece fleksiyonda lateral pozisyonlarda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Hastaların çekilen grafileri Kellgren-Lawrence (K-L) skalasına göre değerlendirilerek, evre 0-4 arasında beş farklı gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların diz eklemlerindeki ağrı, sertlik/tutukluluk ve fiziksel fonksiyonları WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) soru skalasıyla değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların diz eklemlerinden sinoviyal sıvı örneklerinde ADAMTS5 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Gonartrozda klinik ve radyolojik bulgular ile sinoviyal sıvıdaki ADAMTS5 proteaz enzimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla; Kellgren-Lawrence (K-L) evresi, WOMAC skoru, hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalıklı tarafları ile sinoviyal sıvılarındaki ADAMTS5 düzeylerinin korelasyonuna bakıldı.

Sonuç olarak; ADAMTS5 ile hastalığın evresi, hastaların yaşı ve WOMAC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ancak ADAMTS5 ile hastaların cinsiyeti ve etkilenen tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu ortaya çıkan sonuçlar bize yaş ilerledikçe sinoviyal sıvıdaki ADAMTS5 düzeyinin azalmasına bağlı olarak osteoartritin ortaya çıktığını ve ilerlediğini göstermektedir. İlerde yapılacak daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalarla, osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kırıldak matriks parçalanmasından sorumlu enzimler olarak bilinen ADAMTS enzimleri için ilaç geliştirmek mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Gonartroz, sinoviyal sıvıda ADAMTS5, agrekanaz, WOMAC

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a noninflammatory, chronic and degenerative disease which presents commonly at diarthrosis that is load bearing progressively and characterized with cartilage destruction, osteophyte formation and subchondral sclerosis. This disease that can develop at one or more diarthroses, although can be occurred at every synovial diarthrosis, mostly detected at knee joint, hip joint, ankle joint, backbone and wrist joint. Approximately forty percent of adult population whose age is over 65 has symptomatic knee and hip OA and knee OA occurs more frequent than hip OA. Etiology and pathogenesis of OA haven't been enlightened fully yet. It has been revealed that metabolic, genetic, biochemical and biomechanic factors start the destruction process and ends up with OA by forming cartilage destruction.

80 patients who applied to Turgut Ozal University Medical School Hospital Orthopedics and Traumatology Department between the dates May 2015 and April 2016 with knee pain complaint have been included to this study. Patients, between 18-75, who are diagnosed with primer knee OA according to American Rheumatology College (ARC) knee OA diagnosis criterias and will be operated or intraarticular injected on knee joint and patients without OA diagnosis but will be implemented knee arthroscopy (Stage 0 patients) due to meniscus problems have been selected for this study. Patients' back-front and comperative knee graphies are drawn under the conditions of standing with load and lateral position on 30 degree flexion. These graphies are evaluated according to Kellgren-Lawrence (K-L) scale and divided into five groups between scale 0 to 4. Patients', included to study, pain on knee joint, induration/misfunction, physical functions have been evaluated according to question scale of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). ADAMTS5 levels in synovial fluids samples taken from knee joints of patients included in this study are measured with ELISA method. With an aim of evaluating the relationship between clinical and radiological symptoms at gonarthrosis and protease enyzme in synovial fluids, correlation of

Kellgren-Lawrence (K-L) stage, WOMAC score, age, gender and ailing sides of patients and ADAMTS5 levels in synovial fluids are examined.

As a result, between ADAMTS5 levels in synovial fluids and stage of disease, age of patients and WOMAC scores, statistically meaningful relationship has been determined. However, between ADAMTS5 levels in synovial fluids and gender and ailing sides of patients, there is no statistically meaningful relationship. These results show us that in advancing ages, due to decrease of ADAMTS5 levels in synovial fluids, Osteoarthritis shows up and progress. In the future, with studies including more patients, finding or developing new medicines for ADAMTS enzymes which are known as responsible for destruction of cartilage matrix during diseases such as Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis might be possible.

Key Words: Gonarthrosis, ADAMTS5 in synovial fluid, aggrecanase, WOMAC

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ	3
2.2. DİZ EKLEMİNİN BİYOMEKANIĞI.....	18
2.3. OSTEOARTRİT	25
2.4. ADAMTS (A DISINTEGRIN-LIKE AND METALLOPROTEINASE WITH TROMBOSPONDİN TYPE-1 MOTİF) GEN AİLESİ	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ	59
3.2. RADYOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME	60
3.3. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI	61
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	64
4. BULGULAR.....	65
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR.....	83
KAYNAKLAR	84

KISALTMALAR

OA	: Osteoartrit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ADAMTS	: A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif
ÖÇB	: Ön Çapraz Bağ
AÇB	: Arka Çapraz Bağ
MCL	: Medial Kollateral Ligament
LCL	: Lateral Kollateral Ligament
HLA	: Human Lökosit Antigen
CPPD	: Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat
BCP	: Bazik Kalsiyum Fosfat
DM	: Diyabetes Mellitus
NO	: Nitrik Oksit
IL	: Interlökin
iNOS	: Nitrik Oksit Sentaz
ONOO-	: Peroksinitrit
MDA	: Malondialdehid
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
BF	: Büyüme Faktörleri
IGF-1	: İnsüline Benzeyen Büyüme Faktörü-1
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü

CGF	: Kondrosit Büyüme Faktörü
CDGF	: Kartilajdan Derive Olan Büyüme Faktörü
TGF- β	: Transforming Büyüme Faktörü- β
TIMP	: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
PGE2	: Prostaglandin E2
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
HNE	: 4-hidroksionealin
IGF-BP	: IGF Bağlayan Protein
PIF	: Proksimal İnterfalangeal
VAS	: Vizuel Analog Skala
HAQ	: Sağlık Değerlendirme Sorgulaması
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
KOOS	: Knee Osteoarthritis Outcome Score
HOOS	: Hip Osteoarthritis Outcome Score
PF	: Patellofemoral
TF	: Tibiofemoral
RF	: Romatoid Faktör
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
K-L	: Kellgren-Lawrence
BT	: Bilgisayarlı Tomografi

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
HA	: Hiyalüronik Asit
Fn-f	: Fibronektin Fragmenti
AAOS	: American Academy of Orthopaedic Surgeons
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
CDMP	: Kıkırdaktan Elde Edilmiş Morfogenetik Protein
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
ADAM	: Disintegrin ve Metalloproteinazlar
HIF-1	: Hipoksi-İndüklenebilir Faktör
COMP	: Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini
vWF	: Von Willebrand Faktörünü
TSP	: Trombospondin
PLAC	: Proteinase and Lacunin Motifi
CUB	: Complement C1r/C1s–Urchin Epidermal Growth Factor-Bone Morphogenetic Protein-1 Motifi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Diz eklemindeki bağların önden ve arkadan görünümü

Şekil 2.2: Diz bölgesindeki kaslar ve bağlar

Şekil 2.3: Femur kondillerinin önden görünümü

Şekil 2.4: **A.** Medial plato görünümü **B.** Lateral plato görünümü

Şekil 2.5: İç ve dış menisküsün temel yapıları ve bağlar ile ilişkisi

Şekil 2.6: Diz eklemine 3 plandaki hareketleri

Şekil 2.7: Anlık rotasyon merkezleri ve "J" şekli

Şekil 2.8: Femoral kayma ve yuvarlanma hareketi

Şekil 2.9: Screw home mekanizması

Şekil 2.10: Ön çapraz bağ

Şekil 2.11: Arka çapraz bağ

Şekil 2.12: Alt ekstremité aksları

Şekil 2.13: Ekstansör kuvvet koluna patellanın etkisi

Şekil 2.14: Q açısı

Şekil 2.15: ADAMTS ilişkili hücresel olaylar ve bağlantılı moleküller

Şekil 2.16: ADAM, ADAMTS ve MMP 'ler ve aralarındaki motif farklılıkları

Şekil 2.17: ADAMTS proteinazların domain organizasyonu

Şekil 3.1: ELISA çalışma prensibi

Şekil 4.1: Olguların evrelerine göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları

Şekil 4.2: Olguların evrelerine göre ADAMTS düzeyleri

Şekil 4.3: Olguların taraflarına göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları

Şekil 4.4: Olguların taraflarına göre ADAMTS düzeyleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Diz etrafındaki bursalar

Tablo 2.2: Osteoartritin sınıflandırması

Tablo 2.3: Kromozomlar üzerinde osteoartritle ilişkili aday bölgeler

Tablo 2.4: Kellgren-Lawrence derecelendirme sistemi

Tablo 2.5: Osteoartrit tedavisi için viskosuplementasyon

Tablo 2.6: ADAMTS proteinazlarının görevlerine göre sınıflandırılması

Tablo 3.1: WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoartrit indeksi

Tablo 3.2: Ticari kit prospektüs bilgileri

Tablo 4.1: Olguların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.2: Olguların WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Tablo 4.3: Olguların evrelerine göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri

Tablo 4.4: Olguların cinsiyetlerine göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri

Tablo 4.5: Olguların yaş, evre, WOMAC alt boyut, toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 4.6: Olguların yaş ve evreleriyle WOMAC alt boyut ile toplam skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 4.7: Olguların taraflarına göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri

Tablo 4.8: Olguların cinsiyet, taraf ve evrelerine göre yaşları

Tablo 4.9: Olguların cinsiyet ve taraflarına göre evrelerin dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA); özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize noninflamatuvar, kronik, dejeneratif bir hastalıktır. Dejeneratif artrit, osteoartroz veya hipertrofik artrit gibi adlar da verilen bu hastalıkta eklem kıkırdağının giderek kaybı söz konusudur. Bir veya birkaç eklemden gelişebilen bu hastalık, her sinovyal eklemden görülebilmekteyse de, en çok diz, kalça, ayak, omurga ve el eklemlerinde karşımıza çıkar. 65 yaş üzeri erişkin popülasyonun yaklaşık % 40 'ında semptomatik diz ve kalça OA 'i bulunmaktadır ve diz OA 'i kalça OA 'den daha sık görülmektedir.

Ne yazık ki, OA 'ın etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Metabolik, genetik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin yıkım sürecini başlattığı ve kıkırdak destrüksiyonu oluşturarak OA 'e sebep olabileceği ortaya konmuştur. OA eklem ağrısının yanı sıra çeşitli derecelerde fonksiyonel kısıtlılık ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Yaşlılarda OA 'e bağlı dizabilite riski kardiyak hastalık ile benzerlik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'nün son raporlarında diz OA 'nin kadınlarda en sık dördüncü, erkeklerde ise en sık sekizinci dizabilite nedeni olduğu bildirilmiştir. Osteoartrit fiziksel özrürlülüğün önemli nedenlerinin başında gelmektedir ve sağlık harcamalarının artmasına, hayat kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır.

OA 'de hastalığın şiddetini belirlemek için genellikle kullanılan yöntem, direkt grafilerde eklem aralığını değerlendirmektir. Fakat direkt grafilerde bulgular hastalığın ilk evrelerinde ortaya çıkmadığından, OA 'de erken tanı amacıyla direkt grafilerden daha duyarlı yöntemlere ihtiyaç olmaktadır. Günümüzde bu amaçla magnetik rezonans görüntüleme kullanılabilmekle birlikte; bazı biyokimyasal belirleyicilerin de OA tanısında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte hastalığa yatkınlık yapan genetik faktörlerin belirlenmesiyle, bu genetik testler erken tanıda kullanılabilecektir. Önemli sosyoekonomik kayıplara yol açan bu hastalığın etyopatogenezinin araştırılması, hastalığa neden olan genetik faktörlerin ve diğer risk faktörlerinin belirlenmesi, böylece erken tanı ve tedavisi giderek önem kazanmaktadır.

Osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kıkırdak matriks parçalanmasından sorumlu enzimler olarak bilinen ADAMTS enzimleri, vücudumuzda birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarda kritik görevler üstlenen bir proteinaz ailesidir. Birçok hastalığın patolojisindeki rolü sebebiyle A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif (ADAMTS) proteinazlarına gösterilen ilgi her geçen gün artmaktadır. ADAMTS proteinazlara son zamanlarda artan ilginin sebeplerinden biri de osteoartrit gibi hastalıkların tedavisinde ilaç geliştirme çalışmalarında aday genler olmaları ve kanserde tümör oluşumunu engelleme potansiyelleridir.

Bu çalışmamızda, son yıllarda artrit patogenezindeki etkisi araştırılan ADAMTS proteinaz ailesinin bir üyesi olan ADAMTS5 enzimi esas alınmış olup; Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine gelen diz OA 'li hastalarda fonksiyonel durum, klinik ve radyolojik bulgular ile diz eklemleri sinoviyal sıvısındaki ADAMTS5 enzim seviyesi arasındaki ilişki değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ

Diz eklemi aslında fleksiyon ve ekstansiyon yapabilen menteşe tipi (ginglymus) bir sinovial eklemdir. Ancak diz ekleminde bu hareketlerin yanı sıra çok az da olsa kayma, yuvarlanma ve bir vertikal eksen etrafında rotasyon da yapılır.

Diz ekleminin eklem yüzeyleri geniş yüzeyli, komplike ve birbiri ile uyumsuz olmaları ile karakterizedir. Diz eklemine oluşturan tibia hemen hemen vertikal iken, femur aşağı ve içe doğru meyilli seyrederek. Diz eklemi femur ve tibia kondilleri arasındaki medial tibiofemoral ve lateral tibiofemoral eklemler ile patella ve femur arasındaki patellofemoral eklem olmak üzere üç eklem birleşiminden oluşur (1).

2.1.1. Diz Eklemine Kapsülü

Diz eklemine kapsülü incedir ve bazı bölgelerinde de, kas kırımlarının geçtiği delikler bulunur. Eklem kapsülünün dış katmanı olan membrana fibrosa proksimalde ve arka tarafta femura, kondillerin eklem kenarlarının ve fossa interkondillaris'in hemen yukarısında yapışır. Eklem boşluğunda bulunan m. popliteus'un tendonu condylus lateralis bölgesinde membrana fibrosa'yı delerek dışarı çıkar. Bu nedenle fibröz kapsül bu bölgede eksiktir. Membrana fibrosa aşağıda, m. popliteus 'un tendonunun kemiği çaprazladığı yer hariç olmak üzere, tibianın eklem kenarına yapışır. Patella ve ligamentum patella önde kapsül görevi görür (1).

2.1.2. Diz Eklemine Ligamentleri

2.1.2.1. Eklemine ekstrakapsüler ligamentleri (dış bağları)

Diz eklemine beş adet ekstra kapsüler ligamenti bulunur. Bunlar ligamentum patella, ligamentum kollaterale fibulare, ligamentum kollaterale tibiale, ligamentum popliteum oblikum ve ligamentum popliteum arkuatumdur.

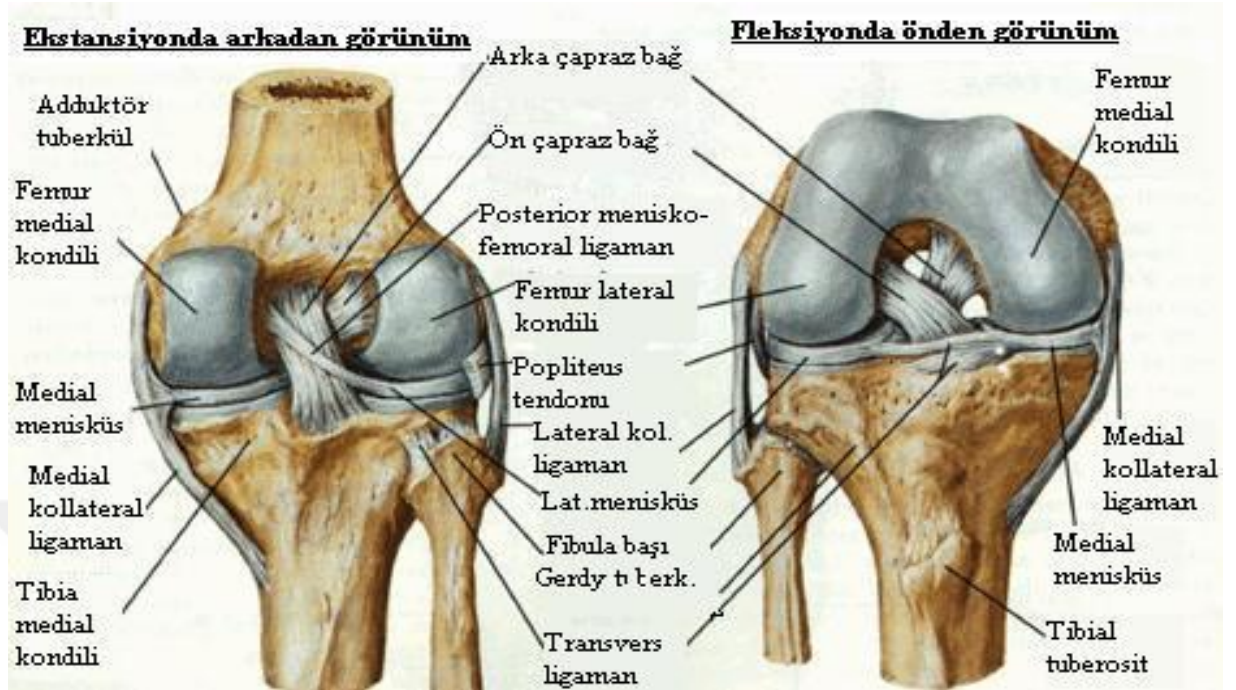
Ligamentum patella (patellar ligaman); m. quadrisepts femoris'in orta bölümünün tendonunun patelladan tuberositas tibiaya kadar olan devamıdır. Bu ligaman ile membrana synovialis arasında corpus adiposum infrapatellare denilen yağ dokusu vardır. Eklem stabilitesindeki rolü çok önemlidir.

Ligamentum kollaterale tibiale (medial kollateral ligaman); femurun medial epikondili ile tibia'nın medial kondili arasında uzanır (Şekil 2.1). Medial menisküs ile bağlantısı klinik açıdan önemlidir. Diz eklemünde, özellikle dış taraftan gelen direkt travmalar sonucunda aşırı gerilmeye bağlı olarak en sık zedelenen bağ ligamentum kollaterale tibiale'dir.

Ligamentum kollaterale fibulare (lateral kollateral ligaman); yuvarlak bir şerit halinde sağlam bir bağdır. Femurun lateral epikondili ile kaput fibula arasında uzanır (Şekil 2.1). Lateral kollateral ligaman, tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabilizeyi sağlayan en önemli yapıdır. Lateral menisküs ile direkt bağlantısı bulunmaz (2).

Ligamentum popliteum oblikum; m.semimembranosus'un tendonunun devamı olup, tibia'nın lateral kondili ile linea interkondilaris ve femurun lateral epikondili arasında uzanır.

Ligamentum popliteum arkuatum; Y harfi şeklinde olan bu bağ kaput fibula, tibia'nın area interkondilaris posterioru ve femurun epikondilis lateralis'i arasında uzanır. Fibröz kapsülü arkadan destekler (3).



Şekil 2.1: Diz eklemindeki bağların önden ve arkadan görünümü

2.1.2.2. Eklem intrakapsüler ligamentleri (iç bağları)

Diz ekleminin en önemli intrakapsüler ligamentleri ligamentum krusiyatum anterior ve ligamentum krusiyatum posteriordur. Eklem içinde bulunan diğer bağlar ise şunlardır:

Anterior ve posterior meniskofemoral ligament, koronar ligament, ligamentum transversum genus, popliteus tendonu, tibiomeniskal ligament (Şekil 2.1).

Ligamentum krusiyatum anterior (ön çapraz bağ); tibianın area interkondilaris anterioru ile femurun lateral kondili arasında uzanır (Şekil 2.1). Primer fonksiyonu femurun tibianın üzerinde öne deplasmanını engellemektir.

Ligamentum krusiyatum posterior (arka çapraz bağ); medial femoral kondilin iç yüzünden başlayıp, tibia intraartiküler üst yüzeyin arkasına yapışır (Şekil 2.1). Primer fonksiyonu tibianın arkaya deplasmanını engellemektir. Diz eklemi hiperekstansiyondan korunur.

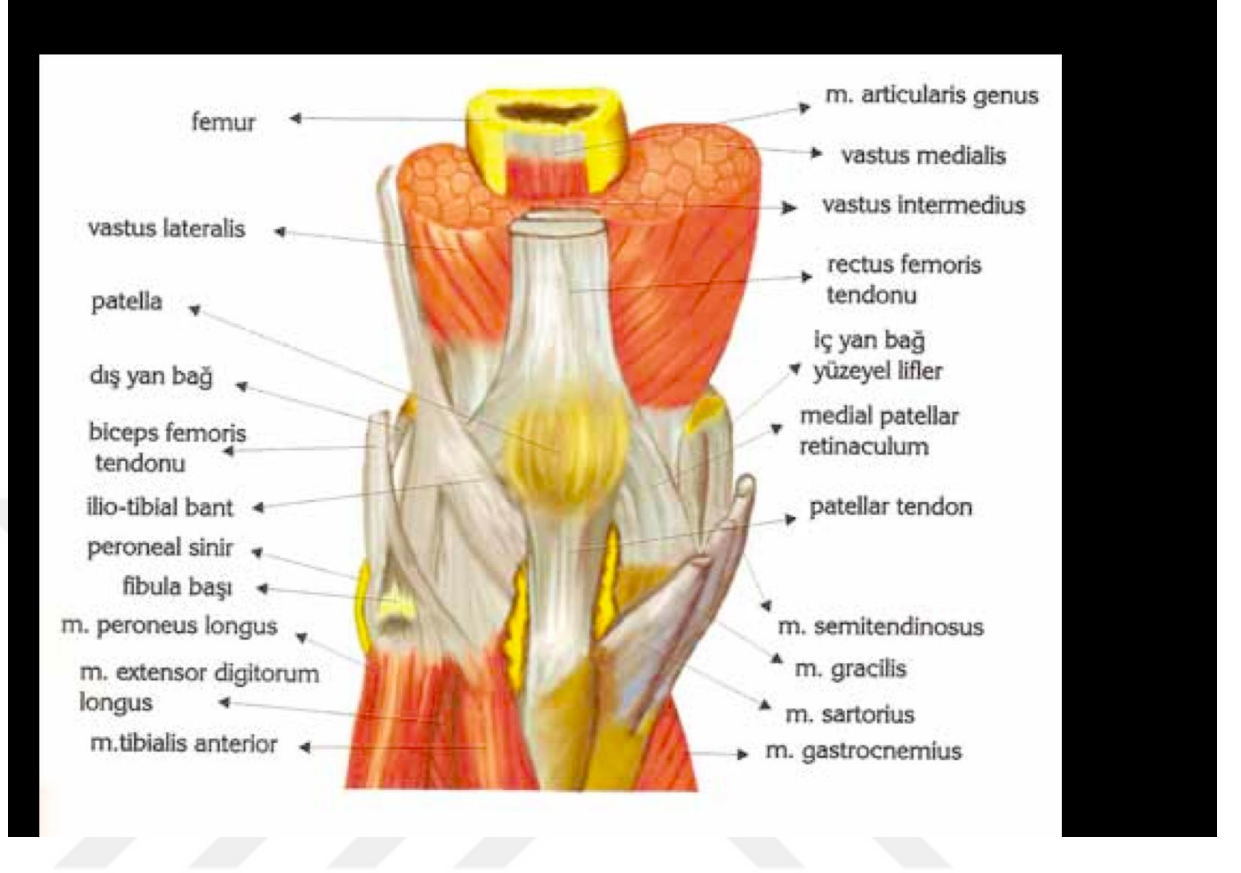
2.1.3. Kaslar ve Diz Kinematiki

Diz eklemine destekleyen ve fonksiyonunu etkileyen eklem dışı yapılar; sinovya, kapsül, kollateral ligamentler ve eklem boyunca uzanan muskulotendinöz ünitelerdir. Muskulotendinöz üniteler; kuadriseps mekanizması, gastroknemius, medial ve lateral hamstring grupları, popliteus ve iliotibial banttır (Şekil 2.2).

Kuadriseps mekanizmasının dört komponenti, patellaya yapışan üç tabakalı kuadriseps mekanizmasını oluşturur. Rektus femorisin tendonu, patellanın hemen üzerinde düzleşir ve anterior tabakayı oluşturarak proksimal kutbun anterior kenarına yapışır. Vastus intermediusun tendonu, aşağı doğru devam ederek kuadriseps tendonunun en derin tabakasını oluşturarak proksimal kutbun posterioruna yapışır. Vastus medialis ve vastus lateralis birleşerek orta tabakayı oluşturur. Medial retinakulum lifleri vastus medialisin aponörozu tarafından oluşturulur ve direk patellanın yanına yapışarak patellanın fleksiyon sırasında lateral deplasmanını önlemeye yardım eder. Patellar tendon, patellanın apeksinden veya distal kutbundan başlar ve distalde tuberositas tibiaya yapışır.

Gastroknemius baldırın en kuvvetli kasıdır ve dizin posterioru boyunca uzanarak femur medial ve lateral kondillerinin posterior yüzüne yapışır.

Pes anserinus; sartorius, gracilis ve semitendinosus kaslarının tibianın medial yüzüne birleşik olarak yapışmasını ifade etmek için kullanılan terimdir. Dizin birincil fleksörü olan bu kaslar ikincil olarak tibiaya iç rotasyon sağlarlar ve dizin valgus ve rotasyonel streslerden korunmasına yardım ederler. Dizin lateral tarafında biceps femoris, fibula başı, tibia laterali, posterolateral kapsüler yapılar yapışır. Bu kas dizin kuvvetli fleksörüdür ve aynı zamanda tibiaya dış rotasyon sağlar. Diz fleksiyonu sırasında biceps femoris tibianın öne dislokasyonunu önleyerek stabilite sağlar. Diz posterolateral köşesindeki arkuat ligament kompleksine katılarak varus ve rotasyonel stabilite sağlar. İliotibial bandın posterior üçte birlik kısmı proksimalde femur lateral epikondiline, distalde ise lateral tibial tüberküle (Gerdy tüberküli) yapışır. Bu yapı vastus lateralis ve posteriorda biceps ile bitişik ilave ligament oluşturur. Fleksiyon sırasında iliotibial bant, popliteus tendonu ve fibular kollateral ligament birbirini çaprazlar. İliotibial bant ve biceps tendonu ise ekstansiyonda birbirine paralel durumda olur. Bütün bu yapılar lateral stabiliteye katkıda bulunur.



Şekil 2.2: Diz bölgesindeki kaslar ve bağlar

Popliteus kasının üç başlangıcı vardır. En güçlü olanı femur lateral kondilinden gelendir. Diğeri ise fibuladan gelen popliteofibular ligament ve lateral menisküs arka boynuzundan gelen orjindir. Femoral ve fibular orjinleri oblik Y şeklindeki ligamentin kollarını oluşturur. Kollar, kapsül ve meniskal orjin yardımıyla birleşir. Arkuat ligament ayrı bir ligament değildir. Popliteus orjin liflerinin yoğunlaşması ile oluşur. Basmajian ve Lovejoy'un elektromiyografik çalışmalarında popliteus kasının, fleksiyonun ilk evresinde tibianın medial rotatoru olduğunu ve aynı zamanda menisküsün fleksiyon esnasında geri çekilmesinde etkili olduğunu buldular. Ayrıca femura tibia üzerinde rotasyonel stabilite sağlar ve femurun tibia üzerinde öne disloke olmaması için arka çapraz bağa yardım eder.

Semimembranosus kası özellikle dizin posterior ve posteromedial taraflarına önemli stabilizatör yapı olarak görev yapar. Bu kasın beş distal uzantısı mevcuttur. Bunlardan birincisi semimebranosusun tibia posteromedialindeki yapışma yerinden

oblik olarak geçen ve lateralde yukarı doğru gastroknemiusun lateral başına uzanan oblik popliteal ligamenttir. Bu ligament dizin posteriorunda önemli stabilizatör olarak rol oynar. Semimembranosus kontraksiyon ile bu ligamentin gerilmesine yardım eder. Oblik popliteal ligament mediale ve öne çekilirse dizin posterior kapsülünü gerginleştirir. Bu manevra posteromedial köşe cerrahi tamiri sırasında kapsülü gerdirmek için kullanılabilir. İkinci tendinöz bağlantı yeri posterior kapsül ve medial meniküs arka boynuzudur. Bu tendinöz yapı posterior kapsülün gerilmesine yardım eder ve diz fleksiyonu sırasında medial menisküsün posteriora doğru çeker. Anterior veya derin başı mediale doğru devam ederek eklem çizgisinin hemen altında yüzeysel tibial kollateral ligamentin altına yapışır. Semimebranosusun direkt başı eklem çizgisinin hemen altında tibia medial kondilin posteriorundaki tüberküle yapışır. Semimembranosus tendonunun distal kısmı distale doğru devam ederek popliteus üzerinde fibröz genişleme yapar ve tibia medial periostu ile birleşir. Semimembranosus kas kontraksiyonu ile posterior kapsül ve posteromedial yapıların gerilmesini sağlayarak önemli derecede stabilite meydana getirir. Fonksiyonel olarak semimembranosus diz fleksörü ve tibia iç rotatoru olarak görev yapar.

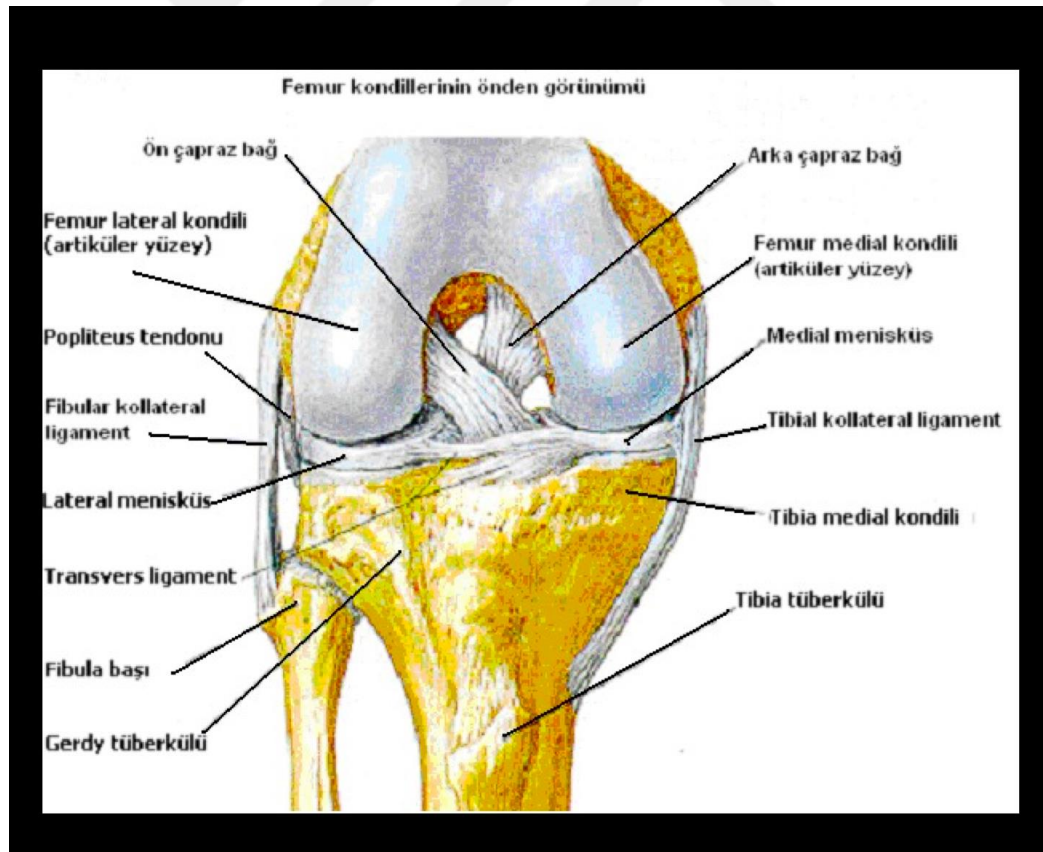
Medial ekstansör genişleme veya medial retinakulum, vastus medialis aponörosunun distal genişlemesidir. Patellanın medial kenarı ve patellar tendon boyunca yapışır ve distalde tibiaya yapışır. Patellanın, patellofemoral olukta mediale hareketini destekler. Anteromedial kapsüler ligamenti kaplar ve içine katılır. Vastus medialisin kontraksiyonu, medial kapsüler ligamentin anterior kısmının gerilmesini sağlar.

Lateral ekstansör genişleme veya lateral retinakulum vastus lateralisin iliotibial banda yapışan uzantısıdır. İliotibial bandın diz ekstansiyonu sırasında gerilmesine yardım eder ve iliotibial bant öne hareket eder. Medial ve lateral retinakular yapılar arasındaki dengesizlik patellar subluksasyon veya dislokasyona neden olabilir (4).

2.1.4. Kemik Yapılar

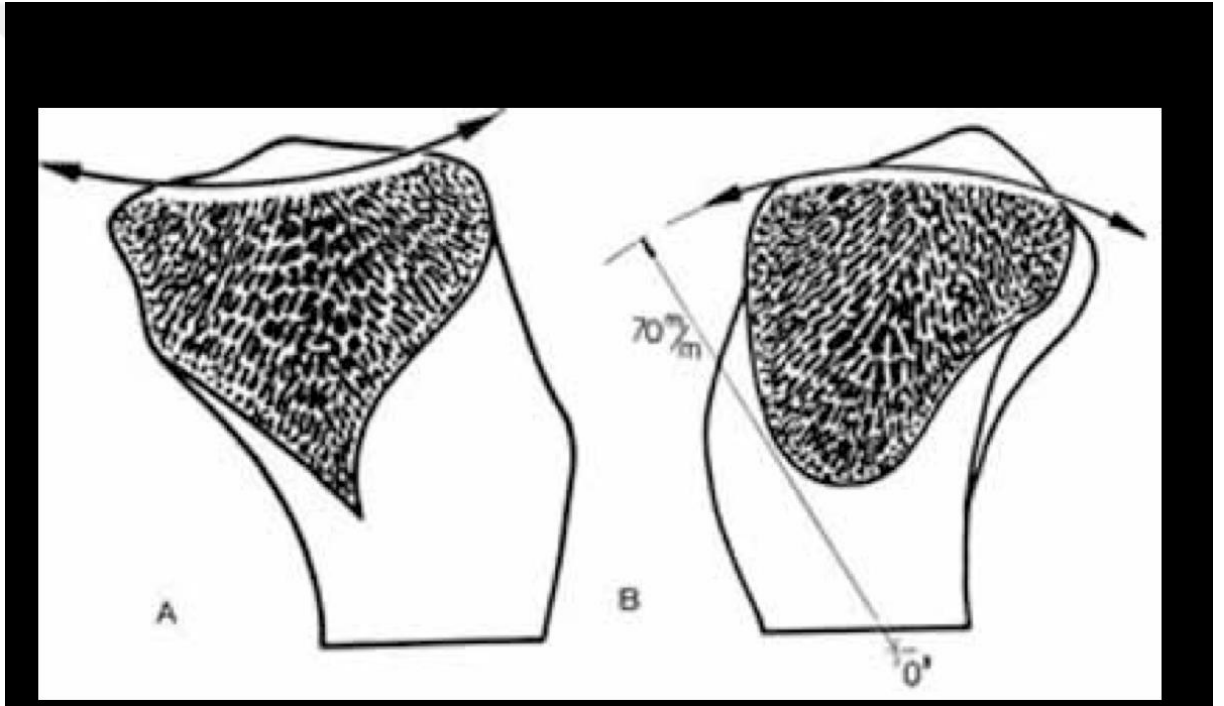
Diz ekleminin kemik yapıları üç ana parçadan oluşur. Bunlar patella, distal femoral kondiller ve proksimal tibial platolar veya kondillerdir. Diz bir menteşe eklem olarak değerlendirilse de, fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerine ilave olarak

diz hareketlerinin rotasyonel hareketlerinin de olmasından dolayı, aslında diz eklemi bir menteşeden daha karmaşıktır. Femoral kondiller, eksantrik olarak eğri iki yuvarlak çıkıntıdır. Önde kondiller, biraz daha düzleşmiştir. Bu özellik kondillere, temas ve yük aktarımı için daha geniş bir yüzey alanı sağlamaktadır. Kondillerin femur diafizine göre öne doğru yaptıkları çıkıntı çok azdır, daha çok arkaya doğru çıkıntı yaparlar. Ön yüzde kondillerin arasında bulunan oluk “patellofemoral oluk” ya da “troklea” olarak adlandırılır. Arka yüzde ise kondiller birbirlerinden “interkondiler çentik” ile ayrılırlar. Medial femoral kondilin eklem yüzeyi lateral femoral kondilin eklem yüzeyinden daha uzun olmasına karşın, lateral femoral kondil daha geniş bir yüzeye sahiptir. Lateral kondilin uzun eksenini sagittal plan boyunca uzanırken, medial femoral kondil ise sagittal plan ile 22 derecelik bir açı yapar.



Şekil 2.3: Femur kondillerinin önden görünümü

Tibianın genişlemiş proksimal ucu iki adet düz yüzey oluşturur. Bu yüzeyler femur kondilleriyle eklem yaparlar ve “tibial kondiller” veya “tibial platolar” olarak isimlendirilirler. Tibia platoları orta hatta medial ve lateral interkondiler tüberküllere sahip olan “interkondiler çentik” tarafından lateral ve medial tibial plato olarak ikiye ayrılırlar. İnterkondiler çentiğın önünde ve arkasında çapraz bağlar ve menisküsler için bağlantı noktası görevi gören alanlar mevcuttur. Lateral tibial platonun arka dudağı, dizin fleksiyonu sırasında lateral menisküsün arkaya kaymasını sağlayacak şekilde yuvarlak olarak biçimlenmiştir.



Şekil 2.4: A. Medial plato konkav bir yapıdır.

B. Lateral plato ise konveks bir yapıya sahiptir.

Dizin eklem yüzeyleri birbirleriyle uyumlu değildir. Medial tarafta femur, tibia ile bir tekerlek gibi, düz bir yüzeyde buluşur; oysa ki lateral tarafta bu yüzey kubbe şeklindedir (Şekil 2.4). Bu nedenle dizin stabilitesi, uyum içinde çalışan bağlar ve diğer yumuşak dokular olmadan sağlanamaz.

Patella, üçgenimsi bir sesamoid kemiktir. Patella'nın proksimal kutbu distal kutbundan daha geniştir. Bu kemiğin eklem yüzeyi vertikal şekilde uzanan bir sırt ile

ikiye ayrılır. Medial eklem yüzü daha küçük, lateral eklem yüzü ise daha büyüktür. Diz ekstansiyonda iken patella, femoral oluğun üst eklem sınırı üzerinden kayar. Ekstansiyonda lateral patellar yüzeyin distal kısmı, lateral femoral kondil ile eklemleşir, fakat medial patellar yüz çok az miktarda medial femoral kondil ile eklemleşebilir. Patellanın medial eklem yüzünün medial femoral kondille eklemleşmesi ancak dizin tam fleksiyona gelmesi ile gerçekleşir. 45° fleksiyonda temas, eklem yüzlerinin orta noktasına doğru yukarı hareket eder. Tam fleksiyonda her iki eklem yüzünün proksimal kısımları femur ile temas halindedir. Fleksiyon ve ekstansiyonda patella, femoral kondillere göre 7-8 cm. kadar hareket eder. Tam fleksiyonda, medial eklem yüzüne daha fazla basınç uygulanır.

Dizdeki kemik yapıları ve aralarındaki ilişkiyi etkileyen travmalar eklem düzeninin bozulmasına neden olur. Bu yapıların restore edilmesi diz fonksiyonlarının restorasyonu için gereklidir (4).

2.1.5. Menisküsler

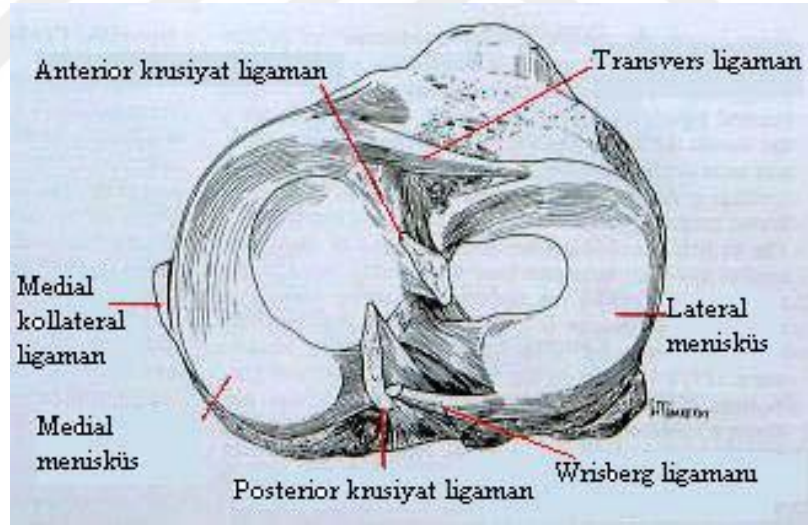
Menisküsler medial ve lateral menisküs olmak üzere iki adettir. Menisküslerin birçok fonksiyonu vardır. Eklem sıvısının dağıtılması, beslenme, şok emilimi, eklem derinleştirilmesi, eklem stabilizasyonunun sağlanması, eklem kıkırdığına aktarılan yükün azaltılması ve yük taşıma bunlardan bazılarıdır.

Menisküsler, yarımay şeklidir ve içinde oldukları tibial platonun 1/2'si ile 2/3'ünü doldururlar. Büyük bir elastisite potansiyelleri ve kompresyona karşı durabilme yetenekleri vardır. Bunları sağlayan ise yoğun ve sıkı şekilde bir araya gelmiş kollajen lifleridir. Bu lifler çevresel, radial ve delici lifler olmak üzere üç tip dizilim gösterirler (5). Tibia ve femurun, menisküsleri komprese etmesi, menisküslerin kemiklerin arasından dışarı doğru çıkmalarını sağlayan bir kuvvet üretir. Menisküslerin uyguladığı karşı kuvvet ise bu kompresyon kuvvetine karşı koyar ve dışarı doğru savrulmalarını önler. Menisküslerin periferik kenarları konveks, sabit ve eklem kapsülünün iç yüzeyine tutunmuş haldedir. Bu durumu, popliteus tendonu lateralde araya girerek bozar. Menisküslerin iç kenarları ise konkav ve incedir.

Medial menisküs, lateral menisküsten daha geniş çaplıdır ve C şeklindedir. Arka boynuzu ön boynuzdan daha geniştir. Ön boynuz, interkondiler çentik ve ön

çapraz bağın önünde tibiaya sıkı bir şekilde tutunmuştur. Yükün çoğu menisküsün arka bölümü tarafından taşınır. Arka boynuz ise, interkondiler çentike, arkasındaki arka çapraz bağın bağlantılarının hemen önünde tutunur. Bütün periferik kısmı medial kapsül ve koroner bağ aracılığıyla tibianın üst kısmına sıkıca bağlanır.

Lateral menisküs, daha yuvarlaktır. Kendisine karşılık gelen tibial plato eklem yüzeyinin 2/3'ünün üzerini örter. Ön boynuzu, interkondiler çentiğin hemen önünde tibia medialine; arka boynuz ise, interkondiler çentiğin arka kenarının içine doğru ve medial menisküs arka bağlantılarının önünde tutunur. Arka boynuz aynı zamanda, Wrisberg ve Humphry bağları ve popliteus kasını örten fasya aracılığı ile femura da tutunur. İç bölümü, medial menisküste olduğu gibi ince, konkav ve serbesttir. Popliteus kasının tendonu, lateral menisküsün posterolateral kenarını eklem kapsülünden ayırır. Ayrıca popliteus, menisküsün dış sınırında oblik bir oluk meydana getirir.



Şekil 2.5: İç ve dış menisküsün temel yapıları ve bağlar ile ilişkisi

Brantigan ve Voshell'in yaptıkları tanımlama lateral menisküsün medial menisküsten neden daha az sıklıkta yaralandığını ortaya koyar (6). Lateral menisküs, çap olarak daha küçüktür ve periferde daha kalındır. Ayrıca gövdesi daha geniş ve daha mobildir. Çapraz bağlarla ve femoral kondille bağlantıları vardır. Medial menisküsün çapı büyüktür, periferde daha incedir ve çapraz bağlara bağlanmaz.

Kapsüler bağılara da daha gevşek bağlanır. Yapılan çalışmalar, menisküslerin beslenmesinin ağırlıklı olarak medial ve lateral genikülat arterlerden olduğunu ortaya koymuştur. Bu arterlerden çıkan dallar sinovyal ve kapsüler dokuda perimeniskal bir kapiller ağ oluştururlar. Bu durum menisküs yırtıklarının iyileşme potansiyellerini ortaya koymaktadır. Perimeniskal kapiller ağ, menisküs periferinin % 10-25 'inin beslenmesini sağlamaktadır (7). Buna göre menisküs yırtıkları bulundukları bölgeye göre üçe ayrılarak incelenir.

1. Kırmızı bölge (tamamen damarlı),
2. Kırmızı-beyaz (damarlı bölge sınırında),
3. Beyaz (damarsız bölgede). Bu sınıflama, menisküs yırtıklarının tamir sonrası iyileşme potansiyellerini anlamamıza olanak sağlar (8).

2.1.6. Diz Etrafındaki Bursalar

Tendonların çoğu kemiklere paralel seyretmesi ve diz hareketleri esnasında ekleme basınç uygulaması nedeniyle, diz eklemi etrafındaki kemik ve tendonlar arasında çok sayıda bursa bulunur (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Diz etrafındaki bursalar

BURSALAR	YERLEŞİMLERİ	DEĞERLENDİRMELER
B. suprapatellaris	Femur ve m. quadriceps femoris 'in tendonu arasında	M. articularis genus tarafından yerinde tutulur; diz eklemının sinovyal boşluğu ile bağlantılıdır.
B. poplitea	Popliteus tendonu ve tibia 'nın lateral kondili arasında	Menisküs lateralis 'in alt tarafında diz eklemının sinovyal boşluğuna açılır.
B. anserina	M. sartorius, m. semitendinosus ve m. gracilis 'in tendonlarını tibia 'dan ve lig. collaterale tibiale 'den ayırır.	Bu kasların tendonlarının tibia 'ya tutunduğı yer bir kaz ayağına benzer; pes anserinus
B. subtendinea musculi gastrocnemii	M. gastrocnemius 'un medial başının tendonunun proksimal tutunma yerinin derininde yer alır.	Bu bursa diz eklemının sinovyal boşluğunun bir uzantısıdır.
B. musculi semimembranosi	M. gastrocnemius 'un medial başı ile m. semimembranosus 'un tendonu arasında	M. semimembranosus 'un distal tutunma yeri ile ilişkilidir.
B. subcutanea prepatellaris	Deri ve patella 'nın ön yüzü arasında	Bacak hareketleri esnasında derinin patella üzerinde serbestçe hareket etmesini sağlar.
B. subcutanea infrapatellaris	Deri ve tuberositas tibia arasında	Diz üstünde otururken dizin basınca dayanmasına yardım eder.
B. infrapatellaris profunda	Lig. patella ve tibia 'nın ön yüzü arasında	İnfrapatellar yağ kitlesi aracılığıyla diz ekleminden ayrılmıştır.

Derinin, diz hareketleri esnasında serbestçe hareket edebilmesi için subkutanöz bursalar (bursa subcutanea prepatellaris ve infrapatellaris) da eklem ön yüzünde bulunur. Dört bursa diz eklemine sinoviyal boşluğu ile bağlantılıdır: bursa suprapatellaris, bursa popliteus, bursa anserinus ve bursa gastrocnemius (1).

2.1.7. Sinoviyal Zar ve Sinoviyal Sıvı

Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan kemiğin eklem içi kısmında bulunan ancak eklem kıkırdağını örtmeyen damardan zengin bir bağ dokudur. Bol miktarda lenfatik damar ve sinir lifleri içerir (9). Rejenerasyon kapasitesi yüksektir. Subsinovyal tabakadaki yoğun damar ağı sinovyal kaviteye kan elemanlarının taşınması ve sinovyal sıvı oluşumundan sorumludur. Sinovyal tabakada bulunan sinoviyositler sinovyal sıvının şekillenmesi ve lubrikasyon mekanizmasında önemli bir rol oynayan hiyaluronanın sentez ve salınımından sorumludur. Vücutta en geniş ve karışık yapıli sinovyal zar diz eklemindedir.

Sinovyal sıvı plazmanın sinovyal dokuyu geçerek sinovyal aralığa gelen filtratıdır. Diz eklemine bile 2-4 mm'i geçmemektedir. Parlak saman sarısı renginde, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite hiyaluronik asit içeriğine bağlıdır. HA'nın sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık 2-4 mg/ml'dir. Total protein miktarı 1,8 g/dl olan sinovyal sıvıda elektrolit içeriği plazmaya benzer (10).

2.1.8. Eklem Kıkırdağı

2.1.8.1. Eklem kıkırdağı histolojisi

Bağ doku yapısında olan kıkırdak kemiğe sıkıca yapışıktır ve kalınlığı eklem yerine göre 1-6 mm arasında değişir. Eklem yüzlerinin birbiri üzerinde hareketinden sorumludur. Makroskopik olarak parlak mavi olan kıkırdak yaş ilerledikçe sarı ve mat bir görünüm alır. Görevi yük taşımak ve temas yüzeyi sağlamaktır. Eklem kıkırdağı sinir, damar ve lenfatik dokular içermez. Erişkinlerde çift difüzyon sistemi ile beslenir. Sinovyal dokunun dış kısmı daha kanlı olduğundan, önce sinovyal dokudan sinovyal sıvıya difüzyon olur. Oradan da kıkırdaktaki membrandan 6-8 nm'lik porlardan geçilerek kondrositlere ulaşılacak şekilde ikinci

bir difüzyon olur. Ayrıca aktif transport ve aralıklı yüklenmenin yaptığı pompalama da beslenmede önemli yer tutar.

Eklem kıkırdağı histolojik olarak, ekstrasellüler matriks ve matriks içinde değişik durumdaki kıkırdak hücrelerinden meydana gelir. Kondrositler kıkırdak hacminin %1'ini oluşturur. Kıkırdağın kalan büyük bir bölümünü hücre dışı matriks oluşturmaktadır (11). Olgun kondrositler Tip II kollajen, proteoglikan ve spesifik non-kollajenöz proteinleri sentezler. Uygun tip ve miktarda makromoleküllerin sentezinden sonra bunları bir çatı içerisinde toparlayıp organize ederler. Kondrositler yaşam boyunca matriks makromoleküllerini yıkar ve yeniden sentezler. Yapım ve yıkım arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak katabolik ve anabolik etkili sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1, matriks makromoleküllerini yıkan metalloproteinazları indükler ve sentezi aksatır. IGF-1 ve IGF- β , matriks sentezini ve hücre proliferasyonunu tetikler ve katabolik etkilere karşı koyar. Deneysel çalışmalar eklem immobilizasyonunun veya yüklenmedeki azalmaların kıkırdaktaki proteoglikan konsantrasyonunu ve agregasyonunu azalttığını, yıkımın yapımı aştığını göstermektedir (12).

Eklem kıkırdağının yüzeyel tabakasındaki kollajen matriksin yıkılması ve yeniden şekillenme eklem kıkırdagındaki dejenerasyonun en erken fark edilen bulgusudur.

Kıkırdak matriksi su ve makromoleküllerden (kollajen, proteoglikan, non-kollajenöz proteinler, glikoprotein gibi) meydana gelir. Kıkırdağın yaklaşık %80 'i sudur. Bunlardan başka matrikste nonkollajenöz asidik glikoproteinler, lipitler ve kalsiyum tuzları bulunur. Eklem yüklenmesi ile bu su sinovyal sıvıya geçer, yükün kalkmasıyla geri döner. Fizyolojik şartlarda eklem kıkırdağı normal kalınlığının %40 'ına ininceye kadar sıkıştırılabilir (9).

Kıkırdaktaki kollajenin %90-95 'i Tip II 'dir ve kıkırdağın tensil gücünü ve sertliğini sağlayan çapraz bantlı fibrilleri oluşturan esas komponenttir. Tip IX ve Tip XI, kollajen ağın şekillenmesine ve stabilizasyonuna katkıda bulunur. Tip VI, kondrositlerin matrikse tutunmalarını sağlar. Tip X kollajen sadece kalsifiye tabakada bulunur ve muhtemelen mineralizasyonu sağlar. Kollajen liflerin arasını proteoglikanlar doldurur. Proteoglikan bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır.

Glikozaminoglikanlar anyonik olduklarından proteoglikan molekülü etrafında kuvvetli bir

elektronegatif alan oluştururlar. Proteoglikanlar kıkırdaktaki sıvı akımına karşı direnç gösterirler. Bu nedenle hidrolik permeabilite yani kıkırdağın esnekliği dokunun su ve proteoglikan içeriğine bağlıdır. Matriks proteoglikan kütlesinin %90 'ını agregan molekülleri oluşturur. Agreganlar hiyaluronik asit ve bağlantı proteinleri ile bağlanarak makromolekül

agregatlarını oluştururlar. Bunlar proteoglikanları matriks içinde tutmaya ve dokunun deformasyonu sırasında yer değiştirmelerini önlemeye yarar.

Osteoartritte, başlangıçta kıkırdakta meydana gelen değişiklikler proteoglikan ve tip II kollajenin yıkımıdır. Kıkırdak dejenerasyonunda IL-1 gibi sitokinlerin ve metalloproteazların, osteofitlerin gelişiminde ise yerel büyüme faktörlerinin önemli olduğu gösterilmiştir. Proteoglikanların kaybına bağlı olarak kıkırdak yumuşar, direnci azalır. Kollajen doku yıkıldığı için düzensizleşir ve vertikal yönde yırtılır (fibrilasyon). Kıkırdağın incelendiği yerde altta bulunan kemik açığa çıkar ve periferde osteofit gelişimi görülür. Subkondral kemik basınç karşısında kalınlaşarak fildişi görünümü alır. Basınç nekrozları ve mikrofraktürler oluşabilir. Açığa çıkan yıkım ürünleri nedeniyle nonspesifik hafif seyirli sinovit gelişebilir. Bütün bunların sonucu olarak eklemde ağrı, tutukluk, hareket açıklığında kısıtlanma ve deformite meydana gelebilir (13).

2.1.8.2. Eklem kıkırdağının rolü

Kıkırdak tekrarlayıcı sürtünme ve deformasyona dirençli bir yapıya sahiptir. Fizyolojik şartlarda orjinal ağırlığının %20 'sine kadar komprese olabilir. Tekrarlayan basınç altında elastikiyeti devam ederken, devamlı kompresyonda genişleyici güç azalır ve iyileşme süresi uzar. Eklem kıkırdağının amacı yük taşımının yanı sıra temas yüzeyi de oluşturmaktır. Gerilme sırasında kıkırdağın materyal hacmi değişmektedir. Hem akım bağımlı hem de akım bağımsız viskoelastik mekanizma kıkırdağın gerilimine karşı cevabına katkıda bulunur. Kıkırdak oldukça yavaş bir şekilde gerildiğinden, her iki viskoelastik mekanizma bloke edilir. Kıkırdağın yüzeyel tabakası diğer tabakalardan daha serttir. Çünkü kollajen fibrilleri yüksek oranlarda bulunur. Gerilme sonrası sertlik, fibrilasyonun

kısmen uzaması ile azaltılır. Normal ve hafif fibrile insan kıkırdağında gerilme modülasyonu, kollajen içeriği ve kollajenin proteoglikanlar içerisinde dağılımı ile ilişkilidir. Makaslama güçlerine karşı koymada, özellikle yüzeysel tabakadaki kollajen liflerinin dağılımı ve çapraz bağlantıları çok önemlidir. Çünkü bu tabaka fazla basınca dirençli ve sertlik özelliklerine sahiptir.

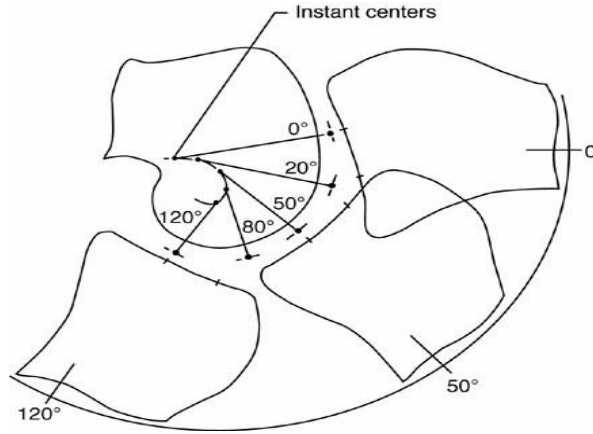
2.2. DİZ EKLEMİNİN BİYOMEKANİĞİ

Diz eklemi daha öncede bahsettiğimiz gibi menteşe tipi bir eklemdir. Fakat, eklem hareketleri sadece menteşe tipi bir eklem davranışlarıyla açıklanamaz. Çünkü, diz eklemine hareketleri üç düzlemde birden gerçekleşmektedir. Bu nedenle diz eklemi aynı zamanda trokoid (pivot) eklem özelliklerine de sahiptir. Koronal planda “abduksiyon-adduksiyon” ve sagittal planda “fleksiyon-ekstansiyon” hareketlerini yapar (14).



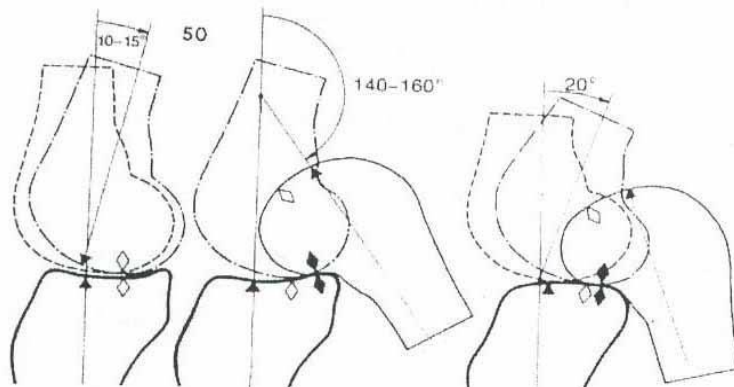
Şekil 2.6: Diz eklemine 3 plandaki hareketleri

Dizin sagittal plandaki hareketi sürekli değişen anlık rotasyon merkezi hareketine bağlı olarak çok komplekstir (polisentrik rotasyon). Anlık rotasyon merkezi femoral kondilde fleksiyona geldikçe arkaya doğru kayan bir "J" şekli çizer (15).



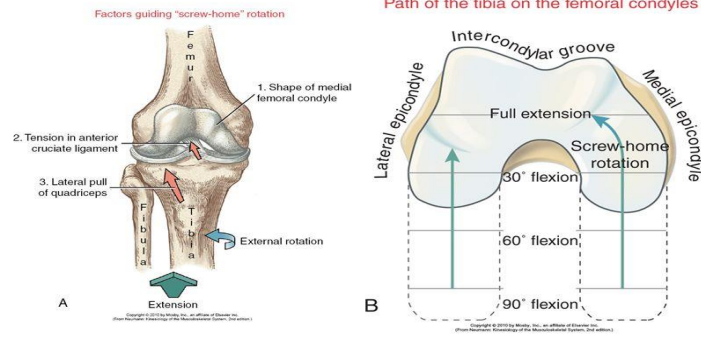
Şekil 2.7: Anlık rotasyon merkezleri ve "J" şekli

Diz eklemindeki fleksiyon-ekstansiyon hareketleri dizde yuvarlanma ve kayma hareketlerine yol açar. Ekstansiyonun son 15 derecesinde femur iç rotasyon yaparken, tibia da dış rotasyon yapar (screw home mekanizması). Diz fleksiyonu sırasında femurun tibia üzerinde arkaya yuvarlanması maksimum diz fleksiyonunu artırır. Sağlam dizin rotasyon merkezi medial femoral kondildir. Patellofemoral eklem ise kayan tip bir eklemdir ve anlık merkez kondillerin üzerinde arka kortekstedir (15).



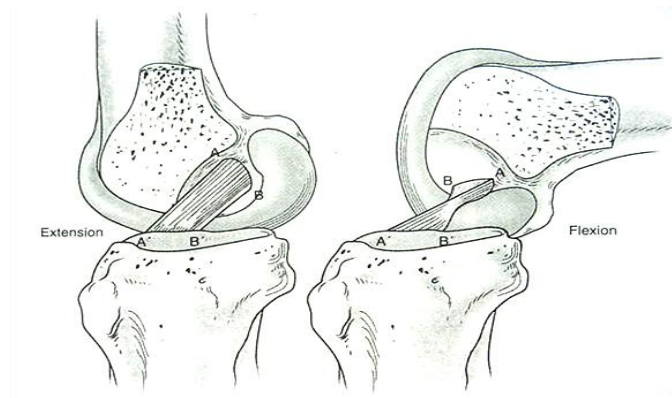
Şekil 2.8: Femoral kayma ve yuvarlanma hareketi

“SCREW-HOME” LOCKING MECHANISM



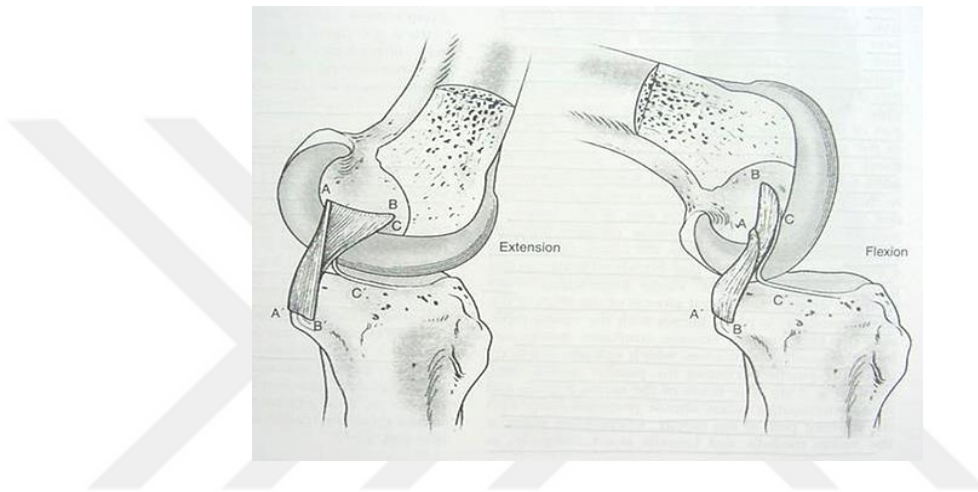
Şekil 2.9: Screw home mekanizması

Ön çapraz bağ (ÖÇB) dizin en önemli stabilizatörüdür. Anteromedial bant fleksiyonda ve kalın posterolateral bant da ekstansiyonda gergindir. Posterolateral bant hiperekstansiyona karşı esas direnci sağlar. Ön çapraz bağdaki gerilim dizin 30°-40° fleksiyon aralığında minimumdur. Ön çapraz bağ aşırı öne translasyona ek olarak tibial rotasyona ve varus-valgus açılanmasına da direnç gösterir.



Şekil 2.10: Ön çapraz bağ

Arka çapraz bağın (AÇB) %95 'ini oluşturan anterolateral kısım diz fleksiyonu ile gergin iken, diz ekstansiyonu ile gevşemektedir. Posteromedial kısım ise diz fleksiyonu ile gevşerken ekstansiyonda gerilir. Arka çapraz bağ arkaya translasyon direncinin %90 'ını oluşturur ve sadece ön çapraz bağ rüptürü sonrasında dizin hiperekstansiyonuna engel olur.



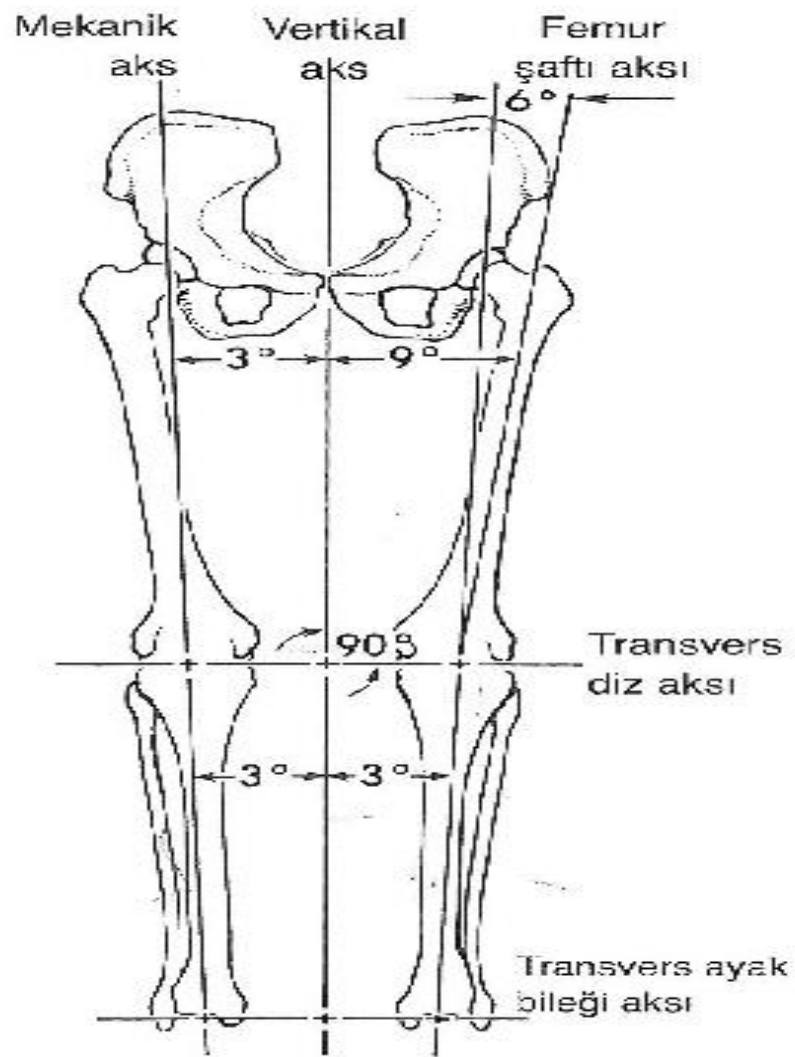
Şekil 2.11: Arka çapraz bağ

Dizin esas medial stabilizatörü medial kollateral ligament (MCL)'tir. Dizin medial tarafı üzerindeki valgus kuvvetinin engellenmesine %78 katkı yapar. MCL kompleksi anormal tibial dış rotasyona direnç gösterir. Ön çapraz bağ eksik bir dizde anterior tibial translasyondaki artışı önler. Posterolateral yapılar esas olarak tibianın arkaya translasyonunu, dış rotasyonunu ve varusunu engeller. Stabilliteye arka çapraz bağ ile birlikte katkı sağlar.

Lateral kollateral ligament (LCL) dizin varus stresinin primer statik önleyicisidir. Aynı zamanda dış rotasyona karşı da direnç sağlar. Tibianın arkaya translasyonunu engeller, tibianın dış rotasyon ve varusunu kısıtlar. Tibiaya dinamik iç rotasyon yaptırır.

Diz eklemi biyomekaniği ile birlikte incelenmesi gereken bir diğer konu da alt ekstremité akslarıdır;

Femur başı merkezinden, diz ekleminin merkezine ya da hemen laterale, oradan da ayak bileği ekleminin ortasına uzanan çizgiye mekanik aks; Ayakta duran kişide, simfisis pubis'in tam ortasından geçen (vücut ağırlık merkezi) ve transvers eksenle 90° lik açı yapan çizgiye vertikal aks; Femurda ve tibiada shaftın ortasından geçen çizgiye de anatomik aks denir.

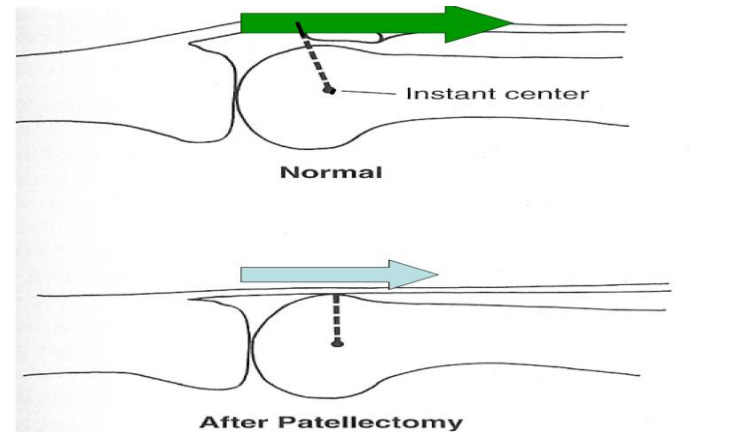


Şekil 2.12: Alt ekstremite aksları

Mekanik aks, vertikal aksa göre 3° valgustadır. Bunun sebebi kalçaların ayak bileklerine göre anatomik olarak daha geniş bir oluşum göstermesidir. Kapandji ve Moreland'a göre femur anatomik aksı, mekanik aksa göre 6° ve vertikal aksa göre 9° valgustadır. Tibianın anatomik aksı, vertikal aksa göre $2-3^\circ$ varustadır.

Tibiofemoral açı, femur anatomik aksı ile tibia anatomik aksı arasındaki açıdır. Femoral eklem açısı, femur kondillerinden geçen teğet çizgiye çekilen dik ile tibia anatomik aksı arasındaki açıdır. Tibia eklem açısı ise tibia platodan geçen teğet çizgiye dik ile tibia anatomik aksı arasındaki açıdır. Yapılan çalışmalarda femoral eklem açısı yaklaşık $3-8^\circ$ valgusta, tibia eklem açısı ise yaklaşık $2-5^\circ$ varusta olduğunu gösterilmiştir.

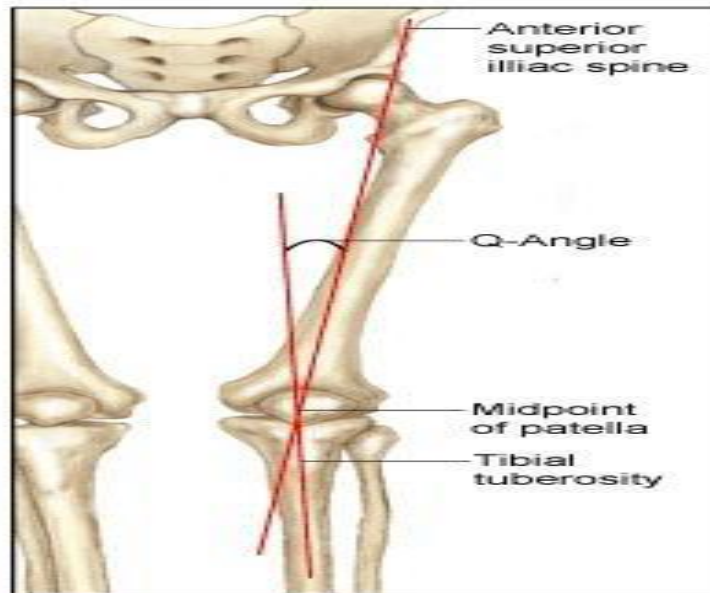
Patellanın görevi, kuadriseps kasının oluşturduğu kuvveti dizin rotasyon merkezinden uzak tutmak suretiyle ekstansör kuvvet kolunu uzatarak döndürme etkisinde bir mekanik avantaj sağlamak ve bu kuvvetin yönünü patellar tendon aracılığıyla değiştirmektir. Bu nedenle patellektomi yapılan dizlerde dizin yerçekimine karşı tam ekstansiyonunda yaklaşık % 15-30 daha fazla ekstansör kuvvete gereksinim vardır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13: Ekstansör kuvvet koluna patellanın etkisi

Patellofemoral eklemin stabilizasyonu, pasif ve aktif olarak sağlanır. Pasif stabiliteyi kemik ve bağlar sağlar. Kemiksel stabiliteyi sağlayan elemanlar trokleanın "V" şeklinde oluşu ve patella arka yüzünün de "V" şeklinde olup buna uyum sağlamasıdır. Patella arka yüzünün ve trokleanın düzleşmesi stabilizasyonu bozar. Bağsal stabilite patellayı iç ve dış femoral epikondile bağlayan iç ve dış patellofemoral ligamentlerle sağlanır. İç patellofemoral ligamentin gevşekliği stabiliteyi bozar. Bağsal stabilite, ayrıca iç ve dış retinakulumun oluşturduğu bir kuşak sistemi ile tamamlanır. Aktif olarak stabilite kuadriseps kası ile sağlanır. Bu kas kasıldığı zaman bileşke gücü etkisi ile patellayı troklea içine bastırır.

Patella, trokleada kuadriseps mekanizmasının olduğu belli bir valgus açısında (Q açısı) tutulur. Q açısı; spina iliaca anterior superior'dan patella ortasına çizilen çizgi ile patella ortasından tuberositas tibia'ya çizilen çizgi arasında kalan açıdır. Kadınlarda ortalama 15,7°; erkeklerde ortalama 13,3° dir. Bu açı nedeniyle kuadriseps kası kasıldığı zaman patellayı dışa doğru kaymaya zorlar (valgus vektörü). Bu vektör, patellayı çıkmaya zorlar ve onun stabilizasyonunu bozar.



Şekil 2.14: Q açısı

Diz fleksiyona geldikçe ve patellofemoral temas başladıkça tibianın iç rotasyonu nedeniyle Q açısı azalacak ama tam sıfırlanmayacağı veya medial tarafa geçmeyeceği için patellar tendonda oluşan gerilme kuvvetinin yine laterale doğru bir bileşeni olacaktır. 30 derece fleksiyonda bu açı üst sınırı ortalama 12 derece (erkeklerde 11, kadında 13) olurken, 90 derece fleksiyonda 10 derecenin altına iner. Fakat ilerleyen fleksiyonla sulkusa oturan patella sulkusun derinliği ile stabil kalır. Eğer kemik uyumu yeterli değilse (troklea displazisi gibi) stabilizasyon sadece yumuşak dokular tarafından sağlanmaya çalışılacak ve ileride subluksasyon gelişecektir. Sulkus derinliği uygun olan fakat Q açısı fazla olan hastalarda ise lateral taraftaki eklem reaksiyon kuvveti daha yüksek olacaktır.

2.3. OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA); özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize noninflamatuar, kronik, dejeneratif bir hastalıktır (9,10,16).

Dejeneratif artrit, osteoartroz veya hipertrofik artrit gibi adlar da verilen bu hastalıkta eklem kıkırdağının giderek kaybı söz konusudur. Bir veya birkaç eklemden gelişebilen bu hastalık, her sinovyal eklemden görülebilmekteyse de, en çok diz, kalça, ayak, omurga ve el eklemlerinde karşımıza çıkar.

2.3.1. Osteoartrit Prevalansı

65 yaş üzeri erişkin popülasyonun yaklaşık % 40 'ında semptomatik diz ve kalça OA 'i bulunmaktadır ve diz OA 'i kalça OA 'den daha sık görülmektedir.

Diz OA 'i, mobilitede bağımlılık ve özürüllüğün en sık nedenidir. 55 yaş üzeri erişkinlerde semptomatik diz OA prevalansı % 13 olarak bulunmuştur.

Türkiye 'de yapılan bir prevalans çalışmasında 50 yaş ve üzeri popülasyonda semptomatik diz OA prevalansı % 14,8 olup kadınlarda % 22,5; erkeklerde ise % 8 olarak rapor edilmiştir.

Radyolojik diz OA prevalansı 70 yaş altında % 27 iken; 80 yaş ve üzerinde % 44 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi radyolojik OA prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Semptomatik diz OA prevalansı

kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla iken (% 11 'e karşı % 7); radyolojik OA prevalansında kadınlarda sadece hafif bir artış gözlenmektedir (% 34 'e karşı % 31).

OA 'nın en sık görüldüğü eklemler kalça ve diz gibi yük taşıyan eklemlerdir. Toplumda 65 yaş üstü bireylerde semptomatik diz ve kalça OA % 40 oranında bildirilmektedir.

OA 'nın ikinci sıklıkta görüldüğü eklem kalça eklemidir. Ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam biçiminin yaygınlaşması toplumda OA sıklığını giderek arttırmaktadır.

OA eklem ağrısının yanı sıra çeşitli derecelerde fonksiyonel kısıtlılık ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Yaşlılarda OA 'e bağlı dizabilite riski kardiyak hastalık ile benzerlik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'nün son raporlarında diz OA 'nin kadınlarda en sık dördüncü, erkeklerde ise en sık sekizinci dizabilite nedeni olduğu bildirilmiştir.

2.3.2. Osteoartrit Sınıflandırması

Osteoartritin sınıflandırılmasında; tutulan eklem ve etyolojiye göre olmak üzere iki ana sistem kullanılmaktadır. Ayrıca OA etyolojiye göre, primer (idiopatik) ve sekonder OA olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (17).

1) Primer Osteoartrit: Sıklıkla herediterdir. Heberden nodülleri ile birlikte seyreden primer generalize osteoartrit kadınlarda dominant, erkeklerde resesif olan otozomal bir gen ile taşınır. Bu nodüllerin eşlik etmediği generalize osteoartrit ise poligenik bir geçiş gösterir. Generalize osteoartritte HLA A1 ve HLA B8 'in artmış sıklıkta görülmesi genetik predispozisyonun da rol oynadığını düşündürmektedir.

2) Sekonder Osteoartrit: Travma veya daha önce var olan eklem hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar.

- Metabolik sebepler (okronosis, akromegali, hemokromatoz, kalsiyum kristal birikimi)
- Anatomik sebepler (doğumsal kalça çıkığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobilitate sendromları)
- Travmatik sebepler (büyük eklem travması, eklemde kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler)
- İnflamatuvar sebepler (inflamatuvar artropati, septik artrit) (18).

Generalize Osteoartrit: Üç veya daha fazla eklem grubunun tutulmasını ifade eder. Elde parmağın dorsomedial ve dorsolateral yüzünde, distal interfalangial eklemde kırık ve kemiğinde nodül tarzında büyüme ile karakterize olan distal falanksın fleksiyon ve lateral deviasyon deformitesi yapan osteoartritine " Heberden nodülü " adı verilir. Aynı şekilde proksimal interfalangial eklemde OA 'ne ise " Bouchard nodülü " denir.

Tablo 2.2: Osteoartrit in sınıflandırması**A. Tutulan ekleme göre sınıflandırma**

Monoartiküler, Oligoartiküler veya Poliartiküler (yaygın) tutulumlar

Eklemler içinde tutulum gösteren ana bölgeler:

Kalça (superior, medial, konsantrik),
 Diz (medial, lateral, patellofemoral),
 El (İnterfalangial eklemler, başparmak karpometakarpal eklem),
 Vertebra (apofizer eklemler, intervertebral disk hastalığı),
 Diğerleri

B. Etiyolojiye göre sınıflandırma

1. Primer (İdyopatik) OA
2. Sekonder OA

a. Metabolik nedenlere bağlı

1. Okronozis
2. Akromegali
3. Hemakromatozis
4. Kristal depo hastalığı

b. Anatomik nedenlere bağlı

1. Femoral epifiz kayması
2. Epifizyal displaziler
3. Blount hastalığı
4. Legg-Calve-Perthes hastalığı
5. Kalçanın konjenital dislokasyonu
6. Bacak boyu eşitsizliği
7. Hiper mobilite sendromları

c. Travmatik nedenlere bağlı

1. Major eklem travması
2. Eklem fraktürü veya osteonekroz
3. Eklem operasyonu
4. Kronik hasar (iş ve uğraşıya bağlı artropatileri)

d. İnflamatuar nedenlere bağlı

1. İnflamatuar artritler
2. Septik artrit

2.3.3. Risk Faktörleri

2.3.3.1. Yaş

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaştan OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (19,20,21,22). OA 25-34 yaş arasında % 0.1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran % 80 'lerin üzerine çıkmaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları dejeneratif eklem değişikliklerinin 2. dekatta ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir. Röntgen bulguları ise üçüncü dekatta başlar ve yaşla birlikte ilerler (16,20).

2.3.3.2. Cinsiyet

Genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca hastalık kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde olmak üzere daha ciddi seyretmekte ve primer generalize OA, inflamatuvar OA ve Heberden nodülleri daha sık görülmektedir (20,23,24). 55 yaş altında kadın erkek oranı eşit iken 55 yaş üzerinde kadınlarda daha sık görülür (25).

2.3.3.3. Obezite

Obezite OA için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür (20,26,27,28,29). Obezitenin OA gelişimi üzerindeki etkisi en sık diz eklemünde olmak üzere el ve kalça eklemlerinde de belirgindir. Diz ve kalçada bunun mekanik yüklenmeyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (16,23).

2.3.3.4. Genetik faktörler

Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer generalize OA 'te genetik faktörler etkili bulunmuştur. Bu durum özellikle Heberden nodüllerinde çok belirgindir (9,16,20).

2.3.3.5. Osteoporoz

Osteoporoz kısa ve ince kadınlarda, OA obez kadınlarda sık görülmektedir. Kemik kitlesi değerlerinin normalin üzerinde olması, yaşlı kadınlarda kalça osteoartriti için bir risk faktörüdür (26,27).

2.3.3.6. Eklem bozuklukları ve travma

Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma diz OA 'nin yaygın nedenlerinden biridir. Major bir travma ya da tekrarlayan minör travmalar dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır (9,19).

2.3.3.7. Mesleki zorlanmalar

Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA 'nin daha sık olduğu gösterilmiştir (16,19).

2.3.3.8. Spor aktiviteleri

Güreşte servikal vertebra ile diz ve dirsek, boksta karpometakarpal eklemler, bisiklette patellofemoral eklem, futbolda diz ve ayak bileği, balede talar eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur (18).

2.3.3.9. Kas güçsüzlüğü ve propriosepsiyon bozukluğu

Kuadriseps kasında zayıflık diz OA 'li hastalarda oldukça sıktır. Bazı hastalarda propriosepsiyon duyusunda da bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu daha çok eklem içi ya da çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasar dolayısıyladır. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir (16,30).

2.3.3.10. Fiziksel aktivite azlığı

Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar (16).

2.3.3.11. Kalsiyum kristalleri

CPPD ve bazik kalsiyum fosfat (BCP) varlığı OA 'li hastalarda kıkırdak hasarını başlatabilir yada arttırabilir. Gonartrozlu hastaların sinovyal sıvılarında %30-60 oranında BCP kristalleri bulunmuştur.

2.3.3.12. Hipermobilité

Generalize eklem laksitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi laksitenin arttığı hastalıklarda OA riskinin de arttığı bildirilmektedir (19).

2.3.3.13. Sigara

Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır (31).

2.3.3.14. Diğer hastalıklar

OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obeziteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir (26,27,32). DM 'ta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyaranların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır.

2.3.4. Osteoartrit Patogenezi

Osteoartrit çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik bir süreçtir (16,19). OA genellikle bilinmeyen bir nedenle başlar ve idiyopatik ya da primer olarak tanımlanır. Bazen de bir eklem travması, enfeksiyon, herediter, gelişimsel, metabolik ve nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneizde katkısı olduğu düşünülmektedir (21,33). OA sinovyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdağının kaybını, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesini ve osteofitlerin gelişimini içermektedir. OA 'de gelişen en erken histolojik değişiklikler, kıkırdağın yüzeyel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzanan fibrilasyon ve çatlaklar ile tidemark vaskülarizasyonu ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesidir (21). Morfolojik olarak eklem yüzeyinin büyük bir bölümü düzensizleşir, fibrilasyon giderek derinleşir ve subkondral kemiğe kadar ulaşır. İlk dönemde matriksin makromoleküler yapısı bozularak su içeriği artar. Tip II kollajen konsantrasyonu normal kalırken proteoglikan konsantrasyonu ve

agregasyonu, glukozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu azalır. Kollajen ağında minör kollajenler ile fibriller arasındaki bağların bozulmasıyla agregan moleküllerinde şişme meydana gelir. Tüm bu olayların sonucunda geçirgenliğin artması su ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine yol açar ve matriksin sertliği azalır. Bu değişiklikler dokunun mekanik hasara uğrayabilirliğini arttırarak kıkırdakın kompresyon ve mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine ve progresif kıkırdak kaybına yol açar.

İkinci aşamada kondrositler doku hasarı, osmolarite ve yük dansitesinde değişikliği farkedip hızla hücresel yanıt uyaran mediatörler salgırlar. Matriks makromoleküllerinin sentezinde ve kondrositlerin proliferasyonunda anabolik ve mitojenik faktörlerin önemli rolü vardır. Kondrositler birtakım mekanik ve kimyasal streslere yanıt olarak nitrik oksit (NO) üretirler. NO hızla yayılır ve matriks makromoleküllerinin degradasyonuna yol açan IL- 1 'in salınımını indükler (16,21). Yapılan çalışmalarda OA 'li olguların sinovyal sıvılarındaki NO ve malondialdehid düzeyleri, kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek olarak ölçülmüştür (34). NO; moleküler oksijen, süperoksit anyonu (O₂⁻), sülfhidril ve tiol grupları ile hemoglobinin demirine yüksek affinite gösteren iki atomlu serbest bir radikaldir (35,36,37). İnflamatuvar olaylarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olarak adlandırılan bir enzim tarafından sentezlenir. Bu enzim hem eklem içi hem de eklem dışı pek çok hücre grubu tarafından sentezlenebilmektedir. iNOS'un eklem içi kaynakları; sinovyal fibroblastlar, sinoviositler, sinovyal doku monosit/makrofajları, endotelial hücreler, kondrositler ve osteoblastlardır (36,38,39,40,41). Konsantrasyonuna ve hücresel kaynağına bağlı olarak NO hem proinflamatuvar hem de antienflamatuvar özellik gösterir (35,36,39,42,43). NO oksijen varlığında nitrit ve nitrat, diğer reaktif oksijen radikallerinin varlığında ise önce peroksinitrit (ONOO⁻) sonra da hidroksil radikallerine (OH ve H₂O₂) dönüşür (44,45). Peroksinitrit, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatan sitotoksik bir radikaldir. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise malondialdehid (MDA) adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır (46). Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri ile hücre dışı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır (47).

OA 'teki kıkırdak yıkımında, dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları (MMP) önemli rol oynamaktadır. OA 'de bu ailenin üyesi olan 3 enzimin yüksek olduğu görülmektedir; Kollajenazlar, Stromelisin ve Jelatinazlar. Kollajenaz doğal kollajenin, stromelisin proteoglikanların, jelatinaz ise denatüre kollajenin yıkımından sorumludur. Tip IX ve XI kollajenler ve diğer moleküllerin degradasyonu tip II kollajen lif ağını destabilize edebilir. Yüzeyel tabakanın bozulması ve bununla ilişkili olarak enzimatik degradasyon sonucu agreganların kaybı ekleme yük verme sırasında geride kalan kollajen fibril ağına ve kondrositlere gelen stresi artırır. Enzimatik degradasyon hasarlanmış matriks komponentlerini temizler ve daha önce matrikste saklı bulunan anabolik sitokinleri, matriks makromoleküllerinin sentezi ve kondrositlerin proliferasyonunu sağlamak üzere serbestleştirir. OA gelişiminin bu ikinci evresinde tamir yanıtı proteazların katabolik etkisine karşı koyabilir ve bazen dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir yanıtı yıllarca sürebilir; bazen hastalığın gidişini geçici de olsa durdurabilir. Dahası bazı tedavi girişimleri tamir yanıtının gelişimini sağlayabilir. Stabilizasyon veya tamir girişiminin başarısız olması hastalığın üçüncü döneminin oluşumuna yol açar. Progresif bir kıkırdak kaybı, kondrositik anabolik ve proliferatif yanıtlarda azalma söz konusu olur.

Kıkırdak Metabolizmasında ve Osteoartritte Büyüme Faktörlerinin (BF) Rolü:

Peptid BF 'leri büyümede, farklılaşmada ve metabolik aktivitelerde önemli role sahiptir. Kartilajda da primer olarak anabolik rol oynarlar. Kartilajı stimüle eden BF 'lerinden ilk tanımlananlar, somatomedinlerdir. Somatomedin-C veya diğer adıyla insüline benzeyen büyüme faktörü-1'in (IGF-1) eklemdeki kondrositlerde mitotik aktiviteyi artırdığı saptanmıştır (48). Aynı zamanda artiküler kondrositlerin farklılaşmasını, proteoglikan sentezini ve kollajen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırdığı tespit edilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, OA 'li eklemden IGF-1 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Yaşın artmasıyla, IGF-1 'in dolaşımdaki düzeyi azalmakta ve eklemdeki hedef hücrelerde bu faktöre karşı cevapsızlık gelişmektedir. Diğer büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörü (FGF), kondrosit büyüme faktörü

(CGF) ve kartilajdan derive olan büyüme faktörüdür (CDGF). Bu faktörlerin hepsi kartilajda stimülatör görev yaparlar. Eklem kıkırdağında bol miktarda bulunan Transforming büyüme faktörü-b 'nin (TGF- β), proteoglikan sentezini stimüle ederek ve proteoglikanın parçalanmasını inhibe ederek OA etyopatogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.

Osteoartritin Progresyonunda İnflamatuvar Mediyatörlerin Rolü:

OA inflamatuvar bir hastalık olmamasına rağmen, inflamasyon ile ilişkili mediyatörlerin OA patogenezinde rolleri kanıtlanmıştır. OA 'de temel proinflamatuvar sitokinler; IL-1 β ve TNF- α 'dır (54). Bu sitokinler; kollajen ve proteoglikan sentezini azaltırken; yıkım enzimlerinin ve inflamatuvar mediyatörlerin de yapımlarını artırır (55).

İnterlökin 1 (IL-1) 'in IL-1 α ve IL-1 β olarak iki şekilde bulunur. IL-1, OA patogenezinde dekstrüktif enzimlerin üretiminde rol oynayan en önemli sitokindir. IL-1; kıkırdakta birçok yıkım enziminin sentez ve sekresyonunu stimüle ederken; TIMP sentezini azaltmaktadır. IL-1, inflamasyonu ve kemik rezorbsiyonunu arttıran PGE2 sentezini artırır. PGE2 'de, IL-1 'in etkilerine katkıda bulunur. Bu etkilerin neticesinde de, OA 'nın karakteristik bulguları ortaya çıkmaktadır (56).

IL-6 ile ilgili yakın zamanda yapılan bir çalışmada; semptomatik kıkırdak hasarı olan hastaların sinoviyal sıvılarında sağlıklı gruba göre daha fazla miktarda IL-6 bulunmuştur. Bu sonuç, OA 'da kıkırdak onarımında ve iyileşmesinde IL-6 'nın etkili olabileceğini düşündürmektedir (57).

Tümör Nekroz Faktör (TNF α), IL-1 yapımının en önemli arttırıcı faktörüdür. TNF- α , OA 'de kollajen ve agrekan sentezini baskılayarak doku yıkımına neden olur (56).

OA 'de kıkırdak dokusunda yüksek miktarda NO üretildiği bilinmektedir. Kondrositler birtakım kimyasal ve mekanik streslere yanıt olarak NO üretirler. NO kıkırdak yıkımını arttırıcı yönde pek çok etki gösterir. IL-1 'in salınımını indüklemesi, MMP 'lerin aktivasyonu, kollajen ve proteoglikan sentezinin inhibisyonu, kondrosit apoptozisi bunlardan birkaçıdır (56,58).

4-hidroksionealin (HNE) lipid peroksidasyon son ürünüdür ve OA 'da MMP-13 aktivasyonuna neden olarak kıkırdak hasarında ciddi rol oynar (56,59).

TGF- β sinoviyal hücrelerde ve kondrositlerde TIMP gibi enzim inhibitörlerinin üretimini artırır. TGF- β 'nın kıkırdakta proteoglikan sentezini stimüle ettiği ispat edilmiştir. Osteoartritlik kıkırdak, normal sağlıklı kıkırdağa göre TGF- β stimülasyonuna daha duyarlıdır (56). Bu, OA' de kıkırdak tamirinde önemli rol oynadığını göstermektedir (60).

IGF-I, ekstrasellüler matriks sentezini artırırken; matriks yıkımını azaltır. OA 'lı hastalarda IGF-1 artmış olarak bulunmaktadır (61). Ancak, kondrositlerin, yaşla birlikte ve OA' de IGF-1 yanıtlarında azalma görülür (62). Bunun IGF bağlayan protein (IGF-BP) 'lerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (61).

Osteoartritte Biyomekanik Yapı Yetersizliği ve Koruyucu Kas Refleksleri:

OA patogenezi ile ilgili olarak üzerinde durulan önemli bir diğer konu eklem biyomekanik yapısıdır. Eklem normal işlevini sürdürebilmesi için anatomik eklem bütünlüğü korunmalıdır. Eklem çevresinde osteofit oluşumları şeklinde görülen kemiğin yeniden şekillenmesi eklem anatomisinin korunmasına, muhtemelen eklem stabilitesinin artırılmasına yöneliktir. Bu tamir çabası eklem stabilitesinin artırılmasında yeterince etkin olabilirse klinik asemptomatik bir eklemden radyografik osteofitler görülebilir. Eklemlerin biyomekanik yapıları farklı olduğundan, eklem hasar veren etkenlere cevaplarının da farklı olduğu düşünülmektedir. OA iki durum varlığında gelişebilmektedir. Ya eklem kıkırdağının biyomateryalleri ve kemik normaldir ancak aşırı yük yetmezliğe sebep olur, ya da uygulanan yük kabul edilebilir düzeyde iken kemik ve eklem kıkırdağındaki biyomateryal miktarı yetersiz kalmıştır. Koruyucu kas refleksi normal eklem hareket açıklığı içinde eklemi koruyan somatik muskuler aktivitedir. İyi çalışan bir koruyucu kas refleksi yapısı ile OA etyopatogenezinde etkili olan diğer faktörlerin olumsuz etkilerinin azaltılması ya da giderilmesi beklenir. Eğer nöromuskuler sistem manipüle edilirse OA gelişimi engellenebilmekte ya da süreç yavaşlatılabilmektedir (49).

Osteoartritte Kromozomların Özellikleri:

Genetik faktörlerin OA 'in bazı alt gruplarının gelişiminde daha etkili olduğu saptanmıştır. Özellikle dizin tibiofemoral ve patellofemoral kompartmanları genetik faktörlerden daha fazla etkilenmektedir. PIF ekleminde ise genetik faktörler pek etkili bulunmamıştır.

Osteoartrit genetik ve non-genetik faktörlerin predispoze olduğu multifaktoriyel bir zeminde gelişir. Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar OA 'teki genetik komponentin sadece el OA 'te olmadığını göstermektedir (50,51,52). OA 'te ailevi geçişin araştırıldığı bir çalışmada, kromozomların değişik kollarında dejeneratif değişikliklerin şifrelenmesine bakılmış ve buna göre 16p13.11-p12.1, 16q22.1-q23.1 kromozomlu kadınlarda OA 'e predispozisyon saptanmıştır. Ayrıca 4q12-q21.23, 6p12.3-q13, 11q13.4-q14.3 kromozomları kadınlarda kalça OA 'ne yatkınlığı artırmaktadır (53).

Tablo 2.3: Kromozomlar üzerinde osteoartritle ilişkili aday bölgeler (63)

	Etkilenen Bölge	Fenotip
8q	Jeneralize OA	Erken başlangıçlı OA- CPDD
2q23-35	El	Nodal OA
11q	Kalça, Diz	Bayanlarda OA
2q	Kalça, Diz	Kalça OA'sı
4q		Bayanlarda kalça OA'sı
6p/6q		Kalça OA'sı
11q		Bayanlarda OA
16p/16q		Bayanlarda kalça OA'sı
2q12-13	El	Distal İnterfalangial eklem OA'sı
4q26-27		Distal İnterfalangial eklem OA'sı
7p15-21		Distal İnterfalangial eklem OA'sı
X-cen		Distal İnterfalangial eklem OA'sı
4q35	Kalça	Kalçanın prematür dejeneratif OA'sı
6q12-13	Kalça, Diz	Bayanlarda kalça OA'sı
6p21.3		Bayanlarda kalça OA'sı
2q31	Kalça, Diz	Ailesel kalça OA'sı

2.3.5. Gonartrozda Klinik Bulgular

Diz; primer olarak osteoartritin en sık tuttuğu eklemlerden biridir. Kadınlarda daha sık görülür. Medial femorotibial, lateral femorotibial veya patellofemoral kompartmanlardan biri veya daha fazlası tutulur.

Hareketle artan istirahatla azalan ağrı, uzamış istirahattan sonra ortaya çıkan tutukluk, krepitasyon, eklem çevresinde hassasiyet pasif veya aktif hareketle ortaya çıkan ağrı görülebilir. Diz OA 'inde eklem ağrısı çoğu zaman ilk belirtidir. Erken dönemde ağrı eklemi kullanmakla ortaya çıkarken giderek bu ağrı sürekli ve şiddetli hale gelir. Eklem kıkırdağının duysal innervasyonu olmadığından ağrı kıkırdak dışındaki eklem içi yapılarla eklem dışı yapılardan kaynaklanır. Ağrı genellikle birden fazla faktöre bağlıdır ve marjinal kemik proliferasyonlarının periostu kaldırması, subkondral kemiğin basınca maruz kalması, trabeküler mikrokırıklar, eklem içi bağların tutulumu, sinovyal villusların sıkışması ve aşınmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın geç dönemlerinde ise kapsüler fibrozis, eklem kontraktürü ve kas güçsüzlüğü de ağrıya katkıda bulunur (16,19,64,65).

Eklem tutukluğu genellikle inaktivite sonrası ortaya çıkar, aktivite ile açılır ve 30 dakikayı geçmez (9). Eklem yüzlerinin uygunsuzluğu, kas spazmı ve kontraktürü, kapsüler kontraktür veya osteofit ve serbest cisimlerin mekanik engellemesine bağlı olarak eklem hareket açıklığında kısıtlılık oluşabilir. Bu nedenle özellikle merdiven inip çıkma ve çömelme gibi aktivitelerde güçlük ortaya çıkabilir (65).

Osteofitler düzensiz, sert genişlemeler olarak palpe edilebilir. Sinovit ve efüzyon diz osteoartritinde diğer eklem osteoartritlerinden daha sık görülür.

Kuadriseps kas atrofisi kullanmamaya bağlı olarak kısa sürede ortaya çıkar. Eklem instabilitesi ve subluksasyonlar özellikle medial ve lateral kompartmanın orantısız tutulumu ile ilişkilidir.

Muayene bulguları OA 'in şiddetine ve etkilenen eklem kısmına bağlı olarak değişir. Krepitasyon ve krakman, ağrılı diz fleksiyon kısıtlılığı, eklem şişliği, instabilite, kilitlenme, kas atrofisi ve güçsüzlüğü muayene sırasında saptanabilir (19,64,65).

Erken değişiklikleri yakalamada rutin radyolojik incelemeler yetersiz kalabilir. Eklem aralığındaki daralmayı, kistleri, subkondral skleroz ve osteofitleri göstermek için eklem yük altında iken alınan grafiler ve tünel grafisi daha değerlidir.

Tipik olarak medial femorotibial kompartman ve/veya patellofemoral kompartman tutulur. Subkondral skleroz, tibia proksimalinde femurdan daha sık görülür. Subkondral kistlere dizde kalçadakinden daha az rastlanır.

Travma, dize uygulanan cerrahi girişimler, açısal deformiteler, osteonekroz, osteokondritis dissekans, obezite, meniskal anormallikler gibi nedenler eklem yüzeyine binen yükü arttırarak, OA gelişmesine sebep olabilir. Diz OA 'de eklem aralığında veya zedelenmiş menisküste vakum fenomeni ve meniskal kalsifikasyon görülebilir. Eklem yük altında iken çekilen grafiler açısal deformiteleri en iyi şekilde ortaya koyar. Varus deformitesi valgus deformitesinden daha sık görülür (66,67,68).

2.3.5.1. Osteoartritin klinik seyrinin değerlendirilmesi:

OA 'nın en önemli yakınması olan ağrı çeşitli ölçeklerle değerlendirilebilir. Ağrı kişiye özgü bir his olduğundan, değerlendirilmede en değerli yöntem, hastanın kişisel bildirimi olarak kabul edilir. Kişisel bildirimde dayalı birçok ölçek vardır. Bunların içerisinde en çok kullanılanları Vizuel Analog Skala (VAS) (69) ve Likert (70) skalasıdır. Ağrının niteliksel olarak değerlendirilmesinde ise McGill Ağrı sorgulaması kullanılabilir (71).

OA 'nın klinik seyrinin izlenmesinde Sağlık Değerlendirme Sorgulaması (HAQ) (72) gibi genel bir ölçek veya OA 'ya özgül geliştirilmiş olan WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (73) veya Lequesne indeksi (74) gibi ölçekler kullanılabilir. Lequesne 'nin 1991 'de tanımladığı Lequesne indeksi (75), ağrı ve fonksiyonun değerlendirildiği bir ölçektir. WOMAC indeksi 1982 yılında geliştirilmiş; 24 madde içeren ağrı, fonksiyon ve tutukluğun değerlendirildiği çok boyutlu bir indekstir (76). WOMAC 'ın diz ve kalça OA 'sında kullanılmak üzere KOOS (Knee Osteoarthritis Outcome Score) (77) ve kalça OA 'sında kullanılmak için HOOS (Hip Osteoarthritis Outcome Score) (78) olarak değişik şekilleri de geliştirilmiştir.

2.3.6. Gonartrozda Radyolojik Bulgular

Radyolojik değerlendirmeler hastalığın tanısı ve şiddetinin saptanması için oldukça yararlıdır. Gonartrozda radyografik olarak eklem aralığında daralma, osteofitler, subkondral kemik sklerozu, subkondral kemik kistleri, kemik kollapsı, eklem içi kemiksi cisimler, deformite ve subluksasyon görülebilir (79).

Değişikliklerin saptanmasında standart olarak kullanılan anteroposterior grafiyer yalnızca tibiofemoral eklemi gösterebilirler. Patellofemoral (PF) eklem ve tibiofemoral (TF) eklem arka yüzünün en iyi değerlendirmesi lateral ve tünel grafiyerle mümkün olmaktadır.

Gonartrozda radyolojik evreleme için genellikle, klinik olarak OA ile uyumu gösterilmiş olan Kellgren-Lawrence değerlendirme sistemi kullanılmaktadır (80).

Tablo 2.4: Kellgren-Lawrence derecelendirme sistemi

Evre 0: Normal

Evre 1: Şüpheli osteofitler, eklem aralığı normal

Evre 2: Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma

Evre 3: Orta derecede osteofitler, eklem aralığında kesin daralma, hafif skleroz

Evre 4: Büyük osteofitler, eklem aralığında ileri derecede daralma, belirgin subkondral kemik sklerozu, kistler, deformite

2.3.7. Gonartrozda Laboratuvar Bulguları

Diz OA 'nin spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Sedimentasyon, kan biyokimyası, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki normaldir. RF ve ANA negatiftir. Eğer mevcutsa sinovyal sıvıda spesifik olmayan inflamatuvar bulgular görülebilir (10).

2.3.8. Gonartrozun Tanısı

OA 'in heterojen bir hastalık olması sebebiyle çeşitli eklem bölgelerindeki hastalıklar için ayrı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Diz OA 'i için en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından önerilen kriterlerdir (17,81).

ACR Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri

Klinik Tanı Kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
3. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
4. 38 yaş ve üzerinde olmak ($Yaş \geq 38$)
5. Muayenede dizde kemik genişlemesi saptanması

OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 numaralı kriterlerin olması gereklidir.

Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Radyografide eklem kenarlarında osteofitler
3. OA' nın tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz veya beyaz küre sayısı $< 2000/mm^3$ den en az ikisi olmalı)
4. 40 yaş ve üstü olmak ($Yaş \geq 40$)
5. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon alınması

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

2.3.8.1. Osteoartrit tanısında görüntüleme yöntemleri

Direkt radyografi: OA 'li eklemın görüntülenmesinde öncelikle başvurulana ve en çok kullanılan tetkiktir. OA 'ın tanı ve takibinde yararlı bir görüntüleme yöntemidir (82). Direkt radyografilerde; eklem aralığında daralma, osteofitler, subkondral kemikte skleroz ve subkondral kist gibi bulgular görülebilir. Bunun yanında serbest cisim ve deformiteler ileri vakalarda saptanabilir (83). Fakat eklem arası mesafe, kıkırdak kalınlığı ile ilgili sadece fikir verebilir (84). Özellikle diz eklemını değerlendirmek için ayakta yüklenerek ön-arka grafi çekilmelidir. Patellofemoral eklem lateral, tünel veya tanjansiyel grafiyle değerlendirilir. Genellikle OA 'de radyolojik bulgular ile semptomlar arasında zayıf bir ilişki mevcuttur. OA 'ın radyolojik değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem Kellgren-Lawrence (K-L) derecelendirme sistemidir. Bu sisteme göre OA 'li eklemler 0-4 arasında 5 derecede değerlendirilir (Tablo 2.4) (85).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT; kortikal kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını MRG 'den üstün şekilde tanımlayabilir. Kıkırdak radyoopak bir yapı olmadığından BT ile direkt görüntülenemez. Bu sebeple BT özellikle kemiksel değişikliklerin görüntülenmesinde kullanılır. Düşük yumuşak doku kontrastı ve hastanın iyonizan radyasyona maruz kalması ise dezavantajlarıdır (84,86).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Erken osteoartritlik değişiklikleri saptayabilmesine rağmen rutin olarak pek kullanılmamaktadır. Direkt radyografiye göre OA görüntülemesinde kesitsel görüntüler sağlayabilmesi ve tüm eklem yapılarını görüntüleyebilmesi gibi avantajları vardır (84). MRG; OA 'de kıkırdağı görüntülemede en önemli tetkiktir (87). MRG ile eklemlerdeki osteofitler, subkondral kistler, kemik iliği ödemi, eklem efüzyonu ve eklem kapsülündeki hipertrofi gibi bulgular görüntülenebildiği gibi; uygulanan tedavilerin takiplerinde de yararlıdır (88,89).

Ultrasonografi: Ucuz olması, hastaların radyasyona maruz kalmaması ve kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlara sahiptir (90,91). Ancak kullanıcıya bağlı bir teknik olması gibi dezavantajı da vardır. Kemik iliği lezyonları gibi subkondral kemik değişiklikleri, ses dalgalarının kemiği geçememesi nedeniyle

görüntülenemez. Bununla birlikte eklem kıkırdağı, kemik korteks ve sinoviyal dokunun anormalliklerini çok iyi gösterebilmektedir (92).

Sintigrafi: Hastalığın lokalizasyonunu belirlemek ve OA 'deki patolojik değişikliklerin derecesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. OA 'de tipik radyolojik değişiklikler oluşmadan önce sintigrafide subkondral bölgede aktivite artışı görülebilir. Sintigrafi OA 'ın değerlendirilmesinde yüksek sensitivitesi nedeniyle değerli bir metod olabilir. Düşük spesifitesi ve radyasyon maruziyeti ise dezavantajlarıdır (88,93).

Artroskopi: Kemikte değişiklikler oluşmadan kıkırdaktaki hasarı gösterebilir. Eklem içi yapıları görüntüleme ve sinoviyal biyopsi gibi imkanları vardır. İnvaziv bir yöntem olması sebebiyle kullanımı sınırlıdır (94).

2.3.9. Gonartrozda Tedavi Yöntemleri

Diz OA tedavisinde amaç; ağrı ve tutukluğun giderilerek yaşam kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesi ve tedavi komplikasyonlarının önlenmesidir (16,64,95,96).

Duyduğu ağrı ve fonksiyon kaybı hastayı çok çeşitli tedavi arayışlarına itmektedir; ancak ne yazık ki henüz insanlarda eklem kıkırdağındaki bozulmanın önüne geçebilen ve bilimsel olarak inandırıcılığı kanıtlanmış medikal ya da fiziksel bir yöntem bulunamamıştır (97). Dolayısıyla tüm tedavi modaliteleri semptomatik ağrı giderilmesine ve fonksiyon kayıplarının olabildiğince korunmasına yöneliktir.

Semptomların azaltılmasında düzenli egzersizin de önemli bir yeri vardır. Kas zayıflığı ve buna bağlı ekleme binen yükün artışı hastaların şikayetlerinde artışa yol açar. Diz osteoartrinde kuadriseps zayıflaması çabuk görülür. Quadriceps dizin primer stabilizatörüdür. Tekrarlanan eklem hareketi gerektiren veya tam eklem hareket açıklığında yapılan egzersizler, inflamasyon ve ağrıyı artırabilir; meydana gelen ağrı nedeniyle kuvvet kazanımı az olabilir. İzometrik egzersizler ise inflamasyon ve ağrıyı arttırmaya daha az meyillidirler. Diz çevresi kaslarını

güçlendirmenin yanı sıra dizde eklem hareket kısıtlılığının engellenmesini sağlar. Hastaların düzenli olarak düz zeminde yumuşak altlı bir ayakkabı ile her gün yürümesi dizdeki ağrıyı arttırmadan hastanın fonksiyonel durumunu düzelterek yeniden bir sosyal çevreye girmesini sağlar. Gereken durumlarda hastanın sağlam tarafına bir baston verilmesi dize gelen yükü azaltarak fonksiyonel düzeyi arttırabilir (98,99). İntraartiküler basınç diz 60 derece fleksiyonda iken en az durumdadır.

Diz OA 'lı hastalarda sıklıkla uygulanan egzersizler aerobik egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri ve dirençli egzersizlerdir. Uygun ortam ve cihazların varlığında proprioseptif egzersizler, plyometrik egzersizler ve denge-koordinasyon egzersizleri de rehabilitasyon programına dahil edilmelidir.

Çoğunlukla önerilen tedavi algoritması şu şekildedir:

- | | |
|---|--------------------------------|
| I. Hazırlayıcı faktörlerin düzeltilmesi | VI. Çevresel önlemler |
| II. Hasta eğitimi | VII. Medikal tedavi |
| III. İstirahat | VIII. Fizik tedavi ve cihazlar |
| IV. Eklem koruma teknikleri | IX. İntraartiküler tedavi |
| V. Aşırı kilolu hastaların zayıflatılması | X. Cerrahi tedavi |

İnflamasyon OA 'i başlatan bir olay olabildiği gibi OA 'e ikincil olarak da gelişebilir. İnflamasyon ile tekrarlayan efüzyonlar sonucu eklem kapsülü gerilir, eklem hareket genişliği azalır, sinovyal sıvının viskozitesi, enzimlerin ve serbest radikallerin etkisiyle değişir.

Hyaluronan; glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir. N-Asetil-glikozamin ve glukronik asidin oluşturduğu disakkarit birimlerinden meydana gelen bir polisakkarittir. Hyaluronan; sinoviyositler ve kondrositler tarafından sentezlenir ve sinovyal sıvı, kıkırdak, cilt ve umbilikal kord ekstrasellüler matriksinde bulunur (100,101).

Osteoartrozda hiyalüronik asit (HA) 'in hem moleküler ebadı hem de konsantrasyonu azalmakta, buna bağlı olarak sinovyal sıvının viskoelastik özelliği kaybolmakta ve eklem kıkırdağında daha çok aşınma ve yıpranmalara yol açmaktadır (102,103,104). Bunların dışında HA, invitro çalışmalarda, IL-1 α 'yı (PGE sentezini indükler), bradikinini, aradik asit serbestleşmesini engellemiştir. Yine

inflamatuvar hücrelerin yapışmasını, proliferasyonunu, migrasyonunu, kemotaksisini ve fagositozunu önler.

Yapılan deneyler, HA 'nın TIMP-1 miktarını arttırıp, stromelin / TIMP-1 oranını azalttığını göstermiştir. Osteoartrozda da TIMP-1 miktarını arttırarak eklem kıkırdağını korur. Son zamanlarda yapılan invitro ve invivo çalışmalar ekzojen uygulanan HA 'nın Fn-f (fibronektin fragmenti) ile olan doku harabiyetini de kısmen önlediğini göstermiştir. Bunu doku içine Fn-f girişini azaltarak yapar.

HA; temel olarak eklem lubrikasyonunda rol alır (105). HA 'nın artan konsantrasyonları, lubrikasyon yeteneğini kuvvetlendirme eğilimi göstermiştir. Lubrikasyon aynı zamanda viskoziteye de bağımlı bir olaydır. HA 'nın viskozite değeri ise, birçok faktöre bağlıdır (yüksek pH'da viskozite azalır, moleküler ağırlık sabit kalır). Kıkırdak yüzeyinin bozulması tamir olayını başlatarak, proteoglikan sentezini ve kıkırdağın hidrasyonunu arttırır. Ancak bu aşırı tamir çabası başarısızlıkla sonuçlanır ve proteoglikan yapımı azalır, kıkırdağın esnekliği kaybolur. Bu olayla birlikte hem HA sentezi azalır hem de sentezlenen HA kalitesi düşer.

Balazs, yeterli yüksek molekül ağırlıklı HA 'nın yeniden yerine konmaması halinde, OA 'nın ilerleyeceği hipotezini öne sürmüştür (106,107). HA 'nın bütünlüğündeki azalmanın, OA başlaması veya ilerlemesindeki rolü henüz açıklık kazanmamış olmakla birlikte ileri sürülen bu görüşler hayvan modellerinde deneysel olarak kanıtlanmıştır. Başlangıçta eklem kıkırdağında gelişen bu olaylara kondrositlerin cevabı, matriksi tamir etme çabasıdır. Ancak kondrositler matriksi kapladıkça, bu hücrelerden salınan nötral metalloproteazlar örneğin kollajenaz, jelatinaz, stromelin ve lizozomal proteazlar artarak eklemde inflamasyon oluştururlar. Burada kısır bir döngü ortaya çıkmaktadır.

Dışardan eklem içi HA uygulamasının (viskosuplementasyon) etki mekanizması makrohomeostaz ve mikrohomeostazdır. Viskosuplementasyon ile düşük viskoelastisiteli hiyaluronan, yüksek viskoelastisiteli suplementasyon materyali ile takviye edilir. Bu, makrohomeostaz olarak adlandırılır (107). Viskosuplementasyon kollajen lif ağının normal yapısını restore eder, şok absorban ve bir bariyer görevi görerek koruma sağlar, böylece bu elastovisköz bariyerin altında rejenerasyon gerçekleşebilir.

İntraartiküler sodyum HA enjeksiyonları veterinerlikte ve özellikle yarış atlarının daha yüksek performans göstermesi amacıyla 1960 'lardan bugüne kadar kullanılmaktadır. İnsanda HA kullanımı ile ilgili ilk bilgileri 1974 yılında Peyron ve ark. Pathol. Biol. 'da yayınlamıştır (108). 1987 yılında Grecomoro 'nun yaptığı çalışmada ise ilk kez plaseboya karşı denenmiş olup, plaseboya göre çok üstün olduğu bulunmuştur (109). 1993 yılında ise Puhl HA 'nın sadece ağrıyı kesmekte değil, kıkırdak hücrelerinin de rejenerasyonu için yararlı olduğunu yayınlamıştır (110). Listrat 1997 yılında tekrarlanan HA enjeksiyonlarının OA gelişimini yavaşlattığını bildirmiştir (111).

Tüm bu girişimlerin etkinliğinin ne dereceye kadar kanıtlandığı henüz tartışma konusu olsa da, mekanik engel olduğu durumlarda; artroskopik eklem temizliği, menisektomiler, hastalıklı kıkırdakların temizlenmesi, subkondral kemiğe kadar ulaşıp vaskülariteyi artırmak için "mikrokirik" uygulaması, dış kapsüller gevşetmeler, gerginleşmiş iç yan bağ gevşetmeleri, yüksek tibial osteotomiler ve diz protezleri günümüzde uygulanan cerrahi girişimler olarak dikkat çekmektedir.

2.3.9.1. Hayat tarzı değişikliği

Osteoartritin erken evrelerinde, belirtiler hastaların hayat tarzı değişikliği yapmasıyla giderilebilir. Hastalığın anlaşılabilmesi ve aktivite değişikliği yapılabilmesi için hastaların kendilerine bakabilmeleri ile ilgili programlar tavsiye edilmektedir. Ayrıca düşük yüklenmeli aerobik, hareket açıklığı egzersizleri ve kas kuvvetlendirmelerini de içeren hastalığa özel fizik tedavi ve egzersizler tavsiye edilmektedir. Aşırı kilosu olan ve vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 'den fazla olan hastalar için, diyet ve egzersiz yaparak kilo vermeleri ve böylece artritli eklem üzerindeki yükün bir kısmının azaltılması önerilmektedir.

Mekanik müdahale olarak, baston veya yürüteç gibi yürümeye yardımcı olacak bir cihaz kullanılması, eklem üzerine binen yükü azaltabilir, stabilite sağlayabilir, ağrı ve fonksiyon açısından faydalı olabilir. Çalışmalar, OA ile ilgili ağrının kısa dönem için giderilmesinde, patellar bantlamanın katkı sağlayabileceğini göstermiştir (112,113). Ancak tek kompartmanlı medial OA için lateral destekli tabanlık tavsiye edilmemektedir ve yük alan diz breysleri ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2.3.9.2. Farmakolojik Yöntemler

Farmakolojik yöntemlerin hiçbiri kıkırdağın yenilenmesini sağlamamaktadır. OA 'lı hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar belirtilerin giderilmesini hedeflemektedir. Asetaminofen iyi bir ağrı kesicidir, antiinflamatuvar etkisi bulunmamaktadır. NSAİİ 'lar OA 'de görülen inflamasyonla ilgili olarak ağrıyı azaltabilirler. Ancak yaşlı hastaların tedavisinde NSAİİ ile ilgili yan etkiler zorluk çıkarabilir. En önemli yan etkiler gastrointestinal olanlardır; çünkü NSAİİ 'ler ülser gelişimi ile ilişkilidir ve uzun dönem NSAİİ kullanımı ile kanama riskleri artmaktadır. Selektif siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin daha az gastrointestinal yan etkileri ve daha az kanama riski olabilir; ancak kardiyovasküler olaylar daha sık görülmektedir.

Oral steroid ilaçlar rutin olarak OA tedavisinde kullanılmamaktadır. Oral glukozamin ve oral kondroitinin kıkırdağın onarılması üzerine gösterilmiş etkisi bulunmamaktadır.

Glukokortikosteroid ve HA enjeksiyonları OA 'nın belirtilerini yatıştırmak için bazen kullanılabilir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: Osteoartrit tedavisi için viskosuplementasyon

Ticari isim	İçeriği	Kaynağı	Enjeksiyon sayısı	Enjeksiyon başına doz
Euflexxa	%1 sodyum hyalürinat	Sentetik	3	20 mg
Hyalgan	Sodyum hyalürinat	Tavuk ibiği	3-5	20 mg
Orthovisc	Yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronan	Sentetik	3-4	30 mg
Supartz	Sodyum hyalürinat	Tavuk ibiği	5	25 mg
Synvisc	Hylan G-F-20	Tavuk ibiği	3 / 1	16 mg / 48 mg
Ağrısız Dönem	Moleküler Ağırlık (milyon dalton)	Elastisite (2.5 Hz de Pa)	Viskozite (2.5 Hz de Pa)	Yan Etkiler
12 hafta	2,4-3,6	92	37	Effüzyon, şişlik ve gastrointestinal şikayetler
3-60 gün, 5-6 ay	0,5-0,7	0,6	3	Şişlik, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve gastrointestinal şikayetler
22 hafta	1-2,9	60	46	Şişlik, effüzyon, artralji ödem, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde ağrı
6 ay	0,6-1,2	9	16	Artralji, enjeksiyon bölgesinde ağrı
6 ay	6	111	25	Effüzyon, enjeksiyon bölgesinde ağrı

Teorik olarak, HA benzeri viskosuplementasyon kullanımı mevcut sinoviyal sıvının viskozitesini arttırabilir ve kıkırdak ile sinoviyadaki hyalüronanın aşınmasını azaltabilir. Ancak çalışmalar HA kullanımı sonrası eklemden eritem, effüzyon, şişme ve ağrıyı içeren lokal bir reaksiyon gelişebildiğini de göstermiştir (114).

2.3.9.3. Fizik Tedavi

Fizik tedavide amaç; ağrıyı hafifletmek, eklem hareket genişliğini korumak ve deformite gelişimine engel olmaktır (9). Akut devrede soğuk, yüzeysel ısı tedavileri ve elektrik akımları kullanılabilir. Kronik devrede ise analjezik elektrik akımları ile beraber yüzeysel ve derin ısıtıcılar ve masaj uygulanır. Aktif ve dirence karşı uygulanan egzersizler ile izometrik egzersizlerin eklem hareket genişliğini koruma ve kuadriseps atrofisini önlemede önemi büyüktür.

2.3.9.4. Cerrahi müdahale

Daha küçük kıkırdak defektlerinde geleneksel cerrahi tedavi yöntemleri arasında; mikrokırık, kıkırdak transplantasyonu ve otolog kondrosit implantasyonu yer almaktadır (115). Bu teknikler küçük defektlerin onarımı ile ilgili geçici iyileşme sağlamaktadır; ancak oluşan yeni doku fibrokıkırdaktır ve eklem kıkırdağı ile aynı değildir. Ne yazık ki bu tedavilerle sağlanan iyileşme geçicidir.

OA 'de artroskopinin tedavi seçeneği olabileceği bazı senaryolar mevcuttur. Dizilim bozukluğu ve unikompartmantal OA olan hastalarda artroskopik debridman ve yıkama yapılmasına karşı öneride bulunmak ile ilgili yüksek seviyede kanıt bulunmaktadır. Ancak yırtık menisküs veya eklem faresine bağlı şikayetler varsa parsiyel meniskotomi veya eklem faresinin çıkarılması önerilebilir.

Osteotomilerle ilgili olarak; American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) çalışma grubu, izole patellofemoral hastalığına bağlı şikayetleri olan hastalarda tibial tüberkül osteotomisi yapıp yapılmamasıyla ilgili bir sonuca varamamıştır. Buna karşın AAOS çalışma grubu, dizilim bozukluğu ve unikompartmantal OA olduğu durumlarda dizilim düzeltici veya yüksek tibial osteotomiyi aktif hastalarda desteklemektedir.

Kısmi veya üç kompartmanı tutan OA tedavisi için protezler kullanılmıştır. AAOS çalışma grubu, unikompartmantal OA tedavisi için serbest yüzen

interpozisyon malzemesi kullanılmasını tavsiye etmemektedir (116). İlerlemiş OA tedavisinde güvenli bir şekilde implant kullanılabilecek tek yöntem osteoartritik eklem yüzeylerinin metal yüzeyler ve boşluk doldurucuyla (spacer) değiştirilerek eklemleştirilmenin kolaylaştırıldığı total eklem artroplastisidir. Eklem artroplastisi fonksiyonel kısıtlamaları olan ve konservatif tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu hastalarda bir tedavi seçeneğidir.

2.3.9.5. Kıkırdığın onarımı ve kök hücre tedavisi

Kıkırdığın onarımı için biyolojik çözümler OA tedavisindeki gelecek olabilir. Uygun hücre kaynağının, bu hücreleri destekleyecek ve organize edecek yapı iskelesinin ve kıkırdak büyümesini destekleyen biyoaktif faktörlerle biyoreaktörlerin bulunması için araştırmalar devam etmektedir.

Doku mühendisleri, kondrositleri ve mezankimal ile pluripotent kök hücreler gibi diğer yenilenebilen hücre kaynaklarını kullanarak yeni kıkırdak oluşturma yollarını aramaktadır. Embriyonik kök hücreler benzeri pluripotent kök hücreleri, kendini yenileme konusunda sınırsız potansiyele sahiptir ve birçok farklı hücre tipine başkalaşabilir (117). Ancak embriyoların bu iç katmanlarındaki blastokist kitlelerinin kullanılmasıyla ilgili etik kaygılar mevcuttur. Bir diğer alternatif ise hastanın kendi hücrelerini kullanarak ve embriyonik kök hücrelere özgü transkripsiyon faktörleri ile gen transdüksiyonu kullanarak bir diğer adı pluripotent kök hücreler olan embriyonik kök hücre benzeri hücreler oluşturmaktır. Ancak embriyonik kök hücreler gibi bu hücreler de başkalaşmamıştır ve tümöre dönüşebilir (118).

Seçilen hücre ne olursa olsun, bir doku yapı iskeletinin (scaffold) üzerinde sunulmalıdır. Doku yapı iskeletleri zaman içinde kıkırdak oluşmasına olanak tanıyan üç boyutlu bir yapı oluşturarak hücreleri tutan ve mekanik destek sağlayan biyomateryallerdir. Dört tip yapı iskeleti bulunmaktadır:

- 1) Protein bazlı
- 2) Karbonhidrat bazlı
- 3) Sentetik
- 4) Kompozit (diğer üç tipin kombinasyonu) polimerler (119).

Yapı iskeletleri içinde hücrelerin gelişmesini uyaran biyoaktif faktör adı verilen endojen polipeptid molekülleri çatıya eklenebilir. TGF- β kondrogenezisi,

ekstrasellüler matriks üretimini ve mezankimal hücreleri uyarmada en sık kullanılan büyüme faktörüdür (120). TGF- β 1, bone morphogenetic protein 'ler (BMP-2 ve BMP-7) TGF- β 3 ve kıkırdaktan elde edilmiş morfogenetik proteinler (CDMP-1 ve CDMP-2), TGF ailesinin diğer üyeleri de kıkırdak tamirinin uyarılmasından sorumludur. Anabolik kıkırdak yollarının uyarılmasında ve katabolik kıkırdak yollarının azaltılmasında TGF- β veya BMP-7 IGF-1 ile beraber kullanılabilir. Fibroblast growth factor (FGF) 'ler, özellikle FGF-2 ve FGF-18 hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak anabolik yolları uyarır ve agrekanazı baskılar (121). Platelet derived growth factor (PDGF) mezankimal kök hücreleri çeker ve proteoglikan üretimi ile kondrosit çoğalmasını uyarır (122). Trombositten zengin plazma OA 'da ek tedavi olarak kullanılabilecek büyüme faktörleri içerir; ancak OA hastalarında anlamlı sonuca varabilecek az sayıda çalışma yapılmıştır.

Sonuç olarak; biyoreaktörler üç boyutlu bir yapı içinde kıkırdak oluşumunu kolaylaştıracak fizyolojik koşulları sağlayan alanlardır. Otomatik biyoreaktörler, hücrelerle ekilmiş olan yapı iskeletlerinin mekanobiyolojik aktivasyonunu sağlar. Günümüzde üç tip ana biyoreaktör tipi mevcuttur: Hidrostatik, dinamik yüklemeli ve hidrodinamik.

2.3.9.6. Gen tedavisi

OA için kıkırdak oluşumunu sağlayan gen tedavisi amacıyla beş hedef gösterilmiştir: 1) Büyüme faktörleri; TGF- β , BMP, FGF, EGF ve IGF-1 β
 2) Transkripsiyon faktörleri; SOX9
 3) Sinyal transdüksiyon molekülleri; SMAD 'lar
 4) Proinflamatuvar sitokinlerin engellenmesi; TNF- α ve IL-1
 5) Apoptozis veya yaşlanmanın engellenmesi; Bcl-2 ve indirgenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS).

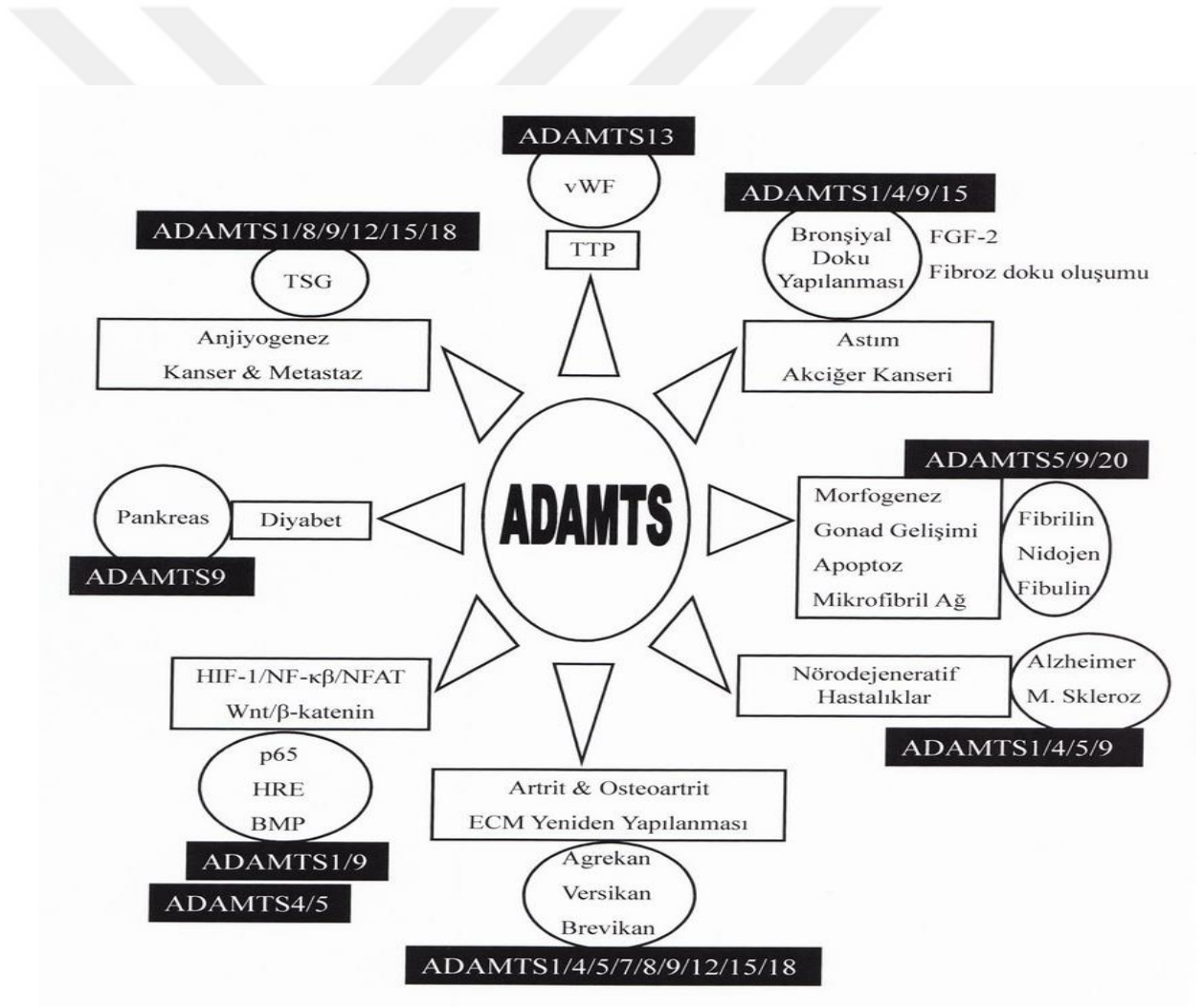
TGF- β 1 ile ilgili TissueGene-C 'nin etkinliği bir Faz 1 çalışmada detaylı bir şekilde araştırılmıştır. TissueGene-C, TGF- β 1 ekspresyonu yapan allojenik kondrositler içeren bir gen tedavi sistemidir. Bu ürünün güvenli bir ürün olduğu ispatlanmıştır ve OA tedavisinde faydaları üzerine ileri çalışmalar yapılmaktadır.

Genlerin taşınabilmesi için kullanılan çeşitli vektörler; nonviral ve viral olarak iki tipe ayrılır. Nonviral vektörler arasında plazmidler, lipozomlar, çıplak DNA ve kompleks DNA yer alır. Maalesef bu vektörler geçicidir; ancak enfeksiyona yol açmazlar. Adenovirüs, lentivirüs, herpes simpleks virüs ve foamy virüs gibi vektörler genleri direkt olarak DNA içine getirir ve dengeli bir gen ekspresyonu sağlar. Ancak konak DNA değişime uğrar; konak enfeksiyöz proteinlere reaksiyon gösterebilir ve insersiyonel mutagenез olabilir (123).



2.4. ADAMTS (A DISINTEGRIN-LIKE AND METALLOPROTEINASE WITH TROMBOSPONDIN TYPE-1 MOTIF) GEN AİLESİ

Osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kıkırdak matriks parçalanmasından sorumlu enzimler olarak bilinen ADAMTS enzimleri, bağ dokusunun yeniden yapılandırılması, pıhtılaşma, morfogenez, ovulasyon, anjiyogenez ve merkezi sinir sistemi hastalıklarında kritik görevler üstlenen bir proteinaz ailesidir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15: ADAMTS ilişkili hücresel olaylar ve bağlantılı moleküller

Birçok hastalığın patolojisindeki rolü sebebiyle A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif (ADAMTS) proteinazlarına gösterilen ilgi her geçen gün artmaktadır.

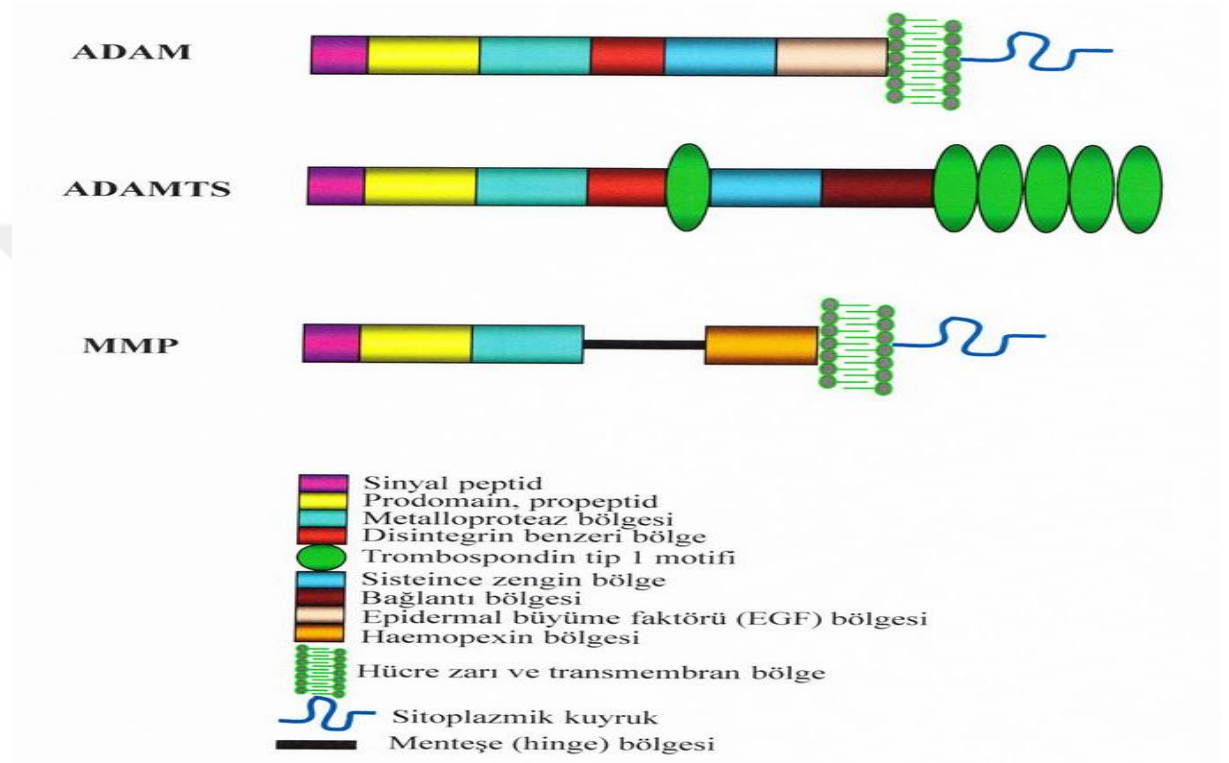
İlk olarak 1997 yılında Kuno ve ark. tarafından kolon kanserinde, inflamasyonla ilişkili olarak tanımlanmış olan ADAMTS proteinazların, günümüzde birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer aldığı bilinmektedir (124,125).

ADAMTS enzimleri birçok dokuda bulunmakla beraber embriyonik dönemde de sentezlenirler (126). ADAMTS 'lerin önemli fizyolojik fonksiyonlarından bazıları; doku yeniden yapılanması, pıhtılaşma, anjiyogenez ve ovulasyondur. Ayrıca hücre dışı matriksin ve bazal membranın parçalanması, tümör hücresi invazyonu ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de rol alırlar (127).

ADAMTS proteinazlara son zamanlarda artan ilginin sebeplerinden biri de osteoartrit gibi hastalıkların tedavisinde ilaç geliştirme çalışmalarında aday genler olmaları ve kanserde tümör oluşumunu engelleme potansiyelleridir.

2.4.1. ADAMTS Proteinazların Sınıflandırılması

M12 Metallopeptidaz ailesinden olan ADAMTS 'ler, çinko bağımlı matriks enzimleridir. Matriks metalloproteinaz (MMP), disintegrin ve metalloproteinazlar (ADAM), ADAMTS 'ler ile ilgili diğer çinko bağımlı proteazlardır (Şekil 2.16).



Şekil 2.16: ADAM, ADAMTS ve MMP 'ler ve aralarındaki motif farklılıkları

ADAM, ADAMTS ve MMP 'ler akraba olan proteinazlardır. Trombospondin motifli disintegrin ve metalloproteinazlar (ADAMTS) ve disintegrin motifli metalloproteinazlar (ADAM) adamalysin grubu içerisinde yer alırlar. Genel olarak, özelleşmiş bazı modüller dikkate alınmaz ise adamalysin grubu (ADAM ve ADAMTS) ve MMP proteinazlar, görev yaptığı doku tipi ve aldığı rollere göre farklı modüllerden meydana gelmişlerdir. MMP 'ler hücre dışı matriks bileşenlerini yıkıma uğratan çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidaz ailesidir. ADAM ve MMP proteinazlar, hücre zarına lokalize transmembran bölge içerirlerken, ADAMTS

proteinazlarında bu bölge yoktur. İnsanda 19 adet ADAMTS, 20 'den fazla ADAM ve 30 'dan fazla da MMP tanımlanmıştır.

Bu proteazların hücre dışı matriksin hasar ve onarım sürecindeki rolleri bilinmektedir (128). ADAMTS 'ler kollajen, versikan ve agrekan gibi hücre dışı matriksin yapısal proteinlerini parçalayarak etkilerini gösterirler ve metalloproteinazların doku inhibitörleri olarak bilinen Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP) tarafından inhibe edilirler. TIMP-3 şu an için bilinen en etkili ADAMTS inhibitörüdür (129). Farklı 19 adet genin ürünü olan ADAMTS proteinazlar görevlerine göre sınıflandırılmaktadır (125) (Tablo 2.6):

Tablo 2.6: ADAMTS proteinazlarının görevlerine göre sınıflandırılması

ADAMTS ailesi	Üyeler
Agrekanaz ailesi	ADAMTS1, 4, 5, 8, 9, 15, 16, 18
Anti-anjiyogenik ADAMTS'ler	ADAMTS1, 8, 9
Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)-ADAMTS'ler	ADAMTS7, 12
Gonadal (GON)-ADAMTS'ler	ADAMTS9, 20
Prokollajen ADAMTS'ler	ADAMTS2, 3, 14
von Willebrand faktör ADAMTS	ADAMTS13
Orphan (yetim) ADAMTS'ler	ADAMTS6, 10, 17, 19

ADAMTS1 ve ADAMTS8 anti-anjiyogenik ajanlar olarak bilinirler. Bu yüzden bu iki proteaz tümör supresyonunda hedef proteinazlardır. 2009 yılında yapılan bir çalışma ile hipoksinin, ADAMTS1 gen ekspresyonunu hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF-1) yoluyla harekete geçirdiği ilk kez gösterildi (130). ADAMTS1, ovulasyonda görev almakla beraber kalp krizinde güçlü bir şekilde eksprese edilen bir proteazdır (131). ADAMTS1 birçok organda eksprese edilirken, ADAMTS8 ekspresyonu sadece akciğerde gözlenmiştir (132). Kıkırdak dokuda

eksprese edilmeyen ADAMTS8, aterosklerozda makrofajdan zengin bölgelerde eksprese olmaktadır (133).

ADAMTS2, ADAMTS3 ve ADAMTS14, prokollajen kesim enzimleri olarak bilinmektedir (127). Kollajeni enzimatik olarak keserek prokollajenin kollajen haline dönüşümünü sağlar. ADAMTS2 gen mutasyonları tip VIIC Ehlers-Danlos sendromuna yol açar (125).

Bazı ADAMTS 'ler (1, 4, 5, 8, 9, 15, 16 ve 18) kıkırdağın ana bileşeni olan agrekan proteoglikanını enzimatik kesme özelliğine sahiptir (125). Agrekanı kesip parçaladıkları için bu grup agrekanazlar olarak adlandırılır (134). İlk kez 1999 yılında ADAMTS4, agrekanaz-1 olarak isimlendirilmiştir (135). Daha sonraları ADAMTS5, agrekanaz-2 olarak sınıflandırıldı. Matriks proteoglikanlarından versikan ve brevikanı da kesen agrekanazlar, osteoartrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının patogenezinde rol alırlar (125,127). Osteoartritte agrekanaz düzeyleri artmaktadır. ADAMTS5 'in etkisizleştirildiği farelerde yapılan çalışmalarda, bu farelerin osteoartrite karşı direnç kazandıkları görülmüştür (136,137). Bu çalışmalardan sonra ADAMTS5 (agrekanaz-2), farelerde esas agrekanaz olarak sınıflandırılmıştır. Fibröz dokularda ADAMTS5 eksikliğinin, fibroblast kök hücrelerinin olgun fibroblastlara dönüşümünü önleyen agrekan birikimine bağlı olarak sağlıklı bir onarım cevabına yol açtığı ve ADAMTS ailesi proteinazların diğer üyelerinden farklı olarak ADAMTS5 'nin kritik doku tamir sinyal olaylarını düzenleme kapasitesine sahip olduğu ileri sürülmüştür (138).

Kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP) parçalayan proteazlar; ADAMTS7 ve ADAMTS12 'dir. Bu iki ADAMTS, COMP-ADAMTS 'ler olarak bilinir. COMP (Trombospondin-5 olarak da bilinir), 524 kDa ağırlığında kalsiyum bağlayan, kıkırdağın yapısal bütünlüğünden ve diğer matriks molekülleriyle etkileşiminden sorumlu matriks glikoproteinidir. Agresif artrit hastalarında COMP düzeyleri yüksek bulunmuştur (139). ADAMTS9 ve ADAMTS20, GON-ADAMTS proteazlar olarak adlandırılır (125,127). GON, embriyonik gelişimde gonad distal tip hücrelerinde eksprese edilen bir metalloproteinazdır. ADAMTS20 mutasyonlarının beyaz renkli noktalı mutantlar oluşturduğu gösterilmiştir. Mutasyona sahip farelerde nöral yarıktaki defekt sonucu melanoblast gelişimi kusurludur (140).

ADAMTS13, hemostaz ve pıhtılaşma sisteminde önemli bir plazma proteini olan von Willebrand faktörünü (vWF) kesen bir proteinazdır. ADAMTS13, aynı zamanda “vWF cleaving protease (vWFCP)” olarak da tanımlanmaktadır. Trombositlerin kanama yerine yapışmasını sağlayan vWF, endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlenen büyük bir adezyon molekülüdür (141). ADAMTS13, vWF proteininin 1605. sırasındaki tirozin ve 1606. sırasındaki metiyonin amino asitleri arasındaki peptid bağına koparır ve pıhtılaşma için gerekli olan, daha küçük boyutlu vWF meydana gelir (142). İdeal boyuta gelen vWF, faktör VIII gibi pıhtılaşma faktörleri ile etkileşerek pıhtı oluşumunda rol alır. Anemi ve trombositopeni ile karakterize olan Trombotik Trombositopenik Purpura vakalarının çoğu büyük vWF multimerlerinin daha küçük birimlere ayrılmasından sorumlu olan ADAMTS13 enziminin eksikliğinden kaynaklanır (143). Von Willebrand faktörün proteolizi için gerekli olan ADAMTS13 ’ün hepatik stellat hücrelerde varlığı gösterilmiştir (144).

Proteolitik aktiviteden yoksun ADAMTS ’lere “ADAMTS-benzeri proteinler” denir. ADAMTS proteinazlara yapısal olarak benzemeleri ve hücre dışı matrikse bağlanma özelliklerinden dolayı ADAMTS düzenlenmesinde rol alabilecekleri tahmin edilmektedir. Papilin ve punctin, ADAMTS-benzeri proteinlere örnektir (125).

ADAMTSL2 mutasyonları yüksek TGF- β (transforming growth factor β) aktivitesi ile karakterize otozomal resesif “geleofizik displaziye” sebep olur. 9q34.2 bölgesine haritalanan geleofizik displazide; brakidaktili, kısa boyluluk, göz anomalileri ve kalp defektleri görülür (145).

ADAMTSL4 mutasyonlarında ise, otozomal resesif lens ektopisi rapor edilmiştir (146). Lensin asıcı ligamenti olan fibrilin-1 ’in mutasyonu sonucu oluşan Marfan sendromunun en major belirtisi de lens ektopisidir (145).

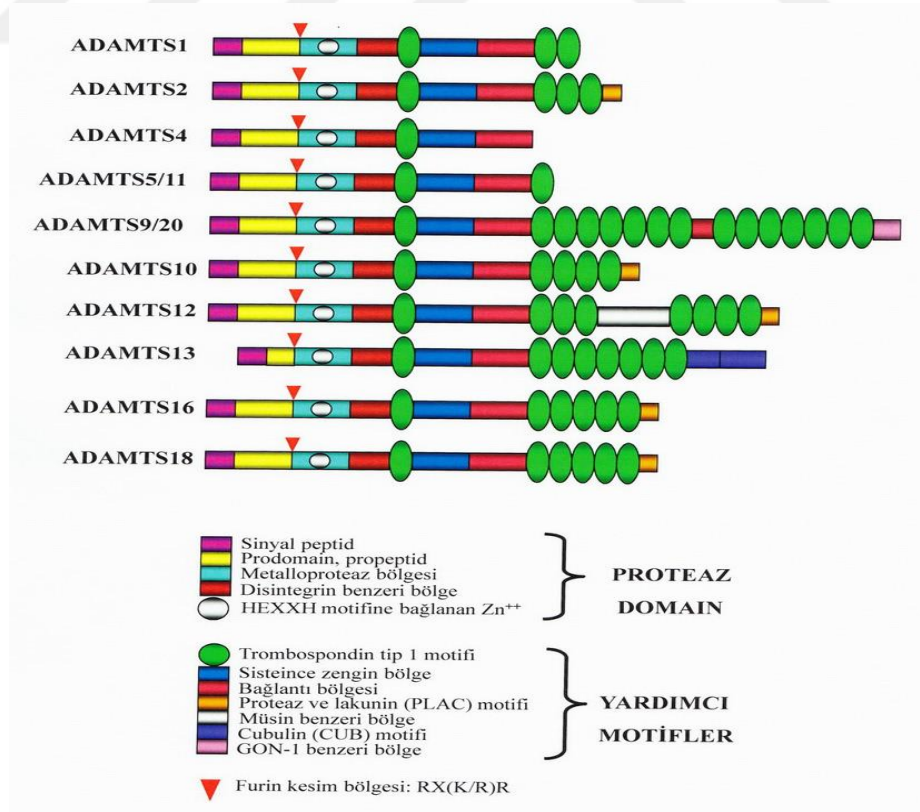
Bu proteinazlardan başka henüz görevi bilinmeyen veya bilinen bir substratı tespit edilememiş ADAMTS 'lere "orphan (yetim) proteazlar" (ADAMTS6, -10, -16, -17, -18 ve -19) denir (125).

2.4.2. ADAMTS Proteinazlarının Moleküler Organizasyonları

ADAMTS proteinlerinin diğer ADAM ve MMP 'lerden en ayırıcı özelliği trombospondin motiflerine sahip olmalarıdır (124,127) (Şekil 2.16). ADAMTS 'ler, aktif enzim kısmını içeren proteaz kısım ve trombospondin tekrarları içeren yardımcı yan modüllerden meydana gelirler (Şekil 2.17).

Proteaz kısım; sinyal peptid, propeptid, katalitik domain ve disintegrin benzeri modüllerden, yardımcı yan modüller ise trombospondin tekrarları içeren kısım, sisteince zengin modül ve "spacer" adı verilen bağlantı bölgesinden oluşur (124,128). ADAMTS 'ler, ADAM proteazlar gibi epidermal büyüme faktörü bölgesi ve transmembran modül içermezler (125,127).

Propeptid kısım, enzimi inaktif halde tutan kısımdır (147). Propeptid sayesinde enzim substrat ile etkileşim içine giremez. Furin gibi enzimler, propeptid bölgesinin kesilip uzaklaştırılmasından sorumludur. Bu enzimatik kesim ve aktifleşme süreci, zimojen aktivasyonu olarak bilinir (148).



Şekil 2.17: ADAMTS proteinazların domain organizasyonu

Çinko bağlama bölgesi içeren katalitik kısım, enzim aktivitesinden sorumludur. Tüm ADAMTS proteinazları, katalitik bölgelerinde aktif motif dizisine sahiptir (128). Aktif motif, HEXXHXXGXXHD dizisinden oluşur. Burada X herhangi bir amino asidi simgeler. Bu motifte mutasyon olursa katalitik aktivite tamamen kaybolur.

Bir diğer kısım, disintegrin benzeri bölge matriks ve hücre bağlanma süreçlerinde rol alabileceği belirtilmektedir (127). Disintegrinlerde, integrin ile bağlanmayı sağlayan arjinin/glisin/aspartik asid (RGD) tanıma sekansı vardır. Disintegrin benzeri bölge ADAMTS aktivitesi için gereklidir (125).

ADAMTS 'lere ismini veren trombospodin (TSP), 1971 yılında keşfedilen ilk anjiyogenez inhibitörüdür (149). TSP, trombositlerden salınan ekstraselüler matriks adezyon glikoproteinidir. ADAMTS 'lerin TSP motifi, fibronektin, kollajen ve laminin gibi hücre dışı matriks moleküllerine bağlanarak, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde rol alır.

Sisteince zengin bölge ve bağlantı bölgesi, substrat spesifikliğı ve matrikse yerleşme mekanizmalarında rol alır.

Bu modüllere ilave olarak bazı ADAMTS 'ler kendilerine özgü, GON, PLAC ve CUB gibi özel motifler içerir (127). Örneğin, PLAC (proteinase and lacunin) motifi, ADAMTS aile üyelerinin yarısına yakınında (ADAMTS2, -3, -10, -12, -14, -16, -17, -18 ve -19) yer alır. Yine diğer ADAMTS 'lerden farklı olarak ADAMTS13 'ün, C- terminal bölgesinde, CUB-1 ve CUB-2 olmak üzere iki adet CUB (complement C1r/C1s –urchin epidermal growth factor-bone morphogenetic protein-1) motifi bulunur. CUB, ADAMTS13 'ün vWF 'e bağlanması için kenetlenme bölgesidir (129,147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınmıştır (Tarih ve sayı: 13.04.2016/4). Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan maddi destek alınmamış, çalışmaya dair masraflar yürütücüler tarafından karşılanmıştır.

3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Çalışmamıza Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Mayıs 2015 – Nisan 2016 tarihleri arasında diz ağrısı şikayetiyle başvuran 80 hasta dahil edildi. 18–75 yaş arasında, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) diz OA tanı kriterlerine göre primer diz OA 'i tanısı konmuş olup diz eklemine yönelik intraartiküler enjeksiyon ya da operasyon yapılacak hastalar ile OA tanısı almasa da menisküs problemleri nedeniyle diz artroskopisi uygulanacak hastalar (Evre 0 olan hastalar) çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı:

1. Eşlik eden inflamatuvar romatizmal hastalıkları olanlar
2. Son 1 yıl içinde eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu uygulanmış olması
3. Son 1 yıl içinde eklem içi hyaluronik asit enjeksiyonu uygulanmış olması
4. Daha önce diz eklemine yönelik cerrahi uygulanmış hastalar
5. Nörolojik ve nöromusküler sistem hastalığı olanlar
6. Malignitesi olan hastalar
7. Tüm sekonder nedenlere bağlı gonartrozu olan hastalar

3.2. RADYOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin demografik verileri kaydedildi. Hastaların ayakta yük vererek ön-arka ve 30 derece fleksiyonda lateral pozisyonlarda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Hastaların çekilen grafileri Kellgren-Lawrence (K-L) skalasına göre değerlendirilerek, evre 0-4 arasında beş farklı gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların diz eklemlerindeki ağrı, sertlik/tutukluluk ve fiziksel fonksiyonları WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) soru skalasıyla değerlendirildi. WOMAC indeksi 1982 yılında geliştirilmiş; 24 madde içeren ağrı, fonksiyon ve tutukluğun değerlendirildiği çok boyutlu bir indekstir (76). Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissettiği ağrı şiddeti sorgulanır. Sertlik alt parametresi için öncelikle sertlik hissi tanımlanır ve değerlendirilen eklem yada eklemlerde son 24 saat içinde hissedilen eklem sertliği iki soru ile sorgulanır. Fiziksel fonksiyon puanı için son 24 saat içinde eklem veya eklemlerde artrit nedeniyle yerine getirmekte zorluk çekilen 17 aktivite sorgulanır. Her soru için 0-4 arası bir puan verilerek toplamda hastaya ait WOMAC skoru 96 puan üzerinden değerlendirilir. 0 sağlıklı, 96 ise çok kötü anlamına gelir.

Tablo 3.1: WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoartrit indeksi

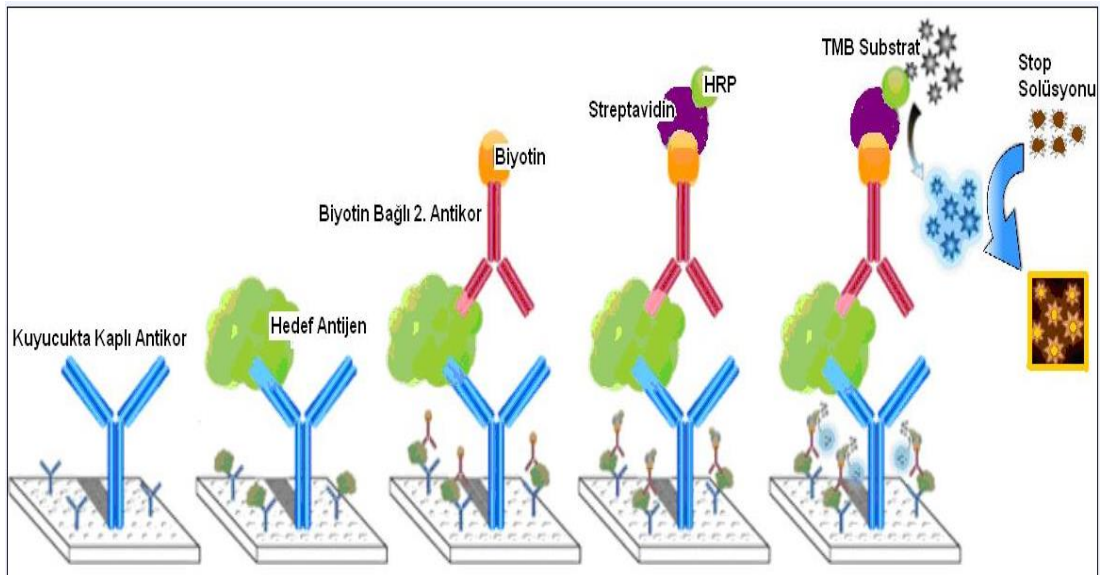
	Yok (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)	Çok şiddetli (4)
Ağrı					
Yürümekle					
Merdivende					
Gece yatakta					
İstirahatte					
Ayakta durmakla					
Sertlik/ tutukluk					
Sabah ilk yürüme sırasında					
Gün içinde uzanma, istirahat sonrasında					
Fiziksel fonksiyon					
Merdiven inme					
Merdiven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

3.3. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Çalışmaya dahil olan hastaların diz eklemlerinden sinoviyal sıvı örnekleri alınarak, numuneler çalışılınca kadar -80 °C 'de muhafaza edildi.

3.3.1. Elisa

Hastalardan alınan sinoviyal sıvı örneklerinin ADAMTS5 düzeyleri Human ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 5 (ADAMTS5) ELISA Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntemde; her test için spesifik antikor kaplı mikro-kuyucuklar kullanılarak, her adım sonrası reaksiyona girmeyen maddeleri temizlemek için yıkama yapıldı. İlk aşamada hedef antijeni aradığımız serumlar eklendi ve antikor-antijen bağlanması sağlandı. Daha sonra antijene spesifik biyotinlenmiş ikinci antikor eklendi. Biyotine yüksek afiniteli streptavidin-horseradish peroxidase (HRP) enzimi eklendi ve ikinci antikora bağlandı. Peroksidaz enzimi ile reaksiyona girecek substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklendi ve reaksiyon sonrası antijen miktarıyla orantılı mavi renk değişimi gözlemlendi. Bunun ardından stop solüsyonu reaksiyonun durdurulması için eklendi ve oluşmuş olan mavi rengin sarı renge dönüşümü gözlemlendi. Mikrokuyucuklar ELISA okuyucu cihazına (BioTek, ELX808, USA) yüklenerek okutuldu. Her testin standart eğrileri çizildi ve absorbans değerleri bu eğrilere göre elde edildi. Kullanılan ELISA yönteminin aşamaları Şekil 3.1 'de gösterilmiştir (150).



Şekil 3.1: ELISA çalışma prensibi (150)

3.3.2. Elisa Yöntemiyle ADAMTS5 Ölçümü

Ölçüm için kullanılan ticari kitin prospektüs bilgileri Tablo 3.2 'de verilmiştir:

Tablo 3.2: Ticari kit prospektüs bilgileri

Adı	Human ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 5(ADAMTS5) ELISA Kit
Katalog No	CK-E91166
Range	5ng/ml →900ng/ml
Sensitivity	2.51ng/ml

Çalışma sırasında kullanılan kit içeriğindeki reaktifler şunlardır:

- Bir adet insan ADAMTS5 antikoru ile kaplı 96 kuyucuk içeren mikropate
- Standard (960 ng/ml) (0.5 ml)
- Standard seyreltici (3 ml)
- Str-HRP solüsyonu (6 ml)
- Biyotin bağlı anti-ADAMTS5 antikoru (1 ml)
- Örnek seyreltici tampon (20 ml) (MIX seyreltici konsantresi (20 ml))
- Tetrametilbenzidin (TMB) içeren renklendirici ajan (10 ml)
- Chromogen Solüsyonu A (6 ml)
- Chromogen Solüsyonu B (6 ml)
- Stop solüsyonu (6 ml)

Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve serum örnekleri kit prospektüsüne göre hazırlandı. Tüm aşamaları oda sıcaklığında gerçekleştirilen testin uygulama aşamaları aşağıda belirtilmiştir:

Numunelerin pipetleneceği kuyucuklara 40 µl serum örneği, 10 µl ADAMTS5 antikoru ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Standartlar için ayrılan kuyucuklara ise seri dilüsyonla hazırlanmış standart solüsyonlarından 50 µl ve

Streptavidin-HRP solüsyonundan 50 µl eklendi. Blank için ayrılan kuyucuğa sadece 50 µl Chromogen solution A ve 50 µl Chromogen solution B eklendi. Hazırlanan plate 'in üzeri kapatılarak 37 °C ve 400 RPM hızındaki VWR marka sheaker 'da 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra Thermo Well wash Versa marka, ELISA yıkayıcıda her kuyucuya 400 µl phosphate-buffered saline (PBS) verecek şekilde ayarlanmış protokolle 3 kez yıkandı. Bunun ardından her bir kuyucuğa olacak şekilde 50 µl Chromogen solution A ve 50 µl Chromogen solution B solüsyonları eklendi ve ışıktan korunacak şekilde 37 °C 'de inkübasyona bırakıldı. Standart kuyucuklarındaki mavi renklenme baz alınarak 10 dakika sonunda her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu sonrasında kuyucuklardaki mavi rengin sarıya dönüşümü tamamlandığında, BioTek ELX808 marka ELISA reader 'ında 450 nm absorbans okuması yapıldı. Serum ADAMTS5 konsantrasyon değerleri GEN 5 programı aracılığıyla hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında normal dağılmayan kesikli ya da sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Conover 'ın çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman 'ın korelasyon testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaşları 20 ile 85 arasında değişen 80 olgunun verileri değerlendirilmiştir. Olguların yaş ortalaması $60,7 \pm 17,1$ (yıl) idi. Olguların 27 'si (%33,8) erkeklerden, 53 'ü (%66,2) kadınlardan oluşmaktaydı. Olguların hastalıklı tarafı 41 'inde (%51,3) sağ, 25 'inde (%31,2) sol, 14 'ünde (%17,5) ise bilateral idi. Olguların 9 'u (%11,3) Evre 0, 18 'i (%22,5) Evre 1, 17 'si (%21,2) Evre 2, 18 'i (%22,5) Evre 3, 18 'i (%22,5) Evre 4 idi.

Tablo 4.1: Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n=80
Yaş (yıl)	$60,7 \pm 17,1$
<i>Yaş aralığı (yıl)</i>	20-85
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	27 (%33,8)
<i>Kadın</i>	53 (%66,2)
Taraf	
<i>Sağ</i>	41 (%51,3)
<i>Sol</i>	25 (%31,2)
<i>Bilateral</i>	14 (%17,5)
Evre	
<i>0</i>	9 (%11,3)
<i>1</i>	18 (%22,5)
<i>2</i>	17 (%21,2)
<i>3</i>	18 (%22,5)
<i>4</i>	18 (%22,5)

Olguların medyan WOMAC A alt boyutu 11 (minimum 0, maksimum 20) iken medyan WOMAC B alt boyutu 4 (minimum 0, maksimum 8), medyan WOMAC C alt boyutu 35,5 (minimum 0, maksimum 68) olup medyan WOMAC toplam skoru 52 (minimum 0, maksimum 96) olarak saptanmıştır. Olguların medyan ADAMTS düzeyi 149,6 olup ADAMTS ölçümleri 60,3 ile 992,6 arasında değişmekteydi.

Tablo 4.2: Olguların WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Medyan	Minimum	Maksimum
WOMAC A	11	0	20
WOMAC B	4	0	8
WOMAC C	35,5	0	68
WOMAC T	52	0	96
ADAMTS	149,6	60,3	992,6

Evreler arasında medyan WOMAC A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), Evre 0 'a göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Evre 1 'e göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Evre 2 'e göre sırasıyla; Evre 3 ve 4 'ün de medyan WOMAC A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,017$ ve $p<0,001$). Ayrıca Evre 3 'e göre Evre 4 'ün medyan WOMAC A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$) (bkz Tablo 4.3 ve Şekil 4.1).

Evreler arasında medyan WOMAC B düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), Evre 0 'a göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC B düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Evre 1 'e göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC B düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,035$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Evre 2 'e göre sırasıyla; Evre 3 ve 4 'ün de medyan WOMAC B düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$ ve $p<0,001$). Ayrıca Evre 3 'e göre Evre 4 'ün medyan WOMAC B düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$) (bkz Tablo 4.3 ve Şekil 4.1).

Evreler arasında medyan WOMAC C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), Evre 0 'a göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC C düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Evre 1 'e göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC C düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Evre 2 'e göre sırasıyla; Evre 3 ve 4 'ün de medyan WOMAC C düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$ ve $p<0,001$). Ayrıca Evre 3 'e göre Evre 4 'ün medyan WOMAC C düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,010$) (bkz Tablo 4.3 ve Şekil 4.1).

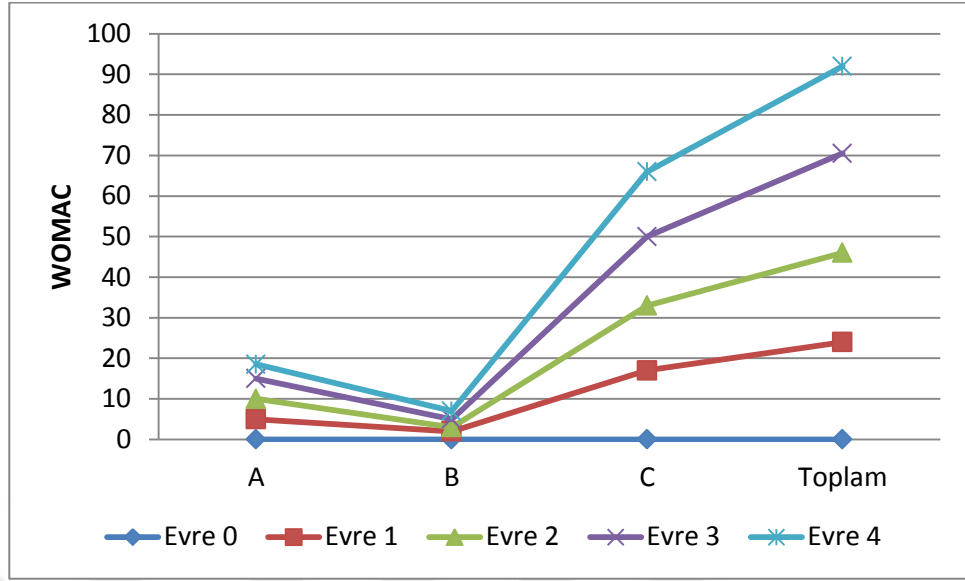
Evreler arasında medyan WOMAC toplam düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), Evre 0 'a göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC toplam düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Evre 1 'e göre sırasıyla; Evre 2, 3 ve 4 'ün medyan WOMAC toplam düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Evre 2 'e göre sırasıyla; Evre 3 ve 4 'ün de medyan WOMAC toplam düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$ ve $p<0,001$). Ayrıca Evre 3 'e göre Evre 4 'ün medyan WOMAC toplam düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,010$) (bkz Tablo 4.3 ve Şekil 4.1).

Evreler arasında medyan ADAMTS düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), Evre 0 'a göre sırasıyla; Evre 1, 2, 3 ve 4 'ün medyan ADAMTS düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Evre 1, 2, 3 ve 4 'ün ise birbirleri arasında medyan ADAMTS düzeyleri yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (bkz Tablo 4.3 ve Şekil 4.2).

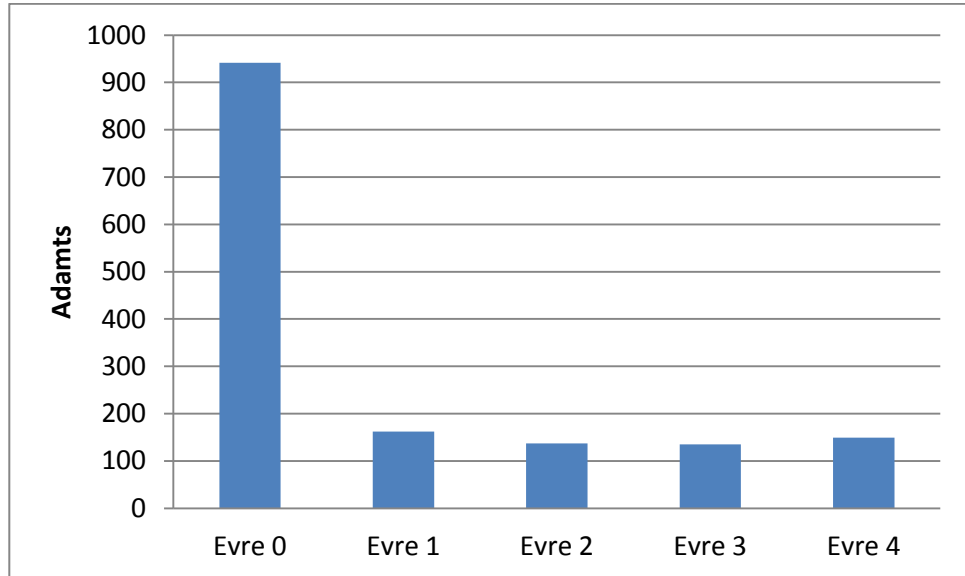
Tablo 4.3: Olguların evrelerine göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri

Değişkenler	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	p-değeri †
WOMAC A	0 (0-1) ^{a,b,c}	5 (3-6) ^{d,e,f}	10 (7-13) ^{a,d,g,h}	15 (11-17) ^{b,e,g,i}	18,5 (16-20) ^{c,f,h,i}	<0,001
WOMAC B	0 (0-1) ^{a,b,c}	2 (1-2) ^{d,e,f}	3 (2-4) ^{a,d,g,h}	5 (3-6) ^{b,e,g,i}	7 (6-8) ^{c,f,h,i}	<0,001
WOMAC C	0 (0-4) ^{a,b,c}	17 (14-19) ^{d,e,f}	33 (29-38) ^{a,d,g,h}	50 (45-56) ^{b,e,g,i}	66 (62-68) ^{c,f,h,i}	<0,001
WOMAC	0 (0-6) ^{a,b,c}	24 (18-27) ^{d,e,f}	46 (39-54) ^{a,d,g,h}	70,5 (61-77) ^{b,e,g,i}	92 (84-96) ^{c,f,h,i}	<0,001
Toplam						
ADAMTS	941,6 (719,5- 992,6) ^{a,b,c,j}	162,2 (92,1- 984,1) ^j	137,1 (60,3- 815,7) ^a	135,3 (61,4- 214,6) ^b	149,4 (91,3- 983,6) ^c	<0,001

† Kruskal Wallis testi, a: Evre 0 ile Evre 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Evre 0 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c: Evre 0 ile Evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), d: Evre 1 ile Evre 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), e: Evre 1 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), f: Evre 1 ile Evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), g: Evre 2 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), h: Evre 2 ile Evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), i: Evre 3 ile Evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), j: Evre 0 ile Evre 1 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).



Şekil 4.1: Olguların evrelerine göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları



Şekil 4.2: Olguların evrelerine göre ADAMTS düzeyleri

Kadın ve erkekler arasında medyan WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC toplam ve ADAMTS düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4: Olguların cinsiyetlerine göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri

Değişkenler	Erkek	Kadın	p-değeri †
WOMAC A	12 (0-19)	11 (0-20)	0,710
WOMAC B	3 (0-7)	4 (0-8)	0,458
WOMAC C	36 (0-66)	35 (0-68)	0,741
WOMAC Toplam	52 (0-92)	52 (0-96)	0,699
ADAMTS	137,1 (73,1-983,6)	155,8 (60,3-992,6)	0,270

† Mann Whitney U testi.

Yaş ile ADAMTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,329$ ve $p=0,003$). Evre ile ADAMTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,315$ ve $p=0,004$).

WOMAC A ile ADAMTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,305$ ve $p=0,006$). WOMAC B ile ADAMTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,278$ ve $p=0,013$). WOMAC C ile ADAMTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,322$ ve $p=0,004$). WOMAC toplam ile ADAMTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,308$ ve $p=0,005$).

Tablo 4.5: Olguların yaş, evre, WOMAC alt boyut, toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Yaş	-0,329	0,003
Evre	-0,315	0,004
WOMAC A	-0,305	0,006
WOMAC B	-0,278	0,013
WOMAC C	-0,322	0,004
WOMAC Toplam	-0,308	0,005

† Spearman'ın korelasyon testi.

Yaş ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,696$ ve $p<0,001$).

Yaş ile WOMAC A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,694$ ve $p<0,001$). Yaş ile WOMAC B arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,706$ ve $p<0,001$). Yaş ile WOMAC C arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,693$ ve $p<0,001$). Yaş ile WOMAC toplam arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,700$ ve $p<0,001$).

Evre ile WOMAC A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,972$ ve $p<0,001$). Evre ile WOMAC B arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,950$ ve $p<0,001$). Evre ile WOMAC C arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,978$ ve $p<0,001$). Evre ile WOMAC toplam arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,978$ ve $p<0,001$).

Tablo 4.6: Olguların yaş ve evreleriyle WOMAC alt boyut ile toplam skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	<i>Yaş</i>		<i>Evre</i>	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> <i>†</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> <i>†</i>
Yaş			0,696	<0,001
Evre	0,696	<0,001		
WOMAC A	0,694	<0,001	0,972	<0,001
WOMAC B	0,706	<0,001	0,950	<0,001
WOMAC C	0,693	<0,001	0,978	<0,001
WOMAC	0,700	<0,001	0,978	<0,001
Toplam				

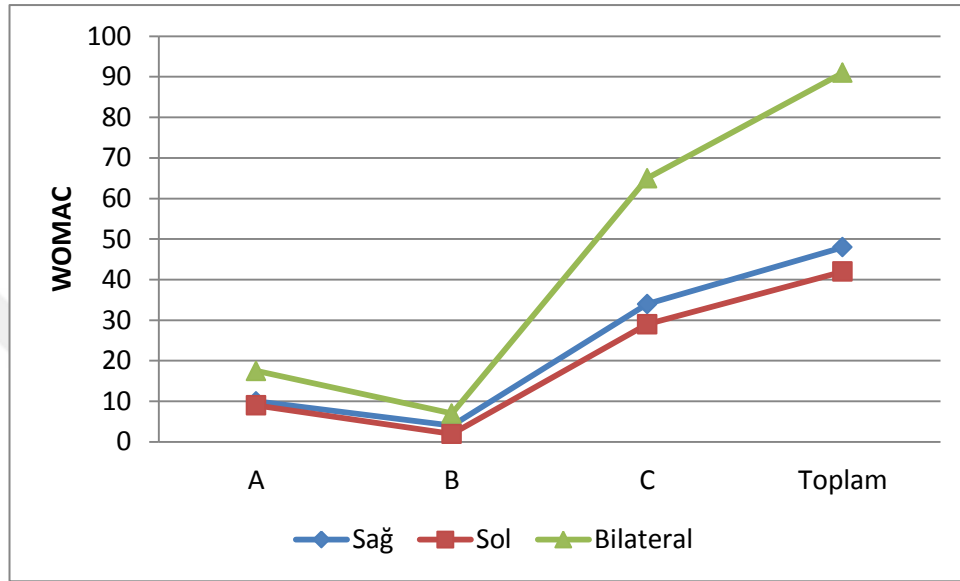
† Spearman'ın korelasyon testi.

Hastalık taraflarına göre medyan WOMAC A düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup söz konusu farka neden olan durum sağ ve sol tarafa göre bilateral olan grubun medyan WOMAC A düzeyinin daha yüksek bulunmasıydı ($p<0,001$) (bkz Tablo 4.7 ve Şekil 4.3).

Hastalık taraflarına göre medyan WOMAC B düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup söz konusu farka neden olan durum sağ ve sol tarafa göre bilateral olan grubun medyan WOMAC B düzeyinin daha yüksek bulunmasıydı ($p<0,001$) (bkz Tablo 4.7 ve Şekil 4.3).

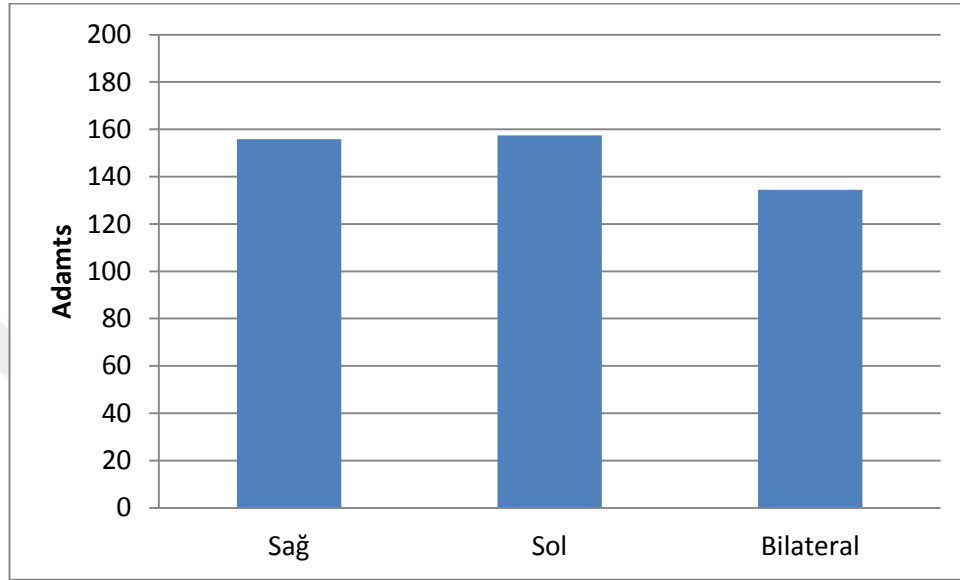
Hastalık taraflarına göre medyan WOMAC C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup söz konusu farka neden olan durum sağ ve sol tarafa göre bilateral olan grubun medyan WOMAC C düzeyinin daha yüksek bulunmasıydı ($p<0,001$) (bkz Tablo 4.7 ve Şekil 4.3).

Hastalık taraflarına göre medyan WOMAC toplam düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup söz konusu farka neden olan durum sağ ve sol tarafa göre bilateral olan grubun medyan WOMAC toplam düzeyinin daha yüksek bulunmasıydı ($p<0,001$) (bkz Tablo 4.7 ve Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Olguların taraflarına göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları

Hastalık taraflarına göre medyan ADAMTS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,074$) (bkz Tablo 4.7 ve Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Olguların taraflarına göre ADAMTS düzeyleri

Tablo 4.7: Olguların taraflarına göre WOMAC alt boyut ve toplam skorları ile ADAMTS düzeyleri

Değişkenler	Sağ	Sol	Bilateral	p-değeri †
WOMAC A	10 (0-20) ^a	9 (0-19) ^b	17,5 (14-20) ^{a,b}	<0,001
WOMAC B	4 (0-8) ^a	2 (0-8) ^b	7 (4-8) ^{a,b}	<0,001
WOMAC C	34 (0-68) ^a	29 (0-68) ^b	65 (47-68) ^{a,b}	<0,001
WOMAC	48 (0-96) ^a	42 (0-95) ^b	91 (66-96) ^{a,b}	<0,001
Toplam				
ADAMTS	155,8 (60,3-984,1)	157,5 (73,1-992,6)	134,5 (84,9-326,7)	0,074

† Kruskal Wallis testi, a: Sağ ile bilateral arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Sol ile bilateral arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Kadın ve erkekler arasında medyan yaşlar istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,090$). Hastalık taraflarına göre medyan yaşlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup söz konusu farka neden olan durum sağ ve sol tarafa göre bilateral olan grubun medyan yaşının daha yüksek bulunmasıydı ($p<0,001$). Evrelere göre medyan yaşlarda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p<0,001$). Evre 0 'a göre sırasıyla; Evre 1,2,3 ve 4 'ün medyan yaşı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). Evre 1 'e göre sırasıyla; Evre 3 ve 4 'ün de medyan yaşı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). Ayrıca Evre 2 'ye göre Evre 4 'ün medyan yaşı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 4.8: Olguların cinsiyet, taraf ve evrelerine göre yaşları

Değişkenler	Yaş	p-değeri
Cinsiyet		0,090†
<i>Erkek</i>	60 (22-84)	
<i>Kadın</i>	69 (20-85)	
Taraf		<0,001‡
<i>Sağ</i>	60 (20-80) ^a	
<i>Sol</i>	60 (21-84) ^b	
<i>Bilateral</i>	74,5 (67-85) ^{a,b}	
Evre		<0,001‡
0	23 (20-28) ^{c,d,e,f}	
1	56 (40-74) ^{c,g,h}	
2	62 (50-83) ^{d,i}	
3	69,5 (47-80) ^{e,g}	
4	73 (66-85) ^{f,h,i}	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi, a: Sağ ile bilateral arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Sol ile bilateral arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c: Evre 0 ile Evre 1 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,006$), d: Evre 0 ile Evre 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), e: Evre 0 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), f: Evre 0 ile Evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), g: Evre 1 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,005$), h: Evre 1 ile Evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), i: Evre 2 ile Evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Kadın ve erkekler arasında medyan evre istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,731$). Hastalık taraflarına göre medyan evrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup söz konusu farka neden olan durum sağ ve sol tarafa göre bilateral olan grubun medyan evresinin daha yüksek bulunmasıydı ($p<0,001$).

Tablo 4.9: Olguların cinsiyet ve taraflarına göre evrelerin dağılımı

Değişkenler	Evre	p-değeri
Cinsiyet		0,731†
<i>Erkek</i>	2 (0-4)	
<i>Kadın</i>	2 (0-4)	
Taraf		<0,001‡
<i>Sağ</i>	2 (0-4) ^a	
<i>Sol</i>	2 (0-4) ^b	
<i>Bilateral</i>	4 (3-4) ^{a,b}	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi, a: Sağ ile bilateral arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Sol ile bilateral arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Osteoartrit (OA); özellikle yük taşıyan eklemlerde ilerleyici olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize noninflamatuvar, kronik, dejeneratif bir hastalıktır (9,10,16). Birçok çalışmada ilerlemiş yaştan OA için önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (19,20,21,22). OA 25-34 yaş arasında % 0.1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran % 80'lerin üzerine çıkmaktadır.

OA sinovyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdağının kaybını, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesini ve osteofitlerin gelişimini içermektedir. Yapılan çalışmalarda OA 'lı olguların sinovyal sıvılarındaki NO ve malondialdehid düzeyleri, kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek olarak ölçülmüştür (34). NO oksijen varlığında nitrit ve nitrata, diğer reaktif oksijen radikallerinin varlığında ise önce peroksinitrite (ONOO-) sonra da hidroksil radikallerine (OH ve H₂O₂) dönüşür (44,45). Peroksinitrit, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatan sitotoksik bir radikaldır. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise malondialdehid (MDA) adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır (46). Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri ile hücre dışı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır (47).

OA 'teki kıkırdak yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları (MMP) önemli rol oynamaktadır. OA 'de bu ailenin üyesi olan 3 enzimin yüksek olduğu görülmektedir; Kollajenazlar, Stromelisin ve Jelatinazlar. Kollajenaz doğal kollajenin, stromelisin proteoglikanların, jelatinaz ise denatüre kollajenin yıkımından sorumludur. OA gelişiminin ikinci evresinde tamir yanıtı proteazların katabolik etkisine karşı koyabilir ve bazen dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir yanıtı yıllarca sürebilir; bazen hastalığın gidişini geçici de olsa durdurabilir. Dahası bazı tedavi girişimleri tamir yanıtının gelişimini sağlayabilir. Stabilizasyon veya tamir girişiminin başarısız olması hastalığın üçüncü döneminin

oluşumuna yol açar. Progresif bir kıkırdak kaybı, kondrositik anabolik ve proliferatif yanıtlarda azalma söz konusu olur.

ADAM, ADAMTS ve MMP 'ler akraba olan proteinazlardır. Trombospondin motifli disintegrin ve metalloproteinazlar (ADAMTS) ve disintegrin motifli metalloproteinazlar (ADAM) adamalysin grubu içerisinde yer alırlar. İnsanda 19 adet ADAMTS, 20 'den fazla ADAM ve 30 'dan fazla da MMP tanımlanmıştır.

Bu proteazların hücre dışı matriksin hasar ve onarım sürecindeki rolleri bilinmektedir (128). ADAMTS 'ler kollajen, versikan ve agrekan gibi hücre dışı matriksin yapısal proteinlerini parçalayarak etkilerini gösterirler.

Bazı ADAMTS 'ler (1, 4, 5, 8, 9, 15, 16 ve 18) kıkırdağın ana bileşeni olan agrekan proteoglikanını enzimatik kesme özelliğine sahiptir (125). Agrekanı kesip parçaladıkları için bu grup agrekanazlar olarak adlandırılır (134). İlk kez 1999 yılında ADAMTS4, agrekanaz-1 olarak isimlendirilmiştir (135). Daha sonraları ADAMTS5, agrekanaz-2 olarak sınıflandırıldı. Matriks proteoglikanlarından versikan ve brevikanı da kesen agrekanazlar, osteoartrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının patogenezinde rol alırlar (125,127).

Kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP) parçalayan proteazlar; ADAMTS7 ve ADAMTS12 'dir. Agresif artrit hastalarında COMP düzeyleri yüksek bulunmuştur (139).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar ADAMTS 'lerin osteoartritle yakından ilişkili olduğunu göstermekle beraber; hastalığın tanısı ve tedavisinde yeni metodlar ortaya koymak için bununla ilgili daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple bizim çalışmamızda da son yıllarda artrit patogenezindeki etkisi araştırılan ADAMTS proteinaz ailesinin bir üyesi olan ADAMTS5 enzimi ile OA ilişkisini araştırdık.

Glasson ve arkadaşları; ADAMTS5 nakavt farelerde yapılan çalışmalarda ADAMTS4 nakavt farelerde yapılan çalışmaların aksine bu farelerin osteoartrite karşı direnç kazandıklarını göstermişlerdir (137). Sonuç olarak ADAMTS5 'in (agrekanaaz-2) farelerde esas agrekanaaz olduğunu iddaa etmişlerdir.

Echtermeyer ve arkadaşları tarafından; ADAMTS5 aktivasyonunun sindekan-4 tarafından indüklendiği ve sindekan-4 spesifik antikor verilen farelerde osteoartritlik kıkırdak yıkımını engellediği görülmüştür. Bu yüzden sindekan-4 inhibisyonunun OA 'da kıkırdak yıkımının tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (151).

Bau ve arkadaşları; ileri evre diz OA 'li hastaların kıkırdaklarında ADAMTS4 ve ADAMTS5 ekspresyonunun normal kıkırdak dokusuna göre hafif arttığını ortaya koymuşlar (152).

Naito ve arkadaşları; ADAMTS4 'ün osteoartritlik kıkırdakta çokça eksprese edildiğini; ancak ADAMTS5 'in osteoartritlik kıkırdağın yanı sıra normal kıkırdak dokusunda da eksprese edilebildiğini ortaya koymuşlardır. ADAMTS4 'ün insan osteoartritlik kıkırdak dokusundaki hasarlanmada önemli rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (153).

Kevorkian ve arkadaşları; insan osteoartritlik kıkırdağında normal kıkırdağa oranla ADAMTS2, ADAMTS12, ADAMTS14 ve ADAMTS16 genlerinde ekspresyonun arttığını; ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinde ise ekspresyonun azaldığını real-time PCR yöntemiyle ortaya koymuşlardır (154).

Kamm ve arkadaşlarının atlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; normal ve osteoartritli eklemlerdeki birkaç sitokin ve katabolik enzimin ekspresyonu; sinoviyal membranlarda, sinoviyal sıvılarda ve eklem kıkırdağında araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; ADAMTS4 'ün osteoartritte eklem kıkırdağının hasarlanmasında primer agrekan olabileceğini bildirmişlerdir (155).

Bugüne kadar ADAMTS genleri ve enzimleri ile ilgili yapılan çalışmalarda açığa çıkan sonuçların birbirinden farklı olmasının nedeni araştırılan dokuların çeşitli olmasına ve ölçüm için kullanılan yöntemlerin farklı olmasına bağlı olabilir.

Enshui Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan, bizim çalışmamıza oldukça benzer bir çalışmada 144 hastanın sinoviyal sıvılarında ADAMTS4, ADAMTS5 ve bunların proteolitik ürünü olan ARGxx bakılmıştır. Hastaları eklem kıkırdağındaki hasarlanmaya göre erken, orta ve geç olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Hastaların sinoviyal sıvılarındaki ADAMTS4, ADAMTS5 ve ARGxx ekspresyonunu ELISA ve Western blot yöntemiyle ölçmüşler. Sonuç olarak ADAMTS4 ve ARGxx ekspresyonunu erken evre OA 'li hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu sonuca bağlı olarak osteoartrit gelişimine agrekan azalmasının neden olabileceği görüşünü ortaya koymuşlardır. Erken evre OA 'li hasta grubunda ADAMTS5 ve ileri evre OA 'li hasta grubunda ADAMTS4, ADAMTS5 ve ARGxx anlamlı olarak orta evre OA 'li hasta grubundan yüksek bulunmuş. Hem ADAMTS4 hem de ADAMTS5; ARGxx ekspresyonu ile korele bulunmuş. İnsan eklem kıkırdağında hasarlanmaya neden olan asıl agrekanın ADAMTS4 olduğunu ve ARGxx ile ilişkisinin ADAMTS5-ARGxx ilişkisinden daha fazla olduğunu söylemişlerdir (156).

Biz yaptığımız çalışmada; OA 'li hastalarda hastalığın evresi ve tarafı, WOMAC skoru, hastaların yaşı ve cinsiyeti ile sinoviyal sıvılarındaki ADAMTS5 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamızda evreler arasında medyan ADAMTS5 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), Evre 0 'a göre sırasıyla; Evre 1, 2, 3 ve 4 'ün medyan ADAMTS düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Evre 1, 2, 3 ve 4 'ün ise birbirleri arasında medyan ADAMTS düzeyleri yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Evre ile ADAMTS5 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,315$ ve $p=0,004$). Bu ortaya çıkan sonuç bize osteoartritin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde agrekan azalmasının rolü olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda yaş ile ADAMTS5 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,329$ ve $p=0,003$). Bu sonuç bize yaş ilerledikçe sinoviyal sıvıdaki ADAMTS5 düzeyinin azaldığını ve buna bağlı olarak da osteoartritin ortaya çıktığını göstermektedir.

Bu çalışmamızda WOMAC A ile ADAMTS5 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,305$ ve $p=0,006$). WOMAC B ile ADAMTS5 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,278$ ve $p=0,013$). WOMAC C ile ADAMTS5 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,322$ ve $p=0,004$). WOMAC toplam ile ADAMTS5 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,308$ ve $p=0,005$). Hastalığın evresi arttıkça WOMAC skorlarının da artması, WOMAC skorlarıyla ADAMTS5 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptanmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda kadın ve erkekler arasında medyan WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC toplam ve ADAMTS düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bunun nedeni olarak kadın ve erkek hastaların evrelere göre homojen dağılmasını gösterebiliriz.

Yaptığımız bu çalışmada hastalık taraflarına göre medyan ADAMTS5 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,074$) Bilateral tutulumu olan hastaların sadece tek taraflı tutulumu olan hastalara göre ADAMTS5 düzeyleri daha düşük bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bunun muhtemelen hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Bu sonuçlar, ADAMTS5 düzeyi ile osteoartritin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon olduğunu göstermekle birlikte daha fazla hasta sayısının olduğu geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Gonartrozlu hastalarda klinik ve radyolojik bulgular ile sinoviyal sıvıdaki ADAMTS5 proteaz enzimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptığımız bu çalışmada; hastalığın evresi ve tarafı, WOMAC skoru, hastaların yaşı ve cinsiyeti ile sinoviyal sıvılarındaki ADAMTS5 düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Sonuç olarak; ADAMTS5 ile hastalığın evresi, hastaların yaşı ve WOMAC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ancak ADAMTS5 ile hastaların cinsiyeti ve etkilenen tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu ortaya çıkan sonuçlar bize yaş ilerledikçe sinoviyal sıvıdaki agrekan düzeyinin azalmasına bağlı olarak osteoartritin ortaya çıktığını ve ilerlediğini göstermektedir. İlerde yapılacak daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalarla, osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kırıldak matriks parçalanmasından sorumlu enzimler olarak bilinen ADAMTS enzimleri için ilaç geliştirmek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Elhan A. Temel Klinik Anatomi İkinci Baskı. s:384-390, Güneş Kitabevi, 2006.
2. Çimen A. Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi.
3. Taner D. Fonksiyonel Anatomi, Hekimler Yayın Birliği, 2003.
4. Canale S.T. Beaty J.H. Campbell's Operative Orthopaedics. 11th ed. s:2396-2420, Mosby/Elsevier, 2011.
5. Goodfellow JW, Bullough P. The pattern of aging of the articular cartilage of the elbow joint, J Bone Joint Surg 49B:175, 1967.
6. Brantigan OC, Voshell AF. The mechanics of the ligaments and menisci of the knee joint, J Bone Joint Surg 23: 44, 1941.
7. Arnoczky SP, Warren RF. The microvasculature of the meniscus and its response to injury: an experimental study in the dog, Am J Sports Med 11:131, 1983.
8. Miller MD, Warner JJP, Harner CD.: Meniscal repair. In Fu FH, Harner CD, Vince KG, eds: Knee Surgery, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins.
9. Tuna N. Romatizmal Hastalıklar, Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994.
10. McCarty. Arthritis and allied conditions, Lea & Febiger, 1985.
11. Tüzün F. Hareket Sistemi Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, 1997.
12. Wollheim FA. Pathogenesis of osteoarthritis, Rheumatology, Mosby, 2003.
13. Haugh AJ. Pathology of osteoarthritis. Lea&Febiger, s:1699, Philadelphia, 1993.
14. Canale S.T. Campbell's Operative Orthopaedics, s: 2180-2181, Mosby Inc., 2003.
15. Miller M.D. Review of Orthopaedics 4th ed., s:136-137

16. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayýncýlýk, Ankara, 2000
17. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. Best practice & research Clinical rheumatology. 2006;20(1):3-25. Epub 2006/02/18.
18. Sarıdoğan ME, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No:34, Nisan 2003; s.11-18
19. Dennisson E, Cooper C. Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in Rheumatology, Mosby, 2003
20. Felson DT, Radinb EL. What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? J Rheumatol 1994; 21:181-183
21. Henry J, Mankin D. Pathogenesis of Osteoarthritis. Kelley.s Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
22. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. Arthritis Rheum 1997; 40(12):2260-65
23. Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM; Hauck WW: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, Am J Epidemiol., 1988, Vol.127No:5, 1019-1030
24. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2005; Jun 21
25. Moskowitz RW. Osteoarthritis symptoms and signs in osteoarthritis diagnosis and medical surgical management. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, p225
26. Acheson RM, Collart AB. New Haven Survey of Joint Disease. Relationship between some systemic characteristics and osteoarthritis in general population. Ann Rheum Dis 1975; 34: 379-87.

27. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: The Chingford study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1118-23.
28. Sowers M. Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(5): 447-51.
29. Anderson J, Felson DT: Factors associated with osteoarthritis of knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). *Am J Epidemiol* 1988; 128:179-89.
30. Sharma L, Pai Y. The relationship between impaired proprioception and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1997, 9(3):253-258
31. Gullahorn L, Lippiello L, Karpman R. Smoking and Osteoarthritis: differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005 May 19;
32. Samancı N, Kaçar C, Sayın M, Tuncer T, Primer Diz Osteoartritinde Metabolik, Endokrin ve Sosyokültürel Risk Faktörleri ve Radyolojik Bulgularla İlişkisi, *Romatizma*, Cilt:18, Sayı:2, 2003
33. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Nweham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:641-648
34. Yılmaz E, Yılmaz S, Karakurt L, Serin E. Osteoartritde Nitrik Oksit ve Malondialdehid Düzeyleri, Artroplasti Artroskopik Cerrahi/Journal of Artroplasty & Arthroscopic Surgery, Vol.15, No.1, (7-11), 2004
35. Stefanovic-Racic M, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(8): 1036-1044
36. Jang D, Murrell GAC. Nitric oxide in arthritis. *Free Radic Biol Med* 1998; 24(9): 1511-1519.

37. Carlo MD, Loeser RF. Nitric oxide-mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 394-403.
38. Murrell GAC, Dolan MM, Jang D, Szabo C, Warren RF, Hannafin JA. Nitric oxide: an important articular free radical. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-A: 265-274.
39. Miyasaka N, Hirata Y. Nitric oxide and inflammatory arthritides. *Life Sci* 1997; 61(21): 2073-2081.
40. Bernardeau C, Demis-Labous E, Balnchard H, Lamarque D, Breban M. Nitric oxide in rheumatology. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 457-462.
41. Sakurai H, Kohsaka H, Liu MF, Higashiyama H, Hirata Y, Kanno K et al. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. *J Clin Invest* 1995; 96: 2357-2363.
42. Nishida K, Doi T, Inoue H. The role of nitric oxide in arthritic joints: a therapeutic target? *Mod Rheumatol* 2000; 10: 63-67.
43. Mello SBV, Novaes GS, Laurindo IMM, Muscara MN, Maciel FMB, Cossermelli W. Nitric oxide synthase inhibitor influences prostaglandin and interleukin-1 production in experimental arthritic joints. *Inflamm Res* 1997; 46: 72-77.
44. Haklar U, Yüksel M, Velioğlu A, Türkmen M, Haklar G, Yalçın AS. Oxygen radicals and nitric oxide levels in chondral or meniscal lesions or both. *Clin Orthop* 2002;403: 135-142.
45. Cedergren J, Forslund T, Sundqvist T, Skogh T. Inducible nitric oxide synthase is expressed in synovial fluid granulocytes. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 150-155.
46. Tikun ML, Shih R, Allison GT. Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation. Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem* 2000; 275(26): 2069-2076.

47. Mazetti I, Grigolo B, Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Roseti L et al. Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Sci* 2001; 101: 593-599.
48. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, et al. Impairment of osteophyte formation in hyperglycemic patients with type II diabetes mellitus and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35; 336-42.
49. O'Connor BL, Brandt KD. Neurogenic factors in the etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:581-605
50. Brandi ML, Gennari L, Cerinic MM, et al. Genetic markers of osteoarticular disorders: Facts and hopes. *Arthritis Res* 3:270-280, 2001.
51. Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 13:111-116, 2001.
52. Loughlin J. Genome studies and linkage in primary osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 28:95-109, 2002.
53. Loughlin J. Familial Inheritance of Osteoarthritis, *Clinical Orthopaedics and Related Research* Number 4278, pp 822-825.
54. Calich AL, Domiciano DS, Fuller R. Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment? *Clinical rheumatology*. 2010;29(5):451-5. Epub 2010/01/29.
55. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2004;12 Suppl A:S31-3. Epub 2003/12/31.
56. Evcik D AS, Osteoartrit Patogenezi, *Romatoloji*,s 659-666, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2012.
57. Tsuchida AI, Beekhuizen M, Rutgers M, van Osch GJ, Bekkers JE, Bot AG, et al. Interleukin-6 is elevated in synovial fluid of patients with focal cartilage defects and stimulates cartilage matrix production in an in vitro regeneration model. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(6):R262. Epub 2012/12/05.

58. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Fernandes JC, Manning PT, Connor JR, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(6):1290-9. Epub 2000/06/17.
59. El-Bikai R, Welman M, Margaron Y, Cote JF, Macqueen L, Buschmann MD, et al. Perturbation of adhesion molecule-mediated chondrocyte-matrix interactions by 4-hydroxynonenal binding: implication in osteoarthritis pathogenesis. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):R201. Epub 2010/10/28.
60. Lafeber FP, Vander Kraan PM, Huber-Bruning O, Vanden Berg WB, Bijlsma JW. Osteoarthritic human cartilage is more sensitive to transforming growth factor beta than is normal cartilage. *British journal of rheumatology*. 1993;32(4):281-6. Epub 1993/04/01.
61. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D, Pelletier JP. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 1998;47(3):90-100. Epub 1998/04/30.
62. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(10):2706-15. Epub 2011/03/16.
63. Brandi ML, Gennari L, Cerinic MM, Becherini L, Falchetti A, Masi L, et al. Genetic markers of osteoarticular disorders: facts and hopes. *Arthritis research*. 2001;3(5):270-80. Epub 2001/09/11.
64. Ardiçoğlu Ö, Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıkların Rehabilitasyonu, Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004
65. Solomon L. Clinical features of osteoarthritis, içinde Kelley.s Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001

66. Chandnani W, Resnick D: Roentgenologic diagnosis in osteoarthritis. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, p263
67. Radin EL. Mechanical aspects of osteoarthritis. Bull Rheum Dis 1976; 26: 862-5.
68. Manninen P, Riihimaki H, Heliovaara M, et al. Overweight, gender and knee osteoarthritis. Int J Obesity 1996; 20: 595-7.
69. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain. 1983;17(1):45-56. Epub 1983/09/01.
70. Bolognese JA, Schnitzer TJ, Ehrich EW. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurement. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society. 2003;11(7):499-507. Epub 2003/06/20.
71. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975;1(3):277-99. Epub 1975/09/01.
72. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis and rheumatism. 1980;23(2):137-45. Epub 1980/02/01.
73. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. The Journal of rheumatology. 1988;15(12):1833-40. Epub 1988/12/01.
74. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. The Journal of rheumatology. 1997;24(4):779-81. Epub 1997/04/01.
75. Lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. The Journal of rheumatology Supplement. 1991;27:16-8. Epub 1991/02/01.
76. 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. Epub 2010/02/20.

77. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 1998;28(2):88-96. Epub 1998/08/12.

78. Nilsson AK, Lohmander LS, Klassbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS)--validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC musculoskeletal disorders*. 2003;4:10. Epub 2003/06/05.

79. Cooper C. Osteoarthritis and related disorders. *Epidemiology*. In: *Rheumatology*. Klippel JH, Dieppe PH (eds), 2nd edition, London, Mosby, 1997:2.1-2.8.

80. Kellgren JH, Lawrence JS. *Atlas of standard radiographs of arthritis*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

81. 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 and rheumatism*. 1986;29(8):1039-49. Epub 1986/08/01.

82. Hayashi D, Guermazi A, Crema MD, Roemer FW. Imaging in osteoarthritis: what have we learned and where are we going? *Minerva medica*. 2011;102(1):15-32. Epub 2011/02/15.

83. Altman RD, Hochberg M, Murphy WA, Jr., Wolfe F, Lequesne M. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 1995;3 Suppl A:3-70. Epub 1995/09/01.

84. Guermazi A, Burstein D, Conaghan P, Eckstein F, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, Keen H, et al. Imaging in osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2008;34(3):645-87. Epub 2008/08/09.

85. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502. Epub 1957/12/01.
86. Rand T, Brossmann J, Pedowitz R, Ahn JM, Haghighi P, Resnick D. Analysis of patellar cartilage. Comparison of conventional MR imaging and MR and CT arthrography in cadavers. *Acta Radiol*. 2000;41(5):492-7. Epub 2000/10/04.
87. Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology*. 2011;260(2):332-54. Epub 2011/07/23.
88. Genç H. Osteoartritte Görüntüleme. *Romatoloji*. Ed: Ataman S YPs-, Nobel Tıp Kitabevi. 2012.
89. Hayashi D, Guermazi A, Hunter DJ. Osteoarthritis year 2010 in review: imaging. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society. 2011;19(4):354-60. Epub 2011/02/16.
90. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2011;32(2):66-73. Epub 2011/03/19.
91. Abraham AM, Goff I, Pearce MS, Francis RM, Birrell F. Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:70. Epub 2011/04/08.
92. Moller I, Bong D, Naredo E, Filippucci E, Carrasco I, Moragues C, et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008;16 Suppl 3:S4-7. Epub 2008/09/02.
93. Omoumi P, Mercier GA, Lecouvet F, Simoni P, Vande Berg BC. CT arthrography, MR arthrography, PET, and scintigraphy in osteoarthritis. *Radiologic clinics of North America*. 2009;47(4):595-615. Epub 2009/07/28.
94. Dieppe PA LKOardCfadbIKJ, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. Mosby, 1998:3.1-3.16.

95. Brandt KD: Management of osteoarthritis Kelley.s Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
96. Leslie M: Knee osteoarthritis management therapies. Pain Manag nurs 2000;1(2):51-57
97. Bütün B, Kaçar C, Evcik D, Diz Osteoartriti Tedavisinde İntraartikuler Sodyum Hyaluronat Enjeksiyonu, Romatizma,Cilt:17, Sayı:1,2002
98. Hicks JE: Rehabilitation in the management of patients with osteoarthritis. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, p427
99. Kuru Ö, Osteoartrit Tedavi ve Rehabilitasyonda Yeni Görüşler: Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Kasım 1998
100. Scott JE. Hyaluronan, multum in parvo. Eur J Rheumatol Inflamm 1995; 15: 3-8.
101. Ateş A, Kınıklı G, Turgay M, Duman M, Diz Osteoartritli Hastalarda Sodyum Hyaluronat İle Viskosuplementasyon Tedavisinin Etkinliği, Türk Geriatri Dergisi 7 (1): 21-24, 2004
102. Altman RD. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. Semin Arthritis Rheum. 2000;30(2):11-18
103. Deniz E, Diz Osteoartrisinde Denge-Koordinasyon Egzersizlerinin, İntraartikuler Hyaluronik Asit Uygulamasının ve Fizik Tedavinin Ağrı, Fonksiyonel Kapasite, Proprioseptif Bozukluk ve Yaşam Kalitesi Üzerine Kısa Dönemdeki Etkinlikleri (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2005
104. Uluçay Ç, Diz Osteoartrisinde Artroskopik Debridman ve Viskosuplementasyonun Yeri (Uzmanlık Tezi) İstanbul - 2005
105. Radin EL: Lubrications of synovial membrane. Ann. Rheum. Dis. 33:318,1974

106. Simon LS. Viscosupplementation therapy with intraarticular hyaluronic acid. *Factor fantasy Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25(2):345-357
107. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20 (Suppl 39): 2-9
108. Peyron JG: Preliminary clinical assessment of Nahaaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris).* 1974 Oct;22(8):731-6.
109. Grecomoro G: Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica.*1987;5(2):137-41
110. Puhl W: Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage.* 1993 Oct;1(4):233-41
111. Listrat V: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997 May;5(3):153-60.
112. Peter WF, Jansen MJ, Hurkmans EJ, et al. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis: Development of a practice guideline concerning initial assessment, treatment and evaluation. *Acta Reumatol Port* 2011;36(3):268-81.
113. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):465-74.
114. Webber TA, Webber AE, Matzkin E. Rate of adverse reactions to more than 1 series of viscosupplementation. *Orthopedics* 2012;35(4):e514-9.
115. Ventura A, Memeo A, Borgo E, Terzaghi C, Legnani C, Albisetti W. Repair of osteochondral lesions in the knee by chondrocyte implantation using the MACI technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(1):121-6.

116. Richmond J, Hunter D, Irrgang J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(4):990-3.
117. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem cells* 2001;19(3):193-204
118. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(4):780-5.
119. Safran MR, Kim H, Zaffagnini S. The use of scaffolds in the management of articular cartilage injury. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16(6):306-11.
120. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(10):2706-15.
121. Chia SL, Sawaji Y, Burleigh A, et al. Fibroblast growth factor 2 is an intrinsic chondroprotective agent that suppresses ADAMTS-5 and delays cartilage degradation in murine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):2019-27.
122. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(5):403-12.
123. Atilla B, Alpaslan M. Orthopaedic Knowledge Update 11, Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği, 2015;18(2):207-12
124. Kuno K, Kanada N, Nakashima E, Fujiki F, Ichimura F, Matsushima K. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *J Biol Chem* 1997;272(1):556-62
125. Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin-type) with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS) superfamily: functions and mechanisms. *J Biol Chem* 2009;284(46):31493-7.

126. Jungers KA, Le Goff C, Somerville RP, Apte SS. Adamts9 is widely expressed during mouse embryo development. *Gene Expr Patterns* 2005;5(5):609-17.
127. Tortorella MD, Malfait F, Barve RA, Shieh HS, Malfait AM. A review of the ADAMTS family pharmaceutical targets of the future. *Curr Pharm Des* 2009;15(20):2359-74.
128. Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* 2003;5(2):94-103.
129. Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood* 2005; 106(1): 11-7.
130. Hatipoglu OF, Hirohata S, Cilek MZ, Ogawa H, Miyoshi H, Obika M, et al. ADAMTS1 is a unique hypoxic early response gene expressed by endothelial cells. *J Biol Chem* 2009;284(24):16325-33.
131. Nakamura K, Hirohata S, Murakami T, Miyoshi T, Demircan K, Oohashi T, et al. Dynamic induction of ADAMTS1 gene in the early phase of acute myocardial infarction. *J Biochem* 2004;136(4):439-46.
132. Vazquez F, Hastings G, Ortega MA, Lane TF, Oikemus S, Lombardo M, et al. METH-1, a human ortholog of ADAMTS-1, and METH-2 are members of a new family of proteins with angio-inhibitory activity. *J Biol Chem* 1999;274(33):23349-57.
133. Wagsater D, Bjork H, Zhu C, Bjorkegren J, Valen G, Hamsten A, et al. ADAMTS-4 and -8 are inflammatory regulated enzymes expressed in macrophage-rich areas of human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2008;196(2):514-22.
134. Fosang AJ, Little CB. Drug insight: aggrecanases as therapeutic targets for osteoarthritis. *Nat Clin Pract* 2008;4: 420-7.
135. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, Abbaszade I, Hollis JM, Liu R, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: A member of the ADAMTS family of proteins. *Science* 1999;284(5420):1664-6.

136. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, Golub SB, Lawlor KE, Meeker CT, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature* 2005;434(7033):648-52.
137. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* 2005;434(7033):644-8.
138. Velasco J, Li J, DiPietro L, Stepp MA, Sandy JD, Plaas A. Adamts5 deletion blocks murine dermal repair through CD44-mediated aggrecan accumulation and modulation of transforming growth factor β 1 (TGF β 1) signaling. *J Biol Chem* 2011;286(29):26016-27.
139. Liu CJ. The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5(1): 38-45.
140. Rao C, Foernzler D, Loftus SK, Liu S, McPherson JD, Jungers KA, et al. A defect in a novel ADAMTS family member is the cause of the belted white-spotting mutation. *Development* 2003;130(19):4665-72.
141. Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996;87(10):4223-34.
142. Lancellotti S, De Cristofaro R. Structure and proteolytic properties of ADAMTS13, a metalloprotease involved in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2011;99:105-44.
143. Moake JL. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2004;41(1):4-14.
144. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413(6855):488-94.

145. Le Goff C, Morice-Picard F, Dagoneau N, Wang LW, Perrot C, Crow YJ, et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. *Nat Genet* 2008;40(9):1119- 23.
146. Ahram D, Sato TS, Kohilan A, Tayeh M, Chen S, Leal S, et al. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *Am J Hum Genet* 2009;84(2):274-8.
147. Jones GC, Riley GP. ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):160-9.
148. Somerville RP, Oblander SA, Apte SS. Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. *Genome Biol* 2003;4(6):216.
149. Baenziger NL, Brodie GN, Majerus PW. A thrombin-sensitive protein of human platelet membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68(1):240-3.
150. Çiftci S., (2015), Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Amiloid A, YKL-40 ve Pentraxin-3 Düzeylerinin İncelenmesi, (Tıpta Uzmanlık Tezi), Turgut Özal Üniversitesi, Basılmamış Tıpta Uzmanlık Tezi.
151. Echtermeyer F, Bertrand J, Dreier R, Meinecke I, Neugebauer K, Fuerst M, et al. Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis. *Nature medicine*. 2009;15(9):1072-6. Epub 2009/08/18.
152. Bau B, Gebhard PM, Haag J, Knorr T, Bartnik E, Aigner T. Relative messenger RNA expression profiling of collagenases and aggrecanases in human articular chondrocytes in vivo and in vitro. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(10):2648-57. Epub 2002/10/18.
153. Naito S, Shiomi T, Okada A, Kimura T, Chijiwa M, Fujita Y, et al. Expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic cartilage. *Pathology international*. 2007;57(11):703-11. Epub 2007/10/10.

154. Kevorkian L, Young DA, Darrah C, Donell ST, Shepstone L, Porter S, et al. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(1):131-41. Epub 2004/01/20.
155. Kamm JL, Nixon AJ, Witte TH (2010) Cytokine and catabolic enzyme expression in synovium, synovial fluid and articular cartilage of naturally osteoarthritic equine carpi. *Equine Vet J* 42:693-699.
156. Enshui Zhang, Xinfeng Yan, Ming Zhang, Xiaotian Chang, Zhengwu Bai, Yeteng He, Zhen Yuan. Aggrecanases in the human synovial fluid at different stages of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* (2103) 32:797-803.