

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nurettin HEYBELİ

GONARTROZ TEDAVİSİNDE KONVANSİYONEL
EKLEM İÇİ HYALÜRONİK ASİT ENJEKSİYONLARI
İLE AMİNOASİT VEYA AMİNOASİT VE N-ASETİL
GLUKOZAMİN EKLENMİŞ HYALÜRONİK ASİT
ENJEKSİYONLARININ ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Burak KAVAL

TEKİRDAĞ – 2025

TEŞEKKÜR

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan, tez yürütücüm Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nurettin HEYBELİ'ye, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, hekimlik hayatım boyunca da öğrettiklerinin yol göstereceğine inandığım Doç. Dr. Abdülkadir SARI'ya, cerrahi tecrübelerinin yanında hayat tecrübelerini de aktaran, bir abi gibi her zaman yanımda olan ve olacağını hissettiren Doç. Dr. Mehmet Ümit ÇETİN'e, asistanlığımın ilk yıllarında üzerimdeki emeklerinden dolayı Doç. Dr. Burak GÜNAYDIN'a, istatistik konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Bahaddin SİNSOYSAL'a, mikrocerrahi rotasyonunda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. İsmail Bülent ÖZÇELİK'e, çalışmaya hasta verileri toplanırken yardımcı olan Dr. Rıdvan Mete Oral'a sonsuz teşekkürler.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, servis , poliklinik ve ameliyathanede gece gündüz birlikte özveri ile çalıştığımız bütün hemşire, sekreter ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi annem, babam ve kardeşlerime, en yakın arkadaşım, en büyük destekçim sevgili eşim Melda KAVAL'a sonsuz teşekkürlerimle...

Dr.Burak KAVAL

Tekirdağ,2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ.....	4
OSTEOARTRİT	7
OSTEOARTRİT PATOGENEZİ	7
RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
DİZ OSTEOARTRİTİ	10
DİZ OSTEOARTRİTİNDE KLİNİK BULGULAR.....	10
DİZ OSTEOARTRİTİNDE TANI KRİTERLERİ.....	13
DİZ OSTEOARTRİTİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	13
HYALÜRONİK ASİT.....	15
N-ASETİL GLUKOZAMİN (GLCNAC)	18
PROLİN	19
GLİSİN	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
KULLANILAN SKORLAR.....	22
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR.....	43
ÖZET	44
SUMMARY.....	45
KAYNAKLAR	46
EKLER	54
EK.1 ETİK KURUL KARARI	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji

AÇB: Arka çapraz bağ

ADAMTS: Trombospondin motifli bir disintegrin ve metaloproteinaz

EULAR: Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği

ESCEO: Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas İskelet Sistemi Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Derneği

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

GlcNAc: N-Asetil glukozamin

HA: Hyalüronik asit

NO: nitrik oksit

NSAII: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

OA: Osteoartrit

OARSI: Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği

ÖÇB: Ön çapraz bağ

PGE2: Prostaglandin E2

PRP: Trombosit açısından zengin plazma

ROM: Hareket aralığı

VKİ: Vücut kitle indeksi

VAS: Görsel analog skala skoru

WOMAC: Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Grupların tekrarlanan ölçümlerine göre değişkenlere ait tamamlayıcı istatistikler

Tablo 2: HA enjeksiyonu uygulanan hastaların cinsiyetine ve Kellgren-Lawrence evrelerine göre dağılımı

Tablo 3: Tedavi sonrası komplikasyon durumların göre dağılımı

Tablo 4: Değerlendirmelerin zamana bağlı grup içi değişimleri (Friedman Testi)

Tablo 5: WOMAC dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Tablo 6: Lequesne dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Tablo 7: VASa dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Tablo 8: Komplikasyon dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Tablo 9: WOMAC değişkenine göre grupların karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test)

Tablo 10: Lequesne değişkenine göre grupların karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test)

Tablo 11: VASa değişkenine göre grupların karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test)

Tablo 12: WOMAC değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırması (Mann-Whitney Test)

Tablo 13: Lequesne değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırması (Mann-Whitney Test)

Tablo 14: VASa değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırması (Mann-Whitney Test)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hareketle olan VAS değerdendirmesi

Şekil 2: WOMAC indeksi

Şekil 3: Lequesne index değerdendirmesi



GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın ilerleyici dejeneratif bir hastalık olan diz osteoartriti (OA), sakatlığın ve göreceli bağımlılığın en önemli nedenlerinden biridir (1). İş kaybı, erken emeklilik ve artroplasti, bireysel olarak yaşam kalitesinin düşmesi ve toplum üzerindeki hastalık yükü bu hastalığın negatif etkileri arasındadır (2). Semptomatik diz OA'nın dünya çapındaki prevalansının %3,8 olduğu düşünülmektedir (3). 45 yaş üstü nüfusun %20'sinden fazlasını etkilediği görülmüştür (4).

Bu hastalık için bir sürü tedavi önerilmiştir; Bunlardan bazıları hasta eğitimi, ilaç tedavisi, egzersiz tedavisi gibi geleneksel tedavileri ve yeni fiziksel ajan modaliteleri ve cerrahi tedaviyi içermektedir (5). Diz OA'sı için uygulanan mevcut tedavi seçenekleri hastalar için yeterince efektif ve tatmin edici değildir ve cerrahi artroplasti uygulanan vakaların en az %40'ı ağrıdan şikayetçi olmuştur (4). Ayrıca diz OA'nın ilerlemesini durdurabilecek bilinen veya onaylanmış tek bir ilaç yoktur (6). Bu yüzden, OA'nın semptomlarını azaltmak veya OA'nın ilerlemesini yavaşlatmak için ameliyatsız veya minimal invazif müdahaleler geliştirmek üzere çok sayıda araştırma yapılmıştır. Fakat standart tedavi stratejilerine ilişkin henüz bir fikir birliği sağlanmamıştır (7–11). Diz OA tedavisinde önerilen minimal invazif yöntemler arasında kortikosteroidler, dekstroz, hyalüronik asit (HA), trombositden zengin plazma (PRP), plazmadan zengin büyüme faktörleri ve ozon dahil olmak üzere birçok çeşitli ürünlerin kullanıldığı eklem içi enjeksiyonlar yer alır (12,13). Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, bazı durumlarda bu ürünler kısa süren etki ve olası yan etkileri nedeniyle daha az tercih edilmektedir (14).

HA, eklemlerde bulunan doğal bir glikozaminoglikandır ve sinoviyal sıvının viskoelastik özelliğinin temel yapıtaşlarından biridir. (15). Diz OA'sında sinovyal sıvıdaki hyalüronatın bozulması meydana geldiği için, eklem içi HA enjeksiyonu uygulamasının fonksiyonel bozukluğu ve diz eklemi ağrısını iyileştirebileceği düşünülmüştür. Bu yüzden HA, farmakolojik bir seçenek olarak düşünülmüş ve 1997 yılında diz OA'sı için FDA tarafından onaylanmış ve 2000 yılında Amerikan Romatoloji Koleji'nin (ACR) kılavuzunda diz OA'sı için etkili bir tedavi olarak önerilmiştir (16,17).

L-Prolin, lubrisin yapısında en çok bulunan amino asittir. Lubrisin, kıkırdakta eksprese edilen bir sinovyal sıvı glikoproteinidir. Lubrisin'in eklem hareketliliğinde önemli bir rolü vardır ve matris stabilize edici özelliklere sahiptir. Lubrisin sinovyal sıvı bileşenleri ile etkileşime girerek eklemlerdeki sürtünmeyi azaltır. Sağlıklı kişilerde lubrisin, kıkırdağı kaplayan ince bir tabaka oluşturur ve bu da kinetik sürtünme katsayısını azaltır (18). Jay ve arkadaşları, bir hayvan modelinde eklem içi lubrisin enjeksiyonu sonrası tip II kıkırdak bozulmasının azaldığını gösterdi (19).

Glisin, kolajen üçlü sarmal yapısında en çok bulunan proteindir. Tip 2 kolajen, eklem kıkırdağı olarak da bilinen hyalin kıkırdağın temel bileşenidir.

Hyalüronik asit molekülü N-asetil glukozamin (GlcNAc) ve D-Glukuronik asitten meydana gelmiştir. Kıkırdak ve diğer dokuların doğal bir bileşenidir ve sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerinde önemli bir rol oynar. Anti-inflamatuvar, analjezik ve kondroprotektif etkisi, hücre içi ve dışı enflamasyon kaskadının modülasyonu ile ilgilidir. Eksojen HA, endojen HA ve proteoglikanların kondrosit sentezini artırabilir, kıkırdak bozulmasını önleyebilir ve rejenerasyonunu teşvik edebilir ve hücrel enflamatuvar süreçleri inhibe edebilir.

'Viskoindüksiyon' terimi HA'nın klinik faydaları olgusunu tanımlamak için oluşturulmuştur. Viskoindüksiyon, intra artiküler HA'nın yarı ömrünün sadece birkaç gün olmasına rağmen klinik etkinliğin birkaç ay boyunca korunmasını sağlar, bu da eksojen HA'nın endojen HA sentezini indüklediğini ve muhtemelen eklemdaki rejeneratif süreci uyardığını düşündürmektedir. Bazı in vitro çalışmalar, osteoartrit eklemlerden alınan sinoviyositlerin eksojen HA'ya maruz kaldıktan sonra HA üretimine devam ettiğini ve sinovyal sıvının OA evrimiyle değişen viskoelastik özelliklerini (sönümleme, kayganlık, elastikiyet) geri kazandırdığını göstermektedir.

Artritlik hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, kıkırdak hasarı, eklem yaralanması ve dejeneratif eklem hastalığı dahil olmak üzere eklem rahatsızlıkları olan hastaları tedavi etmek için birçok klinik çalışma yapılmıştır. GlcNAc'in eklem hasarının önlenmesini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (20).

Kubomura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sıçan deneysel osteoartrit modelleri üzerinde oral n-asetil glukozamin uygulamasının kondroprotektif etkisini araştırılmış. Sonuç olarak GlcNAc'in OA'da kondroprotektif bir etkiye sahip olduğunu ve bunu muhtemelen eklem kıkırdağındaki tip II kollajen yıkımını inhibe ederek histopatolojik değişiklikleri baskılayarak başardığını, ayrıca kıkırdak yıkımı ve bakımında rol oynayan periostin ve lipokalin 2 gibi inflamatuvar ve kondroprotektif moleküllerin ekspresyonunu modüle etmesi ve böylece kıkırdak üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olmasının muhtemel olduğunu düşünmüşler (21).

Biz bu çalışmada gonartroz tedavisinde sadece hyalüronik asit içeren enjeksiyonlar ile aminoasit veya aminoasit ve N-asetilglukozamin ile zenginleştirmiş hyalüronik asit enjeksiyonlarının semptomatik etkilerinin karşılaştırılmasını planladık.

GENEL BİLGİLER

DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ

Diz eklemının kemik anatomisi distal femur, proksimal tibia ve patella arasındaki eklemlerden oluşur. Femoral kondillerin yüksekliği asimetriktir ve medial kondil, lateral femoral kondilden daha distale doğru çıkıntı yapar. Medial kondil de daha büyüktür; ancak lateral kondil daha öne doğru çıkıntı yapar. Kondiller önde femoral oluk ve distalde femoral çentik ile ayrılır. Lateral kondil, terminal sulcusu ve popliteus insersiyosunun oluşu ile tanımlanabilir.

Medial ve lateral menisküsler, yuvarlak femur kondilleri ile nispeten düz tibial platolar arasındaki uyumu arttırmaya yardımcı olur. Tibial platonun tamamı arkaya doğru yaklaşık 10° eğimlidir. Tibial eminensia medial ve lateral platoları ayırır. Medial menisküsün ön boynuzu, ön çapraz bağ (ÖÇB) ve lateral menisküsün ön boynuzu tibial omurganın anterioruna bağlanır. Arka çapraz bağ ve medial ve lateral menisküslerin arka boynuzları tibial omurganın arkasına yapışır.

Patella vücuttaki en büyük sesamoid kemiktir ve yaklaşık 5 cm çapındadır. Patellanın eklem yüzeyi, femur ve patella arasındaki normal yüksek eklem reaktif kuvvetleri nedeniyle vücuttaki en kalın yüzeydir. Dikey bir çıkıntı ile ayrılmış orta ve yan yüzeylerden oluşur. Patella üçgen şeklindedir ve üç fonksiyona hizmet eder: kuadriseps için bir dayanak noktası, diz eklemi için koruyucu bir yüzey ve dizin ön kısmına iyileştirilmiş bir kozmetik görünüm (22).

Ön çapraz bağ, tibianın interkondiler çıkıntılarının önündeki ve arasındaki geniş bir alandan posteromedial lateral femoral kondil üzerindeki yarım daire şeklindeki alana kadar uzanır. ÖÇB fleksiyonda sıkı olan anteromedial demet ve ekstansiyonda daha dışbükey ve sıkı

olan posterolateral demet olarak iki demetten oluşur. ÖÇB'deki ağrı lifleri neredeyse hiç yoktur, bu da akut ÖÇB rüptürü sonrasında ağrılı bir hemartroz gelişmeden önce neden çok az ağrı olduğunu açıklar (23).

Arka çapraz bağ (AÇB), ÖÇB gibi intraartiküler ve ekstrasinovyaldir ve çok daha büyük bir yüzdesi ekstrasinovyal olarak bulunur. Medial femoral kondilin lateralindeki geniş yarım daire şeklinde alandan uzanır ve tibianın artiküler platosunun arka ve alt kısmındaki bir sulkusa kadar uzanır. AÇB fleksiyonda sıkı olan daha büyük bir anterolateral demet ve ekstansiyonda sıkı olan daha küçük bir posteromedial ünite olarak iki demetten oluşur (24). AÇB'nin innervasyonu tibial ve obturator sinirlerden gelir. ÖÇB'ye benzer şekilde, bu öncelikle proprioseptif bir işlev olarak hizmet eder (25).

Medial kollateral bağ, diz eklemi üzerindeki valgus stresine karşı birincil statik sınırlamadır. Bazen tibial kollateral ligaman olarak adlandırılan yüzeysel lifler ve bazen medial kapsüler ligaman olarak adlandırılan derin kısım olarak iki kısımdan oluşur. Her iki kısım da medial femoral epikondilden kaynaklanır. Liflerinin yönelimi, hareket açıklığı sırasında dizin valgus stabilitesi üzerinde önemli etkilere sahiptir (26).

Lateral kollateral bağ, dizin varus stresine karşı birincil statik sınırlamadır ve ikincil olarak dizin dış rotasyonuna direnç gösterir. Fibula başı ile lateral femoral kondil arasında, femoral bağlantısı lateral kondilin geometrik merkezinin üstünde ve arkasında olacak şekilde uzanır. Popliteus posterior tibiadan başlar ve tendonu, koroner ligamandaki hiatttan geçtikten sonra lateral kollateral ligamanın yapışma yeri önünde lateral femoral kondile yapışır. Tibiayı aktif olarak içe döndürebilir, dizin tam ekstansiyon pozisyonundan kilidinin açılmasına yardımcı olurken aynı zamanda aşırı dış tibial rotasyonu da pasif olarak önler. Popliteofibular bağ, fibula başının arka yüzünden popliteus tendonuna kadar uzanır ve aslında arka fibula başını lateral femoral kondile bağlar. Bu büyük bağ posterolateral köşe yaralanmalarında ve rekonstrüksiyonlarında önem kazanmıştır. Posterior translasyona, dış rotasyona ve varus açılmasına direnmek için statik destek sağlar. Hem kavisli hem de fabellofibular bağlar posterolateral kapsülü güçlendirir ve her zaman mevcut değildir (27,28).

Menisküsler, kesitte bakıldığında üçgen şeklinde olan, hilal şeklinde iki fibrokartilajinöz yapıdır. Menisküslerin yalnızca periferik %20 ila %30'u vaskülarize olup medial ve lateral genikulat arterler tarafından beslenir. Tarihsel olarak, bu kırmızı-kırmızı bölgedeki onarılan menisküs yırtıkları, sırasıyla orta ve iç üçte birlik kısım olan kırmızı-beyaz veya beyaz-beyaz bölgedeki yırtıklardan daha iyi bir iyileşme potansiyeline sahiptir (29). Medial menisküs C

şeklindedir. Diz kapsülü menisküsün orta kısmında kalınlaşarak tibial bağlanmayı güçlendiren ve aynı zamanda femur'a bağlanan derin medial ligamanın oluşmasına neden olur (30). Lateral menisküs daha daireseldir ve daha dar olan lateral tibial platoyu barındırır. Medial menisküsten daha küçüktür ancak lateral tibial platonun daha büyük bir yüzdesini kaplar. Bu nedenle, lateral menisküs önemli bir ağırlık taşıyan yapıdır ve bunun korunması, lateral diz bölmesindeki dejeneratif değişikliklerin önlenmesinde çok önemlidir. Popliteus tendonu posterolateral olarak lateral menisküsün çevresine ve üst kenarına yapışır (31).

Kuadriseps kası rektus femoris, vastus lateralis, vastus medialis ve vastus intermedius'tan oluşur. Bu dört kasın tümü femoral sinir tarafından innerve edilir ve patellar retinakulum ve patellar tendon üzerindeki fibröz genişlemeler yoluyla patellaya yapışır (22). Dizin yan tarafındaki kas sistemi biceps, iliotibial bant ve popliteustan oluşur. Biceps'in uzun başı, iskial tüberozitenin medial yönünden kaynaklanır ve fibula başı ve lateral tibiaya yapışır, oysa biceps'in kısa başı, linea aspera'dan kaynaklanır ve lateral tibial kondile yapışır. Sırasıyla tibial ve peroneal sinirler tarafından innerve edilirler. Tensör fasya latanın devamı olan iliotibial bant, tibia üzerindeki gerdy tüberkülüne yapışır. Ekstansiyonda diz ekseninin önünde yer alır, böylece dizin yanal stabilitesini sağlar. Yaklaşık 30° fleksiyonda diz ekseninin arkasına doğru hareket eder ve anormal pivot kayması muayenesinde tibianın posterior kaymasını hesaba katar (27).

Dizin medial destek kasları pes anserinus (sartorius, gracilis ve semitendinosus) ve semimembranosustan oluşur. Pes tendonlarının yapışma yerleri tibianın ön/orta kısmındadır. Sartorius'un derin yüzeyi boyunca uzanan gracilis ve semitendinosus tendonlarının bulunduğu geniş bir fasiyal yapışma yeri vardır. Gracilis ve semitendinosus, tibia üzerindeki yapışma yerlerinin yakınında yatay olarak yönlenir ve gracilis, semitendinosusun proksimalinde yer alır. Bu iki tendon ÖÇB veya posterolateral köşe rekonstrüksiyonlarında otogreft olarak kullanılabilir. Semimembranosus, iskial tüberozitenin lateral yönünden kaynaklanır ve oblik popliteal ligaman, arka kapsül, arka tibia, popliteus ve medial menisküs olarak beş yerleştirme başlığına sahiptir (26).

Arka kas sistemi, gastroknemius ve plantarisin medial ve lateral başlarından oluşur. Gastroknemius, aşıl tendonu yoluyla arka taraftaki kalkaneal tüberküle yapışır. Ayağın güçlü bir plantar fleksörünün yanı sıra zayıf bir diz fleksörü gibi davranır. Plantaris lateral femoral kondilden kaynaklanır ve kalkaneusa da yapışır. Plantarisin uzun tendonu klinik olarak

önemlidir çünkü sıklıkla aşıl tendonu yaralanmalarından sonra tendon rekonstrüksiyonları veya büyütmeleri için kullanılır. Diz arka kasları tibial sinir tarafından innerve edilir (22).

OSTEOARTRİT

Artritin en yaygın şekli olan OA, eklem kıkırdağının ilerleyici bir şekilde bozulmasıyla karakterize, ağrı ve ciddi sakatlığa neden olan dejeneratif bir hastalıktır. OA milyonlarca insanı etkilemektedir ve büyük sosyal ve ekonomik maliyetlerle birlikte bugün dünyada en yaygın ağrı ve fiziksel sakatlık nedenidir. Avrupa'da 40 milyondan fazla insan OA'dan etkilenmektedir ve 2050 yılına kadar 130 milyon Avrupalının OA'dan etkileneceği tahmin edilmektedir. ABD'de tahmini 52,5 milyon kişinin OA'dan muzdarip olduğu ve toplam maliyetin yılda 100 milyar doları aştığı tahmin edilmektedir (32). OA, dünya çapında 65 yaş üstü nüfusun yarısından fazlasını etkileyen karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır. Diz OA yaşlı insanların üçte birini etkileyen kronik bir eklem hastalığıdır (33). Anormal mekanik yüklenme, yaralanma sonrası kıkırdak dejenerasyonunun ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Dahası, yaralanan kıkırdak sınırlı içsel onarım kapasitesine sahiptir ve hücresel ve doku seviyelerindeki patofizyolojik mekanizmalar alanındaki mevcut araştırmalar, fonksiyonun onarılması ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi için etkili tedavilerin geliştirilmesi için gereklidir (34). Tedavi sonucunu optimize etmek için diz OA'nın etiyoloji, klinik görünüm ve doğal geçmiş açısından heterojenliği göz önüne alındığında, kişiye özel müdahalelerin gerekliliği vurgulanmaktadır. Diz eklemi üç kompartmanlı (patellofemoral eklem, medial ve lateral tibiofemoral eklem) olduğundan , kompartman tutulumuna dayalı özel tedavi seçmek uygun olabilir (35).

OSTEOARTRİT PATOGENEZİ

OA'nın gelişimi çeşitli faktörler arasındaki etkileşimlere bağlıdır ve bu nedenle bu süreç, sistemik ve lokal faktörler arasındaki etkileşimin ürünü olarak düşünülebilir (36). Bu ilerleyici ve sakatlığa yol açan hastalık, ilerleyen yaş, genetik, travma, diz dizilim bozukluğu, obezite nedeniyle eklemlerde artan biyomekanik yüklenme, artmış kemik yoğunluğu ve fizyolojik süreçlerdeki dengesizlik gibi risk faktörlerinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (37). Eklem kıkırdağı, kıkırdak dokusundaki tek hücre tipi olarak kondrositlerin bulunduğu avasküler, alimfatik ve anöral dokudur. Eklem kıkırdağı, kondrositlerin yanı sıra, su (%70'den fazlası) ve tip II kollajen, agrekan, diğer proteoglikanlar (dekorin, biglikan ve fibromodulin), kollajenler (tip III, VI, IX, XI vb. gibi), glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler gibi organik bileşenlerden oluşan hücre dışı matris tarafından oluşturulur (38). Kovalent olarak bağlanmış ve kuvvetli negatif yüklü glikozaminoglikan yan zincirlerine sahip agrekan çekirdek proteini,

bir proteoglikan agregatı oluşturmak üzere küçük bir glikoprotein olan bağlantı proteini ile hyaluronik asit ile kovalent olmayan bir şekilde bağlanır (39). Kıkırdaktaki en erken osteoartritik değişikliklerden biri, negatif yüklü glikozaminoglikanların kaybıyla ilişkili olan ve matrisin şişmesiyle sonuçlanan artan su içeriğidir (40–42). Kıkırdak matris bozulması başlangıçta kıkırdağın yüzeysel bölgesinde meydana gelir, ancak daha sonra OA ilerledikçe daha derin bölgelere uzanır (43). Proteoglikan bozulmasına, agrekan çekirdek proteinini parçalayan ADAMTS (trombospondin motifli bir disintegrin ve metaloproteinaz) familyasının agrekanazları aracılık eder. Kolajen ağı ve bunun agrekan ve diğer kolajen olmayan proteinlerle olan etkileşimleri, fiziksel güçler veya matris metaloproteinazların artan aktivitesi nedeniyle bozulmaya karşı duyarlı hale gelir. Bu değişiklikler, yerel biyomekanik koşulların etkisini ve ayrıca kondrositler veya bitişik sinovyum ve subkondral kemik tarafından üretilen çözünür araçların etkilerini yansıtan hem katabolik hem de anabolik kondrosit yanıtlarının varlığını gösterir (44). Ek olarak yaşlanma, kıkırdak matrisinin bileşimini ve malzeme özelliklerini değiştiren ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesi de dahil olmak üzere, kıkırdakta belirgin değişikliklerle ilişkilidir (45). Makroskobik olarak, kıkırdak matris bileşimindeki değişikliklere, yüzeysel bölgedeki mikroskobik çatlaklarla karakterize edilen yüzey fibrilasyonlarının görünümü eşlik eder; bu, hastalık ilerledikçe, kıkırdak parçalarının ve daha derin kıkırdak katmanlarına uzanan çatlakların pul pul dökülmesine yol açar. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, derin çatlaklar kıkırdağın delaminasyonuna ve alttaki kalsifiye kıkırdak ve subkondral kemik bölgelerinin açığa çıkmasına neden olur (46). OA'da hastalığın ilerlemesini hızlandırmaya yardımcı olan değiştirilebilir değişkenleri ele alabilecek müdahalelerin kullanımının vurgulanması gerekmektedir. Bu müdahaleler örneğin obezite tedavilerini ve eklem mekaniğini iyileştirmeye yönelik yaklaşımları içerir. Önemli olarak, bu müdahalelerin eklem dokularında önemli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gelişmeden önce başlatılması gerekmektedir (47).

RİSK FAKTÖRLERİ

OA'nin risk faktörleri; yaş, cinsiyet, obezite, genetik ve diyet gibi kişi düzeyindeki faktörlere ve yaralanma ve eklemlerin anormal yüklenmesini içeren eklem düzeyindeki faktörlere ayrılabilir (36). Diz dizilim bozukluğu diz OA'nın ilerlemesinin en güçlü belirleyicisidir (48).

-Yaş

Yaş, OA'nın ana risk faktörü olabilir (49). Eklem hasarına yol açan şüpheli mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır ancak oksidatif hasar, kıkırdak incelmeleri, kas zayıflaması ve propriyosepsiyonda azalma dahil muhtemelen çok faktörlüdür (50).

-Cinsiyet

Diz OA prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir ve menopoz civarında görülme sıklığı artar (51).

-Obezite

Birçok yazar obezite ile diz OA riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir: Vücut kitle indeksindeki (VKİ) her 5 birimlik artış için, ilişkili diz OA riskindeki artış %35 olmuştur ve ilişkinin büyüklüğü kadınlarda erkeklerden anlamlı derecede daha güçlüdür (52).

-Genetik

Genetik faktörler el ve kalça OA'larının %60'ını, diz OA'larının ise %40'ını oluşturur. Birçok gen hastalığının başlangıcında rol oynayabilir ve böylece gelecekteki farmakolojik tedaviler için hedefler sağlayabilir (D vitamini reseptörü için kodlanan genler , insülin benzeri büyüme faktörü 1, tip 2 kolajen, büyüme farklılaşma faktörü 5 gibi) (53).

-Diyet

OA gelişimini arttırdığından şüphelenilen çeşitli diyet faktörleri arasında düşük düzeyde D , C ve K vitaminleri bulunur. Ancak OA ile bu diyet faktörleri arasındaki ilişkiyi daha iyi tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (54).

-Eklem Düzeyinde Risk Faktörleri

Diz en sık yaralanan eklemlerden biridir. Örneği ÖÇB'nin yırtılması, 10 ila 15 yıl sonra vakaların %13'ünde erken başlangıçlı diz OA'sına yol açar. Bu tür bir yırtılma, hasarlı kıkırdak, subkondral kemik, yan bağlar ve/veya menisküs ile ilişkili olduğunda (ÖÇB yaralanmalı dizlerin yaklaşık %65-75'inde gözlenir), diz OA prevalansı %21 ila %40 arasında daha yüksektir (55).

-Eklemlerin Anormal Yüklmesi

Diz OA'sı çömelme ve diz çökmeyi gerektiren mesleklerde olan kişilerde daha sık gözlenirken, kalça OA'sı uzun süreli kaldırma ve ayakta durmayla ilişkili bulunmuştur (56).

-Dizilim Bozukluğu

Cerejo ve ark. diz OA'nın medial kompartmanda ilerlemesinin varus dizilimi olan hastalarda dört kat, lateral kompartmanda ilerlemenin ise valgus dizilimi olan hastalarda beş kat daha fazla olduğunu göstermiştir (57).

DİZ OSTEOARTRİTİ

Diz OA'sı, tanı koyulan en yaygın artrit türüdür ve yaşam beklentisi ve obezite arttıkça prevalansı da artmaya devam edecektir. Kaynağa bağlı olarak, 60 yaş ve üzeri kadınların ortalama %13'ünde ve erkeklerin %10'unda semptomatik diz osteoartriti görülmektedir. 70 yaşın üzerindeki kişilerde görülme sıklığı %40'a kadar çıkmaktadır. Erkeklerde diz osteoartritin görülme sıklığı da kadınlara göre daha düşüktür. İlginçtir ki, diz osteoartritin radyografik bulgularını gösteren herkes semptomatik olmayacaktır. Bir çalışmada radyografik diz OA bulguları olan hastaların yalnızca %15'inin semptomatik olduğu bulunmuştur. Yaşı hesaba katmazsak, semptomatik diz osteoartritin görülme sıklığı yılda yaklaşık 100.000 kişi başına 240 vakadır (58,59).

DİZ OSTEOARTRİTİNDE KLİNİK BULGULAR

Erken evre diz OA'sı, hastalık sürecini erken evrelerde durdurmak ve eklem homeostazisini yeniden sağlamak için bir 'fırsat penceresi' sunabilir. Erken hastalıkta başlatıcı hücrel ve moleküler olay zincirinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve tetikleyici olaylarla ve hasta profiliyle ilişkilendirilmesi gerekmektedir. Erken evre diz OA'sı için sınıflandırma kriterlerinin amacı, yapısal ilerleme riski yüksek olan erken evre semptomatik diz OA'lı hasta popülasyonunun, diğer nedenlerden dolayı diz semptomları olan hastalardan ayırt edilmesini sağlamaktır. Erken evre diz OA'sı için nihai sınıflandırma kriterleri, ilgili tüm paydaşların katılımıyla, alanda uzmanlardan oluşan multidisipliner bir panel tarafından doğrulanmalıdır. Klinik uygulamada erken teşhis, hastalığın uygun şekilde yönetilmesini ve hastalık yükünün azaltılmasını sağlar (60).

Diz ağrısı

- Tipik olarak kademeli başlangıç olması
- Uzun süreli aktivite ile daha kötü olması
- Tekrarlayan eğilme veya merdiven çıkma ile daha kötü olması
- Hareketsizlikle daha kötü olması
- Zamanla kötüleşen ağrının olması
- Dinlenmeyle daha iyi ağrı karakterinin olması
- Buz veya antiinflamatuvar ilaçlar ile ağrının azalması
- Diz sertliği gelişmesi
- Diz şişmesi
- Azalmış ambulator kapasitenin olması

Dizin fizik muayenesi ilk önce görsel muayene ile başlamalıdır. Hasta ayakta iken periartiküler eritem ve şişlik, kuadriseps kas atrofisi ve varus veya valgus deformiteleri olup olmadığına bakılması gerekir. Yürüyüşü, bağ instabilitesini gösterebilecek ağrı veya diz eklemesindeki anormal hareket belirtileri açısından gözlemlemek gerekir. Daha sonra, çevredeki cildi önceki cerrahi prosedürlerden kalan herhangi bir yara izinin, üzerinde travma kanıtının veya herhangi bir yumuşak doku lezyonunun varlığı ve yeri açısından incelemek gerekir.

Hareket aralığı (ROM) testi diz muayenesinde önemli bir belirteçdir. Fleksiyon ve ekstansiyona ilişkin aktif ve pasif ROM değerlendirilmeli ve belgelenmelidir.

Kemik ve yumuşak doku yapıları boyunca palpasyon, herhangi bir diz muayenesinin önemli bir parçasıdır.

Diz Testleri

- Patellar korkutma testi – patellar instabilite
- J işareti – patellar maltracking
- Patella öğütme testi – kondromalazi veya patellofemoral artrit
- Medial McMurray – medial menisküs yırtığı
- Lateral McMurray - lateral menisküs yırtığı
- Lachman – ÖÇB yaralanması
- Ön çekmece – ÖÇB yaralanması
- Pivot kayması – ÖÇB yaralanması

- Arka çekmece – AÇB yaralanması
- Posterior sarkma – AÇB yaralanması
- Kuadriseps aktif testi – AÇB yaralanması
- Valgus stres testi – Medial kollateral ligament yaralanması
- Varus stres testi – Lateral kollateral ligament yaralanması

Kapsamlı bir anamnez ve fiziksel muayene, radyografik görüntülemeye ek olarak gereklidir. Önerilen görüntülemeler arasında ayakta anterior-posterior, ayakta lateral ekstansiyon ve patellanın ufuk çizgisi görünümü yer alır. Dizin ayakta 45 derecelik posterior-anterior görünümü elde edilebilir, bu da dizin ağırlık taşıyan yüzeyinin daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Bazen deformitenin derecesini ve alt ekstremitenin genel hizalamasını görmek için uzun bacak ayakta duran filmler çekilebilir. Diz radyografilerinin hasta ayakta alınması gerektiğinin anlaşılması önemlidir. Bu, mevcut daralma alanının doğru bir temsilini verir. Çoğu zaman filmler hasta sırtüstü yatarken çekilmektedir ve bu da yanlış eklem aralığı ve hizalama verir ve şüpheli diz OA'sını değerlendirmek için kullanılmamalıdır (61).

OA'nın Radyografik Bulguları

- Eklem alanı daralması
- Osteofit oluşumu
- Subkondral skleroz
- Subkondral kistler

Diz OA'da radyolojik evreleme için genellikle, klinik olarak OA ile uyumu gösterilen Kellgren-Lawrance sınıflandırması kullanılır (62)

Kellgren-Lawrance sınıflandırması

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

DİZ OSTEOARTRİTİNDE TANI KRİTERLERİ

Diz OA tanı kriterlerinde, günümüzde genellikle Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterleri kullanılmaktadır (63).

Klinik tanı kriterleri

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

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

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik tanı kriterleri

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

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

DİZ OSTEOARTRİTİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Diz osteoartritinin tedavisi cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılabilir. İlk tedavi cerrahi olmayan yöntemlerle başlar ve cerrahi olmayan yöntemlerin artık etkili olmadığı durumlarda cerrahi tedaviye geçilir. Diz osteoartritinin tedavisinde çeşitli cerrahi olmayan yöntemler mevcuttur. Bu müdahaleler altta yatan hastalık sürecini değiştirmez ancak ağrıyı ve sakatlığı önemli ölçüde azaltabilir (64).

Cerrahi olmayan tedavi seçenekleri (65)

- Hasta eğitimi
- Etkinlik değişikliği

- Fizik Tedavi Uygulamaları
- Kilo kaybı
- Dizlik kullanımı
- Parasetamol-asetaminofen
- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
- COX-2 inhibitörleri
- Glukozamin ve kondroitin sülfat
- Kortikosteroid enjeksiyonları
- Hyaluronik asit

Cerrahi Tedavi Seçenekleri (66)

- Osteotomiler
- Diz Artroskopisi
- Unikondiler diz artroplastisi
- Total diz artroplastisi

Bir meta-analiz, obezitenin diz OA gelişme riskini beş kat, aşırı kilonun ise iki kat artırdığını bildirmiştir (67). Kilo yönetiminin ana şekli, düşük kalorili diyet, fiziksel aktivite artışı veya obezite karşıtı ilaçları içerebilen yaşam tarzı değişikliğidir; ciddi vakalarda gastrik bypass veya tüp mide ameliyatı gibi ameliyatlara önerilmelidir. Kanıtlar, vücut ağırlığının yaklaşık %10 azaltılmasının ardından diz ağrısının %50'nin üzerinde azaldığını göstermiştir (68).

OARSI, asetaminofen/parasetamol kullanımını olası hepatotoksisite riski ve OA'lı hastalarda etkinliğinin çok az olduğu düşündükleri için OA tedavisinde önermemektedir (8). Topikal NSAİİ'ler, tutarlı etkinlik ve az ve geçici yan etkiler arasındaki olumlu denge nedeniyle tüm oral analjeziklerden daha güçlü bir şekilde önerilmiştir. Bir ekleme topikal uygulamadan elde edilen tipik bir toplam NSAİİ dozu, aynı ilacın önerilen oral dozundan önemli ölçüde daha azdır (69). COX-2 inhibitörleri kardiyovasküler komorbiditeleri olan bireylerde kesinlikle önerilmemiştir. Gastrointestinal komorbiditeleri olan bireylerde selektif olmayan NSAİİ'lerin kullanımı önerilmemiştir (8).

HYALÜRONİK ASİT

HA, uzun bir disakkarit zincirinden (β -D-glukuronil- β -D-N-asetilglukozamin) oluşan bir polisakkarittir. Kıkırdak ve diğer dokuların doğal bir bileşenidir ve sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerinde önemli bir rol oynar. Biyolojik işlevleri arasında eklem sinovyal sıvısı ve oküler vitreus gibi bağ dokularının elastoviskozitesini korumak ve doku hidrasyonunu ve su taşınmasını kontrol etmek yer alır. HA oldukça higroskopiktir, bu da doku hidrasyonunu ve ozmotik dengeyi modüle etmek için önemlidir. Pasif bir yapısal molekül işlevine ek olarak HA, hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime girerek ve hücre çoğalmasını, migrasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyerek ve ayrıca hücre ayrılması, mitoz, migrasyon ve gelişimde ve tümörlerin metastazında ve inflamasyonda çok sayıda reseptör aracılı rol oynayarak bir sinyal molekülü olarak da işlev görür (70).

HA'nın Eklemdeki Etki Mekanizması

Eklem enjekte edilen HA'nın birkaç saat hatta birkaç gün sürdüğü ve karaciğer tarafından elimine edildiği bilinmektedir. Buna karşılık, etkileri aylarca sürebilir. Anti-enflamatuar, analjezik ve kondroprotektif etkisi, hücre içi ve dışı inflamasyon kaskadının modülasyonu ile ilgilidir (71).

Osteoartrit ortam, bir dizi sitokin (IL-6, IL-8, IL-B1), metaloproteinazlar, nitrik oksit, araşidonik asit ve OA'nın enflamatuar kaskadında etkili olan diğer proteinleri içerir. Ekzojen HA, bu maddelerin kıkırdak üzerindeki zararlı etkisini modüle ederek bu kaskad üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir (72).

HA, hyaladherin adı verilen spesifik proteinlere bağlanabilir. Bunlardan bazıları CD44 gibi membran proteinleridir ve interlökinler IL-1 β ve IL-6 ile matriks metalloproteinaz ekspresyonunu inhibe ederek, PGE2 sentezini azaltarak, kondroproteksiyona ve proteoglikan/glikozaminoglikan sentezine katkıda bulunarak ve anti-inflamatuar ve subkondral etkilere sahip olarak bağışıklık sisteminin bir modülatörü olarak hareket eder. Sitokinlerin salınımı da OA'nın düzenli döngüsüne müdahale eder ve tüm bu nedenlerden dolayı HA hastalık modifiye edici bir ilaç olarak kabul edilir (73).

HA ayrıca makrofajların aktivitesini ve doku onarımı ve kronik inflamasyon için önemli olan polimorfonükleer lökositlerin üretimini ve göçünü azaltarak kıkırdak katabolizmasının oluşumunda immünomodülatör bir rol oynar (74). Bazı in vitro çalışmalar, yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın erken evre OA'lı hastaların sinoviyosit kültüründe aggreganaz-2, TNF-a, IL-8 ve nitrik oksit sentaz gen ekspresyonunu aşağı regüle edebileceğini göstermektedir. Bu

inflamatuar araçların aşağı regülasyonu, yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın lökosit göçünü, serbest radikal inaktivasyonunu ve kemotaksisi inhibe ederek anti-inflamatuar ve analjezik bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (75).

Varsayılan HA hastalık modifiye edici aktivitesi, kıkırdak degradasyonu üzerindeki etkileri içerebilir. Gerçekten de, eksojen HA, endojen HA ve proteoglikanların kondrosit sentezini artırabilir, kıkırdak bozulmasını önleyebilir ve rejenerasyonunu teşvik edebilir ve hücrel inflammatuar süreçleri inhibe edebilir (76).

Böylece HA tedavisi travma sonrası, dejeneratif eklem hastalıkları, artroskopi sonrası, cerrahi sonrası iyileşme, yara iyileşmesi ve uzun süreli immobilizasyon sonrasında da etkili olacaktır (77).

'Viskoindüksiyon' terimi HA'nın klinik faydaları olgusunu tanımlamak için oluşturulmuştur. Viskoindüksiyon, IA HA'nın yarı ömrünün sadece birkaç gün olmasına rağmen klinik etkinliğin birkaç ay boyunca korunmasını sağlar, bu da eksojen HA'nın endojen HA sentezini indüklediğini ve muhtemelen eklemdaki rejeneratif süreci uyardığını düşündürmektedir. Bazı in vitro çalışmalar, osteoartrit eklemlerden alınan sinoviyositlerin eksojen HA'ya maruz kaldıktan sonra HA üretimine devam ettiğini ve sinovyal sıvının OA evrimiyle değişen viskoelastik özelliklerini (sönümleme, kayganlık, elastikiyet) geri kazandığını göstermektedir (78).

HA ajanları, steroid tedavisine kıyasla daha yavaş bir etki başlangıcına sahip olmalarına rağmen, elde edilen ağrı kesici etkinlik genellikle daha uzun sürer (79).

HA tedavisi, ACR ve Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) kılavuzlarında kalça veya diz OA'sı olan hastaların yönetimi için önerilmektedir ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılması savunulmaktadır (80).

Bununla birlikte, COX-2 selektif ve diğer selektif olmayan NSAİİ'lerle ilgili kardiyovasküler, gastrointestinal (ülserler, kanama) ve renal yan etkileri en aza indirmek ve HA etkinliğini en üst düzeye çıkarmak amacıyla, diğer yazarlar diz OA'sı için tedavi paradigmasında daha erken ve genel olarak kapsamlı bir tedavi stratejisinin bir parçası olarak HA kullanılmasını önermektedir (81).

Sinovyal Sıvıda Hyaluronanın Rolü

HA, hem kayganlaştırıcı hem de şok emici olarak işlev gören sinovyal sıvının viskoelastik kalitesinden sorumludur. Sinovyal sıvıda HA, eklem kıkırdağının yüzeyini kaplar ve kıkırdağın derinliklerinde kolajen fibriller ve sülfatlanmış proteoglikanlar arasında yer paylaşır. Bu bakımdan HA muhtemelen kıkırdağı korur ve proteoglikanların kıkırdak matrisinden sinovyal boşluğa kaybını engelleyerek normal kıkırdak matrisini korur. Benzer şekilde HA, inflamatuvar hücrelerin eklem boşluğuna istilasını önlemeye de yardımcı olabilir (82).

Eklemde akut ve kronik inflamatuvar süreçlerinde, eklem boşluğundaki hücre sayısı artarken aynı zamanda HA moleküllerinin boyutu da azalır. OA'daki diz eklemlerinden alınan sinovyal sıvıda, HA, glikozaminoglikanlar ve keratan sülfat konsantrasyonları normal diz eklemlerinden alınan sinovyal sıvıya göre daha düşüktür (83).

Sinovyal sıvıdaki HA, CD44 reseptörü yoluyla kondrositlere bağlanır, bu da HA'nın sağlıklı kıkırdaktaki rolünü destekler. HA'ya CD44 yapışmasının aynı zamanda kondrosit çoğalmasına ve fonksiyonuna aracılık ettiği de gösterilmiştir (84).

Hyaluronan ve nosisepsiyon

Klinik çalışmalarda OA'dan kaynaklanan diz ağrısının HA ile giderilmesi, HA'nın sinir uyarıları ve sinir duyarlılığı üzerindeki etkilerine bağlı olabilir. Diz eklemine enflamasyonu, eklem sinirlerinin nosiseptörlerinin uyarılabilirliğini etkiler. Deneysel OA'da, bu sinirler hiperalezik hale gelir, kendiliğinden deşarj olur ve ağrılı olmayan eklem hareketlerine duyarlıdır. Deneysel bir OA modelinden izole edilmiş medial eklem sinirlerine HA uygulanması, devam eden sinir aktivitesinin yanı sıra hareketle uyarılan sinir aktivitesini de önemli ölçüde azaltmıştır (85).

Bir sıçan modelinde HA, deneysel olarak OA oluşturulan sıçanların anormal yürüyüşünü doza bağlı bir şekilde iyileştirerek HA'nın antinosiseptif etkisini göstermiştir. Bu etkiye prostaglandin E2 (PGE2) ve bradikinin sentezinin zayıflatılması aracılık edebilir, çünkü HA bunların sentezini moleküler ağırlığa bağlı bir şekilde inhibe etmiştir (86).

Son olarak, HA'nın ağrıya dahil olabilen P maddesi üzerinde doğrudan veya dolaylı etkileri olabilir. P maddesi uyarıcı amino asitler, prostaglandinler ve nitrik oksit (NO) ile etkileşime girdiğinden, HA'nın bu faktörler üzerindeki etkileri dolaylı olarak P maddesinin

farmakolojisini etkileyebilir. Ek olarak, HA'nın P maddesi tarafından indüklenen artmış vasküler geçirgenliği inhibe ettiği gösterilmiştir (87).

N-ASETİL GLUKOZAMİN (GLCNAC)

N-Asetil glukozamin (GlcNAc), genellikle (1,4)- β -bağları yoluyla doğrusal olarak polimerize olan bir monosakkarittir. GlcNAc, selülozdan sonra en bol bulunan ikinci karbonhidrat olan kitin polimerinin monomerik birimidir. GlcNAc, bu homojen polisakkaritin bir bileşeni olarak hizmet etmenin yanı sıra, hücre yüzeyindeki hyaluronik asit ve keratin sülfatın da temel bir bileşenidir. GlcNAc, 2-asetamino-2-deoksi- β -d-glukoz veya 2-asetilamino-2-deoksi-d-glukoz, glukozun bir monosakkarit türevidir ve dünya çapında yaygın olarak bulunur. Bu amino monosakkaritin moleküler formülü $C_8H_{15}NO_6$ 'dır ve moleküler ağırlığı 221.21'dir. Genel olarak 221 °C'de eriyen beyaz ve hafif tatlı bir tozdur. GlcNAc'ın çözünürlüğü suda %25'tir ve %1'lik sulu çözeltiler renksiz ve berraktır (88).

Glukozamin vücutta doğal olarak bulunur ve vücut tarafından kıkırdağın yapı taşlarından biri olarak kullanılır. Glukozamin, diyet ek olarak hap şeklinde veya bazen enjeksiyon olarak da alınabilir. Diğer takviyelerle (kondroitin gibi) birlikte veya tek başına glukozamin hidroklorür veya sülfat şeklinde alınabilir (89).GlcNAc aynı zamanda glikoproteinler, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve diğer bağ dokusu yapı taşlarının bir bileşenidir (90).

Eklem kıkırdağı proteoglikanlar, kondrositler ve kolajenlerden oluşan bir matristir. Mekanik kuvvetlerden kaynaklanan şoku emer ve kemik uçlarının birbiri üzerinde kolayca kayabilmesi için pürüzsüz bir yüzey sağlar. Kondrositlerin eklem kıkırdağını yıkayan sinovyal sıvıya katkıda bulunduğu bilinmektedir. Proteoglikan öncüllerinin ve sinovyal sıvının eksikliği iskelet eklemlerinin yapısında ve işlevinde kusurlara yol açar ve osteoartrit oluşur (91).

Artrit hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, kıkırdak hasarı, eklem yaralanması ve dejeneratif eklem hastalığı dahil olmak üzere eklem rahatsızlıkları olan hastaları tedavi etmek için birçok klinik çalışma yapılmıştır. GlcNAc içeren preparatlar parenteral, oral, transmukozal ve topikal uygulama yoluyla verilir. Bu uygulamalardan elde edilen sonuçlar, GlcNAc'ın eklem hasarının önlenmesini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (20). Ayrıca, GlcNAc insan polimorfonükleer lökositlerinden elastaz aktivitesini ve süperoksit salınımını da inhibe eder (92).

Kubomura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sıçan deneysel osteoartrit modelleri üzerinde oral n-asetil glukozamin uygulamasının kondroprotektif etkisini araştırılmış. Sonuç olarak GlcNAc'in OA'da kondroprotektif bir etkiye sahip olduğunu ve bunu muhtemelen eklem kıkırdığındaki tip II kollajen yıkımını inhibe ederek histopatolojik değişiklikleri baskılayarak başardığını, ayrıca kıkırdak yıkımı ve bakımında rol oynayan periostin ve lipokalin 2 gibi inflamatuvar ve kondroprotektif moleküllerin ekspresyonunu modüle etmesi ve böylece kıkırdak üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olmasının muhtemel olduğunu düşünmüşler (21).

Someya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, glukozaminin proinflamatuvar sitokin genlerinin (IL-6, IL-24 ve TNF- α genleri gibi) ekspresyonunu baskıladığını göstermiş. Glukozaminin muhtemelen proinflamatuvar sitokin genlerinin ekspresyonunu baskılayarak OA'daki sinovyal hücreler üzerinde antiinflamatuvar bir etki gösterdiğini ve OA üzerinde koruyucu etki gösterdiğini düşünmüşler (93).

PROLİN

Prolin, memelilerdeki proteinlerin üçte birini oluşturan kolajendeki toplam amino asitlerin yaklaşık %10'unu oluşturur (94). Vücuttaki en bol protein olan kolajen, kemikler, cilt, kıkırdak ve kan damarları gibi bağ dokusunun uygun yapısını ve gücünü korumak için gereklidir. Prolinin desteği, kolajenin yanı sıra diğer prolin içeren proteinlerin biyosentezi için de gereklidir. Bu nedenle, kolajen biyosentezi için prolinin bulunabilirliğinin düzenlenmesi, örneğin yara iyileşmesi sırasında doku bütünlüğünün korunması için kritik öneme sahiptir (95). Bazı yakın tarihli çalışmalarda, prolinin endojen sentezinin maksimum büyüme ve kolajen üretimi için yetersiz olduğu bulunmuştur (96).

Birkaç kanıt dizisi, prolinin kollajen biyosentezini desteklemek için diyetle bulunması gereken koşullu olarak temel bir amino asit olduğunu öne sürse de, son çalışmalar glisinin de sürecin taleplerini karşılamak için diyetle önemli olduğuna dair kanıtlar sağladı (97). Ancak, sığır kondrositlerinde tip II kollajeni artırmak için milimolar konsantrasyonda glisinin gerekli olduğu, prolin ve lizinin ise fizyolojik konsantrasyonlarda etkiyi uyandırdığı bulunmuş (97).

GLİSİN

Glisin, prolin ve lizin kollajen yapısında özel bir rol oynar ve bunların yetersiz oluşu kollajen sentezini ve rejenerasyonunu zorlaştıran bir neden olabilir (98).

Glisin, sentez kapasitesi gerçek ihtiyaından çok daha düşük olduğundan, esansiyel bir amino asit olarak kabul edilmelidir. Ayrıca, bu eksikliğin düzenli bir diyetle kapatılamayacağını, bu nedenle glisinin yüksek miktarlarda, yaklaşık 10 g/gün, besin takviyesi olarak eklenmesi gerektiği gösterilmiş (97). Bu konudaki verilerin incelenmesi, diyetle glisine olan ihtiyaı doğrulamaktadır (99). Wu ve ark. prolinin bazı koşullar altında koşullu olarak esansiyel olduğunu göstermiştir; bu, sentez kapasitesinin ihtiyaını yeterince açıklayamayacağı anlamına gelir (100). Son olarak, lizin, bulunabilirliği tamamen diyetle bağlı olan esansiyel bir amino asittir (97).

Bazal ortamda glisin, prolin ve lizin konsantrasyonlarının artmasının tip II kollajen sentezini artırdığını göstermektedir. Bu amino asitlerin etkileri bağımsızdır çünkü bağımsız değişkenlerdir. Bunlardan herhangi birinin azalması diğerinin sentezi için spesifik bir metabolite yol açmaz. Bu sonuçlar, bu amino asitlerin konsantrasyonundaki bir artışın eklem kıkırdağı matrisinin rejenerasyonunu iyileştirebileceğini düşündürmektedir (97).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2024.53.03.17 protokol numaralı etik kurul kararı ile Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniği ve Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine 01/01/2023 – 01/01/2024 tarihleri arasında başvuran, primer gonartroz tanısı almış hastalarda, Kellgren-Lawrence evrelendirmesine göre G2-G3 olan, 40-80 yaş aralığında, intra-artiküler enjeksiyon uygulanan toplam 111 hasta dahil edildi. Hastalar yapılan enjeksiyon türüne göre 3 ayrı gruba ayrıldı. 1. grupta hyalüronik asit (HyaRelief™) enjeksiyonu uygulanan hastalar, 2. grupta hyalüronik asit + L-prolin (Viscoart™) enjeksiyonu uygulanan hastalar, 3. grupta hyalüronik asit + L-prolin + Glisin + N-asetil glukozamin (Supintro™) enjeksiyonu uygulanan hastalar dahil edildi. 1. grupta uygulanan preparat 40 mg sodyum hyalüronat, 2. gruba uygulanan preparat 40 mg sodyum hyalüronat, 30 mg L-prolin, 3. grupta uygulanan preparat 40 mg sodyum hyalüronat, 30 mg L-prolin, 40 mg glisin, 60 mg n-asetil glukozamin içeriyordu. Hastalar WOMAC skoru, Laquesne Index skoru ve hareketle olan VAS skoru değerlendirmelerine göre karşılaştırıldı. Enjeksiyon uygulanan hastalarda dahil edilme veya edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Dahil Etme Kriterleri

- 40-80 yaş
- 6 aydır semptom
- Kellgren-Lawrence G2-G3

Dışlama Kriterleri

- Kellgren-Lawrence G4
- Başlangıç VAS < 35 mm
- Geçirilmiş spinal veya alt ekstremitte cerrahisi
- VKİ > 35
- Antikoagülasyon kullanımı
- Ligaman hasarı veya menisküs hastalığı
- Görüntüleme bulguları ile tespit edilmiş lomber disk hernisi
- İnflamatuar eklem hastalığı (Romatoid artrit vb.)
- Son 2 ay içerisinde aynı eklem kortikosteroid içeren enjeksiyon öyküsü
- Son 6 ay içerisinde aynı eklem hyaluronate içeren enjeksiyon öyküsü
- İntra-artiküler enjeksiyon ürününe hiper-sensitivite öyküsü
- Eklemde efüzyon
- Eklemde aktif enfeksiyon
- Enjeksiyon alanında aktif cilt enfeksiyonu
- Gebelik veya laktasyon durumu

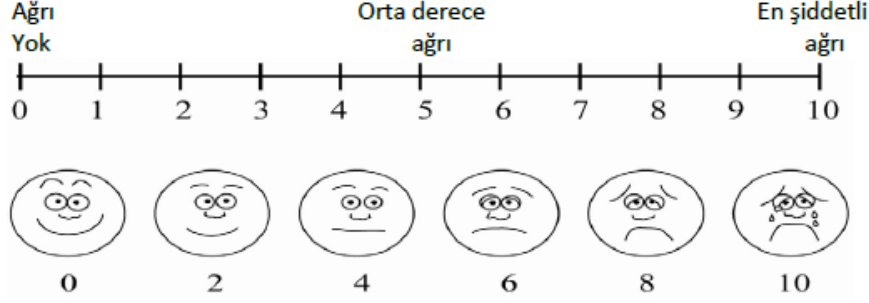
KULLANILAN SKORLAR

Hastalar enjeksiyon öncesi, 2. hafta, 8. hafta ve 12. haftada WOMAC indeksi, Lequesne indeksi ve VAS skoru ile değerlendirilmiştir.

Vizüel Analog Skala

Şekil 1: Hareketle olan VAS değerlendirme

Hareketle olan VAS değerlendirme



WOMAC OA İndeksi

Şekil 2: WOMAC indeksi

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

Ağrı		Ağrı Yok	Hafif Ağrı	Orta Derecede Ağrı	Şiddetli Ağrı	Çok Şiddetli Ağrı
	Düz zeminde yürümekle ağrı	☐	☐	☐	☐	☐
	Merdiven inip çıkmakla ağrı	☐	☐	☐	☐	☐
	Gece yataкта ağrı	☐	☐	☐	☐	☐
	Oturmak veya uzanmakla ağrı	☐	☐	☐	☐	☐
	Ayakta durmakla ağrı	☐	☐	☐	☐	☐

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

Sertlik		Sertlik Yok	Hafif Sertlik	Orta Derecede Sertlik	Şiddetli Sertlik	Çok Şiddetli Sertlik
	Sabah ilk yürüme sırasında sertlik	☐	☐	☐	☐	☐
	Gün içinde oturma, uzanma, istirahat sonrası sertlik	☐	☐	☐	☐	☐

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

Fiziksel Fonksiyon		Zorluk Yok	Hafif Zorluk	Orta Derecede Zor	Epey Zor	Çok Çok Zor
	Merdiven inme	☐	☐	☐	☐	☐
	Merdiven çıkma	☐	☐	☐	☐	☐
	Otururken ayağa kalkma	☐	☐	☐	☐	☐
	Ayakta durma	☐	☐	☐	☐	☐
	Yere eğilme (çömelme)	☐	☐	☐	☐	☐
	Düz zemin üzerinde yürüme	☐	☐	☐	☐	☐
	Arabaya inme-binme	☐	☐	☐	☐	☐
	Alışveriş yapma	☐	☐	☐	☐	☐
	Çorap giyme	☐	☐	☐	☐	☐
	Çorap çıkartma	☐	☐	☐	☐	☐
	Yataktan kalkma	☐	☐	☐	☐	☐
	Yatağa uzanma	☐	☐	☐	☐	☐
	Banyo küvetine girme-çıkma	☐	☐	☐	☐	☐
	Oturma	☐	☐	☐	☐	☐
	Tuvalete girme-çıkma	☐	☐	☐	☐	☐
	Ağır ev işleri	☐	☐	☐	☐	☐
	Hafif ev işleri	☐	☐	☐	☐	☐

Lequesne İndeksi

Şekil 3: Lequesne index değerlendirmesi

Lequesne Index değerlendirmesi

I - Ağrı veya Rahatsızlık		II - En Fazla Yürüme Mesafesi	
A	Gece ağrısı (yatak istirahatindeyken)	☐ ₀	Sınırsız
	☐ ₀ Yok	☐ ₁	1 km'den fazla ama sınırsız değil
	☐ ₁ Yalnızca hareketle veya belirli pozisyonlarda	☐ ₂	1 km civarı (15 dk içinde)
	☐ ₂ Hareket etmeden bile var.	☐ ₃	500-900 metre (8-15 dk arası sürede)
B	Sabah tutukluğu (ya da giderek azalan ağrı)	☐ ₄	300-500 metre (8-15 dk arası sürede)
	☐ ₀ Yok	☐ ₅	100-300 metre (8-15 dk arası sürede)
	☐ ₁ 15 dakikaya kadar	☐ ₆	100 metreden daha az yürüyebiliyor
	☐ ₂ 15 dakikadan daha uzun sürüyor.	☐ ₊₁	Bir adet değnek-baston-kanedyen kullanıyor.
C	Yarım saat ayakta durunca ağrı	☐ ₊₂	İki adet değnek-baston-kanedyen kullanıyor.
	☐ ₀ Yok		
	☐ ₁ Var		
D	Yürümekle ağrı		
	☐ ₀ Yok		
	☐ ₁ Biraz yürüdükten sonra ağrı oluyor		
	☐ ₂ Yürür yürümez ağrı oluyor ve yürüdükçe artıyor.		
E	Kollardan destek almadan ayağa kalkarken ağrı;		
	☐ ₀ Yok		
	☐ ₁ Var		

III - Günlük Yaşam Aktiviteleri			
	Rahat	Zor	İmkansız
Merdivenlerden yukarı çıkmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂
Merdivenlerden aşağı inmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂
Dizlerin üstünde eğilmek-çömelmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂
Düzgün olmayan zeminde yürümek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂

Toplam Puan (0-24): _____

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler normal dağılım sergilemediği için Non-parametrik (parametrik olmayan) testlerle analizler yapılmıştır. Öncelikle grup içi farklılıkların tespitinde Friedman testi kullanılmış; daha sonra grupların kendi içerisindeki değişimlerin hangi zamanlarda anlamlı olduğunu görmek için her bir değişken (Womac, Lenesque, Vasa, komplikasyon) için ayrı ayrı Wilcoxon testi yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA testinin nonparametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Kruskal-Wallis testleri sonucu ortaya çıkan gruplar arası anlamlı farklılıkların

tespitinde ayrı ayrı Mann-Whitney testi yapılmıştır. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Tablo 1: Grupların tekrarlanan ölçümlerine göre değişkenlere ait tamamlayıcı istatistikler

	GRUPLAR	N		Ort.	Std. Sapama	Min.	Max.
İLK VİZİT	Grup 1: Sodium Hyaluronate (Hyarelief)	35	WOMAC Total (96)	41,8000	3,66863	35,00	50,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	11,8286	1,56216	9,00	14,00
		47	VASa (10)	7,8857	,96319	6,00	9,00
	Grup 2: Sodium Hyaluronate +L-Proline (Viscoart)	35	WOMAC Total (96)	44,3103	3,84618	36,00	53,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	12,4483	2,04566	9,00	15,00
		47	VASa (10)	7,9655	,98135	6,00	9,00
	Grup 3: Sodium Hyaluronate + Proline + Glycine + NAG (Supintro)	35	WOMAC Total (96)	43,1277	4,22012	34,00	53,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	11,3404	1,57806	9,00	14,00
		47	VASa (10)	7,5532	1,01742	6,00	9,00
2. HAFTA	Grup 1: Sodium Hyaluronate (Hyarelief)	35	WOMAC Total (96)	26,2857	3,48587	20,00	37,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	9,2571	1,66879	6,00	12,00
		47	VASa (10)	4,5714	1,03713	3,00	7,00
	Grup 2: Sodium Hyaluronate +L-Proline (Viscoart)	35	WOMAC Total (96)	28,3448	3,17665	23,00	36,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	9,1724	1,60510	6,00	12,00
		47	VASa (10)	4,7241	1,46132	3,00	8,00
	Grup 3: Sodium Hyaluronate + Proline + Glycine + NAG (Supintro)	35	WOMAC Total (96)	23,6809	4,41394	18,00	37,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	9,0000	1,71945	6,00	12,00
		47	VASa (10)	4,4681	1,28285	3,00	7,00
8 HAFTA	Grup 1: Sodium Hyaluronate (Hyarelief)	35	WOMAC Total (96)	25,0286	3,35617	20,00	36,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	8,8857	1,54865	6,00	12,00
		47	VASa (10)	4,5429	,98048	3,00	7,00
	Grup 2: Sodium Hyaluronate +L-Proline (Viscoart)	35	WOMAC Total (96)	26,8621	3,09059	22,00	35,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	9,0345	1,59201	6,00	12,00
		47	VASa (10)	4,6207	1,42463	3,00	8,00
	Grup 3: Sodium Hyaluronate + Proline + Glycine + NAG (Supintro)	35	WOMAC Total (96)	21,6596	3,25227	17,00	31,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	8,2340	1,69671	5,00	12,00
		47	VASa (10)	4,1915	1,29612	3,00	7,00
12. HAFTA	Grup 1: Sodium Hyaluronate (Hyarelief)	35	WOMAC Total (96)	25,4000	3,61533	20,00	38,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	9,2286	1,83248	5,00	13,00
		47	VASa (10)	4,9714	1,24819	3,00	7,00
	Grup 2: Sodium Hyaluronate +L-Proline (Viscoart)	35	WOMAC Total (96)	27,9655	3,36455	22,00	36,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	9,6207	1,84030	6,00	13,00
		47	VASa (10)	5,1724	1,69177	3,00	8,00
	Grup 3: Sodium Hyaluronate + Proline + Glycine + NAG (Supintro)	35	WOMAC Total (96)	21,8511	3,36852	17,00	33,00
		29	Lequesne Index Skoru (24)	8,0638	1,68632	5,00	12,00
		47	VASa (10)	3,9362	1,27525	3,00	7,00

Tablo 2: HA enjeksiyonu uygulanan hastaların cinsiyetine ve Kellgren-Lawrence evrelerine göre dağılımı

Kellgren-Lawrence derecesi	Cinsiyet	Hyalüronik asit	Hyalüronik asit + Prolin	Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin	Toplam
G2	Kadın	18	14	22	54
	Erkek	2	3	3	8
G3	Kadın	14	10	20	44
	Erkek	1	2	2	5
Toplam		35	29	47	111

Yukarıdaki Tablo 2’de katılımcılara ilişkin cinsiyet, grup ve Kellgren-Lawrence evrelerine ilişkin çapraz istatistikler sunulmuştur. Örneklemenin %88,3’ü kadın katılımcılardan oluşmaktadır. Yine katılımcıların %56’sında (62 katılımcı) G2, %44’ünde (49 katılımcı) G3 evresinde Kellgren-Lawrence değeri gözlemlenmiştir.

Aşağıdaki Tablo 3’te katılımcıların tedavi sonrası komplikasyon (ağrı) durumları verilmiştir. Bütün katılımcılardaki ağrı durumunun ikinci haftadan sonra ortadan kalktığı görülmektedir.

Tablo 3: Tedavi sonrası komplikasyon durumların göre dağılımı

Kellgren-Lawrence derecesi	Komplikasyon Durumu	Hyalüronik asit	Hyalüronik asit + Prolin	Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin	Toplam
2. Hafta	Var	3	4	5	12
	Yok	32	25	42	99
8. Hafta	Var	0	0	0	0
	Yok	35	29	47	111
12. Hafta	Var	0	0	0	0
	Yok	35	29	47	111

Değerlendirmelerin grup içi farklılıkları tespit etmek için Friedman Testi yapılmış ve aşağıdaki Tablo 4’te sunulmuştur. Zaman açısından bütün grupların kendi içerisindeki değişimleri anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4: Değerlendirmelerin zamana bağlı grup içi değişimleri (Friedman Testi)

	Ölçüm Zamanı	Grup 1 Mean Rank (MR)	P	Grup 2 Mean Rank (MR)	P	Grup 3 Mean Rank (MR)	P
WOMAC	İlk Vizit	4,00	0,000	4,00	0,000	4,00	0,000
	2. Hafta	2,67		2,74		2,77	
	8. Hafta	1,41		1,22		1,44	
	12. Hafta	1,91		2,03		1,80	
Lequesne	İlk Vizit	3,99	0,000	3,98	0,000	4,00	0,000
	2. Hafta	2,21		1,95		2,71	
	8. Hafta	1,66		1,74		1,69	
	12. Hafta	2,14		2,33		1,60	
VAS	İlk Vizit	4,00	0,000	4,00	0,000	4,00	0,000
	2. Hafta	1,84		1,97		2,32	
	8. Hafta	1,80		1,81		1,93	
	12. Hafta	2,36		2,22		1,76	
Komplikasyon	2. Hafta	2,09	0,050	2,14	0,018	2,11	0,007
	8. Hafta	1,96		1,93		1,95	
	12. Hafta	1,96		1,93		1,95	

Grup 1 Hyalüronik asit n: 35

Grup 2 Hyalüronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

Daha sonra grupların kendi içerisindeki değişimlerinin hangi zamanlar arasında anlamlı olduğunu görmek için her bir değişken (WOMAC, Lequesne, VASa ve komplikasyon) için ayrı ayrı Wilcoxon testi yapılmış ve aşağıdaki Tablo 5-8’de sunulmuştur. Bütün gruplarda ilk ziyaret ile ikinci hafta arasındaki WOMAC değerleri anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Bu bulgu ile ilk vizitten ikinci haftaya kadar geçen süreçte, hastaların WOMAC değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı anlaşılmaktadır. Söz konusu bu azalma ilk vizite göre 12. haftaya kadar bütün hastalarda anlamlı bir şekilde devam etmektedir ($p<0,001$). İkinci haftadan sekizinci haftaya kadar olan süreçte söz konusu azalma devam etmiş fakat Grup 1 (3 hasta) ve Grup 3’te (6 hasta) değerler sabit kalmıştır. İkinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen süreçte de değişim anlamlı çıkmış fakat bu süre zarfında bazı hastaların WOMAC değerlerinde artış (Grup 1’de 7, Grup 2’de 6 ve Grup 3’te 4 hasta) gözlemlenmiştir. Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen zamanda ise Grup 1 ve Grup 2’deki değişim anlamlı çıkarken ($p<0,05$), Grup 3’teki değişim anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$). Bu süre zarfında hastaların WOMAC değerlerinde artış, azalıştan daha fazla çıkmıştır. Yine bazı hastalarda değer sabit kalmıştır.

Tablo 5: WOMAC dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Ölçüm Zamanı	Ranks	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		Ranks	p	Ranks	p	Ranks	p
İlk Ziyet - 2. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
İlk Ziyet - 8. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
İlk Ziyet - 12. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
2. Hafta - 8. Hafta	Negative	32	0,000	29	0,000	41	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	3		0		6	
2. Hafta - 12. Hafta	Negative	22	0,014	20	0,167	35	0,000
	Positive	7		6		4	
	Ties	6		3		8	
8. Hafta - 12. Hafta	Negative	6	0,040	0	0,000	6	0,121
	Positive	15		16		18	
	Ties	14		13		23	

Grup 1 Hyalüronik asit n: 35

Grup 2 Hyalüronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

Lequesne indeks skorunun dönemsel farklılıklarını ikili karşılaştırmak için Wilcoxon testi yapılmış ve aşağıdaki Tablo 6’da sunulmuştur. Bütün gruplarda ilk vizit ile ikinci, sekizinci ve on ikinci haftalar arasındaki Lequesne değerleri anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Bu bulgu ile ilk vizitten ikinci, sekizinci ve on ikinci haftaya kadar geçen süreçte, hastaların Lequesne değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı anlaşılmaktadır. Yalnızca ilk vizitten on ikinci haftaya kadar geçen sürede Grup 1 ve Grup 2’de birer hastada değerler aynı kalmış; diğer bütün hastalarda değerler düşüş göstermiştir. İkinci haftadan sekizinci haftaya kadar olan süreçteki farklılık anlamlı çıkmış ($p<0,05$) devam etmiş fakat Grup 1 (22 hasta), Grup 2 (25 hasta) ve Grup 3’te (13 hasta) değerler sabit kalmıştır. İkinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen süreçte ise Grup 2 ve Grup 3’teki değişim anlamlı, Grup 1’deki değişim ise anlamsız çıkmıştır. Bu süreçte Grup 1’de 9 hastada azalma, 7 hastada artma ve 19 hastada da sabit durum söz konusuysen Grup 2’de 3 hastada azalma, 10 hastada artma ve 16 hastada sabit kalma söz konusudur. Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen zamanda ise Grup 1 ve Grup 2’deki değişim anlamlı çıkarken ($p<0,05$), Grup 3’teki değişim anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$). Bu süre zarfında hastaların Lequesne değerlerinde artış, azalıştan daha fazla çıkmıştır. Yine bazı hastalarda değer sabit kalmıştır.

Tablo 6: Lequesne dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Ölçüm Zamanı	Ranks	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		Ranks	p	Ranks	p	Ranks	p
İlk Vizit - 2. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
İlk Vizit - 8. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
İlk Vizit - 12. Hafta	Negative	34	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	1		1		0	
2. Hafta - 8. Hafta	Negative	13	0,000	4	0,046	34	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	22		25		13	
2. Hafta - 12. Hafta	Negative	9	0,819	3	0,021	33	0,000
	Positive	7		10		0	
	Ties	19		16		14	
8. Hafta - 12. Hafta	Negative	1	0,003	0	0,003	9	0,083
	Positive	12		11		4	
	Ties	22		18		34	

Grup 1 Hyalüronik asit n: 35

Grup 2 Hyalüronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

VASa skorunun dönemsel farklılıklarını ikili karşılaştırmak için Wilcoxon testi yapılmış ve aşağıdaki Tablo 7’de sunulmuştur. Bütün gruplarda ilk vizit ile ikinci, sekizinci ve on ikinci haftalar arasındaki VASa değerleri anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Bu bulgu ile ilk vizitten ikinci, sekizinci ve on ikinci haftaya kadar geçen süreçte, hastaların VASa değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı anlaşılmaktadır. İkinci haftadan sekizinci haftaya kadar olan süreçte yalnızca Grup 3’teki değişim anlamlı çıkmıştır ($p<0,001$). Burada hastaların 13’ünde azalma görülürken 34 hastada değerler sabit kalmıştır. İkinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen süreçte ise bütün gruplarda değişim anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$). Bu süreçte Grup 1’de 1 hastada azalma, 13 hastada artma ve 21 hastada da sabit durum söz konusuyken Grup 2’de 3 hastada azalma, 8 hastada artma ve 16 hastada sabit kalma ve Grup 3’te ise 18 hastada azalma, 1 hastada artma ve 28 hastada sabit kalma söz konusudur. Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen zamanda bütün gruplardaki değişimler anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$). Bu süre zarfında Grup 1 ve Grup 2’deki hastaların VASa değerlerinde artış, azalıştan daha fazla çıkmıştır. Grup 3’te ise 8 hastada azalma, 2 hastada artma ve 37 hastada sabit kalma söz konusudur.

Tablo 7: VASa dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Ölçüm Zamanı	Ranks	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		Ranks	p	Ranks	p	Ranks	p
İlk Vizit - 2. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
İlk Vizit - 8. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
İlk Vizit - 12. Hafta	Negative	35	0,000	29	0,000	47	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	0		0		0	
2. Hafta - 8. Hafta	Negative	1	0,317	3	0,083	13	0,000
	Positive	0		0		0	
	Ties	34		26		34	
2. Hafta - 12. Hafta	Negative	1	0,002	3	0,041	18	0,000
	Positive	13		8		1	
	Ties	21		18		28	
8. Hafta - 12. Hafta	Negative	0	0,001	1	0,011	8	0,018
	Positive	13		9		2	
	Ties	22		19		37	

Grup 1 Hyalüronik asit n: 35

Grup 2 Hyalüronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

Hastaların tedavi sonrası komplikasyon durumlarındaki değişimler kontrol edilmiş ve aşağıdaki Tablo 8’de sunulmuştur. Grup 2 ve Grup 3’teki değişim anlamlı çıkmış ($p<0,05$) olup komplikasyonların ikinci hafta itibariyle ortadan kalktığı görülmektedir.

Tablo 8: Komplikasyon dönemsel farklarının grup içi karşılaştırılması (Wilcoxon)

Ölçüm Zamanı	Ranks	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		Ranks	p	Ranks	p	Ranks	p
2. Hafta - 8. Hafta	Negative	3	0,083	4	0,046	5	0,025
	Positive	0		0		0	
	Ties	32		25		42	
2. Hafta - 12. Hafta	Negative	3	0,083	4	0,046	5	0,025
	Positive	0		0		0	
	Ties	32		25		42	
8. Hafta - 12. Hafta	Negative	0	1	0	1	0	1
	Positive	0		0		0	
	Ties	35		29		47	

Grup 1 Hyalüronik asit n: 35

Grup 2 Hyalüronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

Daha sonra ise gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis Testi yapılmış ve aşağıdaki Tablo 9-11’de sunulmuştur. Tablo 9’da görüleceği üzere WOMAC değerindeki değişim, gruplar arasında bütün ölçümler için anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Tablo 9: WOMAC değişkenine göre grupların karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test)

WOMAC		N	Ortalama Ranklar			
			İlk Vizit	2. Hafta	8. Hafta	12. Hafta
GRUP	Grup 1. Hyalüronik asit	35	45,99	61,17	64,23	63,69
	Grup 2. Hyalüronik asit + Prolin	29	66,47	78,55	80,93	83,12
	Grup 3. Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin	47	57,00	38,23	34,49	33,54
Toplam		111				
Kruskal-Wallis H (Chi-Square)			6,544	29,679	40,999	45,755
Serbestlik derecesi (df)			2	2	2	2
Anlamlılık düzeyi (Asymp. Sig.)			0,038	0,000	0,000	0,000

Aşağıdaki Tablo 10’da görüleceği üzere Lequesne indeks skorlarındaki değişim, gruplar arasında ilk vizit ve on ikinci hafta için anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). İkinci ve sekizinci haftalarda ise anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 10: Lequesne değişkenine göre grupların karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test)

Lequesne		N	Ortalama Ranklar			
			İlk Vizit	2. Hafta	8. Hafta	12. Hafta
GRUP	Grup 1. Hyalüronik asit	35	57,20	58,77	60,41	63,01
	Grup 2. Hyalüronik asit + Prolin	29	67,26	56,67	63,59	69,43
	Grup 3. Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin	47	48,16	53,52	48,03	42,49
Toplam		111				
Kruskal-Wallis H (Chi-Square)			6,566	0,570	5,345	15,431
Serbestlik derecesi (df)			2	2	2	2
Anlamlılık düzeyi (Asymp. Sig.)			0,038	0,752	0,069	0,000

Aşağıdaki Tablo 11’de görüleceği üzere VASa skorlarındaki değişim, gruplar arasında yalnızca on ikinci hafta için anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Diğer haftalarda ise anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 11: VASa değişkenine göre grupların karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test)

VASa		N	Ortalama Ranklar			
			İlk Vizit	2. Hafta	8. Hafta	12. Hafta
GRUP	Grup 1. Hyalüronik asit	35	59,53	57,56	61,70	66,44
	Grup 2. Hyalüronik asit + Prolin	29	62,40	57,98	59,79	67,24
	Grup 3. Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin	47	49,43	53,62	49,41	41,29
Toplam		111				
Kruskal-Wallis H (Chi-Square)			3,828	0,483	3,723	18,040
Serbestlik derecesi (df)			2	2	2	2
Anlamlılık düzeyi (Asymp. Sig.)			0,148	0,785	0,155	0,000

Kruskal-Wallis Testleri sonucu ortaya çıkan gruplar arası anlamlı farklılıkların spesifik olarak hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için ayrı ayrı Mann-Whitney Testi yapılmış ve aşağıdaki Tablo 12-14’te sunulmuştur. WOMAC değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırmasını gösteren aşağıdaki Tablo 12’de görüleceği üzere ilk vizitteki anlamlı farklılığın sebebi, Grup 1 ve Grup 2 arasındaki farklılıktır ($p<0,05$). İlk vizit ölçümünde Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasındaki farklılık anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$). İkinci haftadaki anlamlı farklılık ise bütün gruplar arasındaki farklılıkları ($p<0,05$) yansıtmaktadır. Söz konusu durum sekizinci ve on ikinci haftalar için de geçerli olup bu haftalarda bütün gruplar arası farklılıklar anlamlı (0,05) çıkmıştır.

Tablo 1’deki ortalama değerler incelendiğinde, ilk vizitte Grup 1’deki değerin Grup 2’den daha dūřuk olduğu g r lmektedir. İkinci haftada ise ortalama değerlerin Grup 1’de 26,2857, Grup 2’de 28,3448 ve Grup 3’te 23,6809 olduğu g r lmektedir. İkinci haftada ise ortalama değerler, Grup 1’de 25,0286, Grup 2’de 26,8621 ve Grup 3’te 21,6596 olarak çıkmıştır. On ikinci haftadaki değerlerin ise Grup ‘de 25,4000, Grup 2’de 27,9655 ve Grup 3’te 21,8511 olduğu g r lmektedir.

Tablo 12: WOMAC değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırması (Mann-Whitney Test)

Ölüm Zamanı	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p
İlk Vizit	Grup 1 – Grup 2	26,59	300,500	0,005	Grup 1 – Grup 3	37,40	679,000	0,177	Grup 2 – Grup 3	41,83	585,000	0,300
		39,64				44,55				36,45		
2. Hafta	Grup 1 – Grup 2	27,06	317,000	0,010	Grup 1 – Grup 3	52,11	451,000	0,000	Grup 2 – Grup 3	54,48	218,000	0,000
		39,07				33,60				28,64		
8. Hafta	Grup 1 – Grup 2	26,93	312,500	0,008	Grup 1 – Grup 3	55,30	339,500	0,000	Grup 2 – Grup 3	56,71	153,500	0,000
		39,22				31,22				27,27		
12. Hafta	Grup 1 – Grup 2	26,01	280,500	0,002	Grup 1 – Grup 3	55,67	326,500	0,000	Grup 2 – Grup 3	57,79	122,000	0,000
		40,33				30,95				26,60		

Grup 1 Hial ronik asit n: 35

Grup 2 Hial ronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hial ronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

Lequesne değişkenine göre grupların karşılaştırılması için yapılan Kruskal-Wallis Testi yalnızca ilk vizit ve on ikinci haftada anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda Lequesne değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırmasını gösteren aşağıdaki Tablo 13’te görüleceği üzere ilk vizitteki anlamlı farklılığın sebebi, Grup 2 ve Grup 3 arasındaki farklılıktır ($p<0,05$). On ikinci haftadaki anlamlı farklılık ise Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ($p<0,05$). Tablo 1’deki ortalama değerler incelendiğinde, ilk vizitte Grup 3’teki değerin Grup 2’den daha d şuk olduğu g r lmektedir. On ikinci hafta Lequesne değeri Grup 3’te Grup 1 ve Grup 2’den daha d şuk gerçekleşmiştir.

Tablo 13: Lequesne değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırması (Mann-Whitney Test)

Ölçüm Zamanı	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p
İlk Vizit	Grup 1 – Grup 2	29,56	404,500	0,160	Grup 1 – Grup 3	45,64	677,500	0,167	Grup 2 – Grup 3	46,21	458,000	0,015
		36,05				38,41				33,74		
2. Hafta	Grup 1 – Grup 2	33,10	486,500	0,773	Grup 1 – Grup 3	43,67	746,500	0,469	Grup 2 – Grup 3	39,90	641,000	0,660
		31,78				39,88				37,64		
8. Hafta	Grup 1 – Grup 2	31,59	475,500	0,659	Grup 1 – Grup 3	46,83	636,000	0,075	Grup 2 – Grup 3	44,98	493,500	0,041
		33,60				37,53				34,50		
12. Hafta	Grup 1 – Grup 2	30,51	438,000	0,341	Grup 1 – Grup 3	50,50	507,500	0,003	Grup 2 – Grup 3	49,53	361,500	0,001
		34,90				34,80				31,69		

Grup 1 Hyalüronik asit n: 35

Grup 2 Hyalüronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

VASa değişkenine göre grupların karşılaştırılması için yapılan Kruskal-Wallis Testi yalnızca on ikinci haftada anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda VASa değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırmasını gösteren aşağıdaki Tablo 14’te görüleceği üzere on ikinci haftadaki anlamlı farklılık Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ($p < 0,001$). Tablo 1’deki ortalama değerler incelendiğinde, on ikinci haftada Grup 3’teki değerlerin Grup 1 ve Grup 2’den daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 14: VASa değişkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırması (Mann-Whitney Test)

Ölçüm Zamanı	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p	Gruplar	Mean Rank (MR)	Mann-Whitney U	p
İlk Vizit	Grup 1 – Grup 2	31,71	480,000	0,697	Grup 1 – Grup 3	45,81	671,500	0,141	Grup 2 – Grup 3	43,95	523,500	0,079
		33,45				38,29				35,14		
2. Hafta	Grup 1 – Grup 2	32,44	505,500	0,977	Grup 1 – Grup 3	43,11	766,000	0,583	Grup 2 – Grup 3	40,41	626,000	0,541
		32,57				40,30				37,32		
8. Hafta	Grup 1 – Grup 2	32,94	492,000	0,825	Grup 1 – Grup 3	46,76	638,500	0,074	Grup 2 – Grup 3	42,83	556,000	0,164
		31,97				37,59				35,83		
12. Hafta	Grup 1 – Grup 2	31,69	479,000	0,694	Grup 1 – Grup 3	52,76	428,500	0,000	Grup 2 – Grup 3	48,76	384,000	0,001
		33,48				33,12				32,17		

Grup 1 Hyalüronik asit n: 35

Grup 2 Hyalüronik asit + Prolin n: 29

Grup 3 Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin n: 47

Tanımlayıcı İstatistikler

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
VKİ	111	28,0009	1,58983	24,20	32,50
Grup	111	2,1081	,85654	1,00	3,00

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Grup	N	Mean Rank
VKİ	Hyalüronik asit	35	59,13
	Hyalüronik asit + Prolin	29	58,86
	Hyalüronik asit + Prolin + Glisin + N-asetil glukozamin	47	51,90
	Total	111	

Test Statistics^{a,b}

VKİ	
Kruskal-Wallis H 1,322	
df	2
Asymp. Sig.	,516

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Grup

Yapılan Kruskal-Wallis testine göre üç grup arasında VKİ değişkeni değerlerinin farklılık göstermediği görülmektedir.

ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi)

Varyansların Homojenliği Testleri

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
VKİ	Based on Mean	,230	2	108	,795
	Based on Median	,279	2	108	,757
	Based on Median and with adjusted df	,279	2	105,689	,757
	Based on trimmed mean	,259	2	108	,772

Grupların varyanslarının eşitliği kabul edilmiştir. Bu durumda tek yönlü varyans analizi yapabilmek için ön koşul sağlanmıştır. Fakat aşağıdaki tablodan görüldüğü üzere Analiz sonucunda tek yönlü varyans analizinin F değerine karşılık gelen p değeri 0,523 bulunmuştur. p değeri 0,05 den büyük olduğundan VKİ değişkeninin gruplara göre farklılık göstermediği anlaşılmıştır.

ANOVA

VKİ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,321	2	1,661	,653	,523
Within Groups	274,709	108	2,544		
Total	278,030	110			

Hem Kruskal-Wallis testine hem de ANOVA testine göre VKİ değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir.

TARTIŞMA

Yaygın ilerleyici dejeneratif bir hastalık olan diz OA'sı sakatlığın ve göreceli bağımlılığın en önemli nedenlerinden biridir (1). İş kaybı, erken emeklilik ve artroplasti, bireysel olarak yaşam kalitesinin düşmesi ve toplum üzerindeki hastalık yükü bu hastalığın negatif etkileri arasındadır (2). Semptomatik diz OA'nın dünya çapındaki prevalansının %3,8 olduğu düşünülmektedir (3). 45 yaş üstü nüfusun %20'sinden fazlasını etkilediği görülmüştür (4).

Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği'nin (OARSI) son klavuzunda, tüm komorbidite alt grupları için intraartiküler tedavilere uygulanan bir iyi klinik uygulama beyanı eklenmiş ve intraartiküler kortikosteroidin kısa süreli ağrı rahatlaması sağlayabileceği, intraartiküler hyaluronik asidin ise 12 haftalık tedavide ve sonrasında ağrı üzerinde faydalı etkileri olabileceği ve tekrarlanan intra artiküler kortikosteroide göre daha olumlu bir uzun vadeli güvenlik profiline sahip olduğu belirtilmiştir (8).

OA'nın gelişimi çeşitli faktörler arasındaki etkileşimlere bağlıdır ve bu nedenle bu süreç, sistemik ve lokal faktörler arasındaki etkileşimin ürünü olarak düşünülebilir (36). Bu ilerleyici ve sakatlığa yol açan hastalık, ilerleyen yaş, genetik, travma, diz dizilim bozukluğu, obezite nedeniyle eklemlerde artan biyomekanik yüklenme, artmış kemik yoğunluğu ve fizyolojik süreçlerdeki dengesizlik gibi risk faktörlerinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (37).

Diz OA'nın çoğunlukla yaşlıları ve önemli komorbiditeleri olan bireyleri etkilediği bilinmektedir, bu nedenle asetaminofen, NSAI'ler, opioidler, duloksetin veya total diz protezi gibi çeşitli geleneksel tedavi seçeneklerinin kullanımını kısıtlar. Bu nedenle, Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas İskelet Sistemi Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Derneği (ESCEO) tarafından toplanan uzmanlar, özellikle sistematik tekrarlayan tedavi döngülerinin hem etkinlik hem de güvenlik açısından olumlu sonuçlar verdiği gösterildiğinden,

tıp camiasının intraartiküler HA enjeksiyonu kullanımını ihmal edemeyeceğini düşünmektedir (79).

Maheu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, eklem içi HA tedavisinin, orta düzeyde ancak gerçek semptomatik etkisinin olmasının diz ağrısı için kullanılan parasetamol veya hatta NSAİİ'lerden daha iyi olduğunu ve muhtemelen diz OA tedavisi için farmakolojik seçenekler arasında en iyi fayda/ risk oranı sunduğu belirtilmiştir (101).

Diz OA prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir ve menopoz civarında görülme sıklığı artar (51). Bu çalışmamızda hastaların %88,3'ü kadın hastaydı ve literatürle uyumluydu.

Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı bir fark yoktu. VKİ açısından gruplar homojen dağılmıştı.

N-asetil glukozaminin kemik mineralizasyonunu artırdığı, osteoblastik farklılaşmayı uyardığı ve osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir (102). Yapılan bir çalışmada poli laktik-ko-glikolik asit greft implantları ile kombine edilen HA ve N-asetil glukozamin kombinasyonu, tavşanların diz eklemlerindeki osteokondral dokunun rekonstrüksiyonu için olağanüstü rejeneratif performans göstermiştir (103).

Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, deneysel tam kalınlıkta eklem kıkırdağı defektleri olan tavşanların diz eklemlerinde N-asetil glukozaminin eklem içi uygulamasının etkisini araştırılmış. N-asetil glukozaminin eklem içi enjeksiyonunun güvenli olduğunu ve tavşan diz eklemi modelinde tam kalınlıkta eklem kıkırdağı defekti onarımını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca n-asetil glukozamin uygulanan tavşan dizlerinde hasarlı eklem yüzeyinin iyileştirilmesi, hyalin benzeri kıkırdak oluşumu, zengin glikozaminoglikan sentezi ve subkondral kemik rejenerasyonu görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda da n-asetil glukozamin eklenmiş eklem içi hyalüronik asit enjeksiyonu uygulanan hastalarda, semptomatik olarak daha iyi ve daha uzun süreli sonuçlar görülmüştür. Bu etkisi n-asetil glukozaminin tip 2 kolajeni arttırması, hyalüronik asit ve glikozaminoglikan sentezini arttırması ve kıkırdak rejenerasyonunu uyarması ile olabilir.

Glisin, prolin ve lizin kollajen yapısında özel bir rol oynar ve bunların yetersiz oluşu kollajen sentezini ve rejenerasyonunu zorlaştıran bir neden olabilir (98). Bazal ortamda glisin, prolin ve lizin konsantrasyonlarının artmasının tip II kollajen sentezini artırdığını göstermektedir. Bu amino asitlerin etkileri bağımsızdır çünkü bağımsız değişkenlerdir. Bunlardan herhangi birinin azalması diğerinin sentezi için spesifik bir metabolite yol açmaz.

Bu sonuçlar, bu amino asitlerin konsantrasyonundaki bir artışın eklem kıkırdağı matrisinin rejenerasyonunu iyileştirebileceğini düşündürmektedir (97). Bizim çalışmamızda sadece hyalüronik asit uygulanan grup ile sadece prolin eklenmiş hyalüronik asit uygulanan grup arasında VASa değişkenine göre haftalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Glisin, prolin ve n-asetil glukozamin eklenmiş HA uygulanan grupta, sadece prolin eklenmiş HA uygulanan gruba göre semptomatik olarak daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde diz içi enjeksiyon uygulanan hasta bilgileri toplanarak yapılmıştır. Farklı bir merkezde diz içi enjeksiyon uygulanan hasta bilgileri de toplanarak veriler zenginleştirilmiştir. Toplamda 111 hasta değerlendirmeye katılmıştır.

Çalışmamızın amacı, primer diz OA tedavisinde sık kullanılan tedavilerden biri olan intraartiküler HA enjeksiyon uygulamasında, sadece intraartiküler HA ile aminoasit veya aminoasit ve n-asetil glukozamin ile zenginleştirilmiş HA enjeksiyonlarının semptomatik etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Diz OA tedavisinde en önemli amaçlardan biri hastanın ağrı ve tutukluluğun azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu çalışmada hastalar enjeksiyon öncesi ve sonrası WOMAC skoru, Lequesne Index skoru ve hareketle olan VAS skoru değerlendirmelerine göre karşılaştırıldı.

Jang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diz içi enjeksiyon sonrası en sık bildirilen enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ağrı idi ve 14 gün içinde ek tedavi olmaksızın düzelme göstermişti (105). Bizim çalışmamızda hastalarda komplikasyon olarak sadece enjeksiyon sonrası ağrı komplikasyonu gelişmiş olup bütün katılımcılardaki ağrı durumunun ikinci haftadan sonra ortadan kalktığı görülmektedir.

Sconza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diz osteoartritinde intraartiküler enjeksiyon sonrası sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu bildirmişler (106). Bahrami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da HA enjeksiyonu sonrası WOMAC, Lequesne ve VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterilmiştir (107). Çalışmamıza göre, 3 gruptaki hastalarda, enjeksiyon öncesi birincil değerlendirmelerine kıyasla, WOMAC, Lequesne ve VAS skorlarına göre istatistiksel anlamda anlamlı düşük skorlar gösterdi ve literatür ile uyumluydu.

Bu çalışmada bütün gruplarda ilk ziyaret ile ikinci hafta arasındaki WOMAC değerleri anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Bu bulgu ile ilk vizitten ikinci haftaya kadar geçen süreçte, hastaların WOMAC değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı

anlaşılmaktadır. Söz konusu bu azalma ilk vizite göre 12. haftaya kadar bütün hastalarda anlamlı bir şekilde devam etmektedir ($p<0,001$). Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen zamanda ise Grup 1 ve Grup 2'deki değişim anlamlı çıkarken ($p<0,05$), Grup 3'teki değişim anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$). Bu süre zarfında hastaların WOMAC değerlerinde artış, azalıştan daha fazla çıkmıştır. Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar Grup 3'teki WOMAC değerinde anlamlı artış olmaması, grup 3'te kullanılan enjeksiyon preparatının, diğer gruplarda kullanılan preparatlara göre daha uzun süreli etki süresinin olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Bütün gruplarda ilk vizit ile ikinci, sekizinci ve on ikinci haftalar arasındaki Lequesne değerleri anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Bu bulgu ile ilk vizitten ikinci, sekizinci ve on ikinci haftaya kadar geçen süreçte, hastaların Lequesne değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı anlaşılmaktadır. İkinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen süreçte ise Grup 2 ve Grup 3'teki değişim anlamlı, Grup 1'deki değişim ise anlamsız çıkmıştır. Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen zamanda ise Grup 1 ve Grup 2'deki değişim anlamlı çıkarken ($p<0,05$), Grup 3'teki değişim anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$). Bu süre zarfında hastaların Lequesne değerlerinde artış, azalıştan daha fazla çıkmıştır. Lequesne değerlerindeki değişim , WOMAC skorunda olduğu gibi, sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar benzer şekilde çıkmış olup, grup 3'te kullanılan preparatın etkilerinin, diğer gruplarda kullanılan preparatlardan daha uzun süre etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Bütün gruplarda ilk vizit ile ikinci, sekizinci ve on ikinci haftalar arasındaki VASa değerleri anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Bu bulgu ile ilk vizitten ikinci, sekizinci ve on ikinci haftaya kadar geçen süreçte, hastaların VASa değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı anlaşılmaktadır. Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen zamanda bütün gruplardaki değişimler anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$). Bu süre zarfında Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların VASa değerlerinde artış, azalıştan daha fazla çıkmıştır. Benzer şekilde grup 1 ve 2'deki enjeksiyon sonrası semptomatik iyileşme etki süresinin, grup 3'teki etki süresine göre daha kısa sürdüğü görülmüştür.

Lequesne değişkenine göre grupların karşılaştırılması için yapılan Kruskal-Wallis Testi yalnızca ilk vizit ve on ikinci haftada anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda Lequesne değişkenine göre gruplar arası ilk vizitteki anlamlı farklılığın sebebi, Grup 2 ve Grup 3 arasındaki farklılıktır ($p<0,05$). On ikinci haftadaki anlamlı farklılık ise Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ($p<0,05$). İlk vizitte Grup 3'teki değer Grup 2'den daha düşük olduğu görülmektedir. On ikinci hafta Lequesne değeri Grup

3'te Grup 1 ve Grup 2'den daha düşük gerçekleşmiştir. İlk vizitte grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı fark olmaması, 12. haftada grup 3'deki değlerlerin grup 1'deki değlere göre daha düşük olması, aminoasit ve n-asetil glukozamin eklenmiş hyalüronik asit enjeksiyonlarında, sadece hyalüronik asit içeren enjeksiyonlara göre daha fazla semptomatik iyileşme ve daha uzun etki süresi olduğu görölmüşür.

Lequesne değışkenine göre haftalar arasında grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark çıkmamıştır. VASa değışkenine göre haftalar arasında grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Lequesne ve VASa değışkenine göre değlendirdiğimizde sadece hyalüronik asit içeren enjeksiyonlar ile prolin eklenmiş hyalüronik asit enjeksiyonları arasında semptomatik etkinlik açısından bir fark olmadığını düşünmekteyiz.

VASa değışkenine göre grupların karşılaştırılması için yapılan Kruskal-Wallis Testi yalnızca on ikinci haftada anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda VASa değışkenine göre gruplar arası ikili karşılaştırmasında on ikinci haftadaki anlamlı farklılık Grup 1-Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ($p<0,001$). Ortalama değler incelendiğinde, on ikinci haftada Grup 3'teki değerin Grup 1 ve Grup 2'den daha düşük olduğu görölmektedir. VASa skoru değlendirmesinde, aminoasit ve n-asetil glukozamin eklenmiş hyalüronik asit enjeksiyonlarında, sadece hyalüronik asit içeren veya aminoasit eklenmiş hyalüronik asit enjeksiyonlarına göre daha fazla semptomatik iyileşme ve daha uzun etki süresi olduğu görölmüşür.

de Paz-Lugo ve arkadaşlarının sığır kondrositlerinde yaptığı bir çalışmada, yüksek glisin ve orta düzeyde prolin ve lizin konsantrasyonlarının kolajen sentezini desteklediğini, bu yüzden glisin, prolin ve lizin besin takviyesi olarak alındığında osteoartriti önleyebileceğini düşünmüşler (108). Bizim çalışmamızda da 3. Grupta kullanılan preparatta hem glisin hem prolin mevcut idi. 3. grupta görölen semptomatik iyileşmenin daha iyi görölmesinin sebeplerinden biri kolajen yapımını arttırdığı düşünölen glisin ve prolinin olması olabilir. Glisin ve prolin aminoasitlerinin etkilerini daha iyi görebilmek için sadece glisin ve prolin eklenmiş enjeksiyonların çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, orta düzeyde diz ağrısı olan diz osteoartriti hastalarında diyet takviyesi olarak oral hyaluronan, glukozamin ve kondritin sıvı kombinasyonu 8 hafta boyunca günde bir kez verilmiş. Sonuç olarak orta düzeyde diz ağrısı olan diz osteoartriti hastalarında kısa süreli kullanımdan sonra diz osteoartrit ağrısını ve semptomlarını etkili bir şekilde iyileştirmediği bulunmuş (109). Runhaar ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada kalça ve diz osteoartritinde oral glukozaminin etkinliği araştırılmış. Sonuç olarak kısa(3 ay) ve uzun vadeli(24 ay) takipte ağrı ve işlev açısından plasebodan daha iyi olmadığı düşünülmüş (110). Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intra artiküler n-asetil glukozamin uygulanan tavşan dizlerinde hasarlı eklem yüzeyinin iyileştirilmesi, hyalin benzeri kıkırdak oluşumu, zengin glikozaminoglikan sentezi ve subkondral kemik rejenerasyonu görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda n-asetil glukozamin eklenmiş hyalüronik asit kullanılan grupta semptomatik olarak diğerlerine göre daha iyi sonuç vermesi, glukozamin takviyesinin intra artiküler verilmesinin oral verilmesinden daha etkili olduğunu düşündürmektedir.



SONUÇLAR

Bu çalışmada, hafif ve orta düzey gonartrozu olan hastalarda, hyaluronat ile aminoasit veya aminoasit ve n-asetilglukozamin eklenmiş hyaluronat enjeksiyonu uygulamasının, hastalarda semptomatik olarak ağrı ve fonksiyonel açıdan istatistiksel olarak iyileştirmeler sağladığı görülmüştür. Aminoasit ve n-asetilglukozamin eklenmiş hyaluronat enjeksiyonlarının sadece hyaluronik asit veya aminoasit eklenmiş hyalüronik asit içeren enjeksiyonlara göre semptomatik tedavi etkinliği açısından daha etkili olduğunu, semptomatik iyileşme halinin daha uzun sürdüğünü düşünmekteyiz. Gonartroz tedavisinde sık kullanılan eklem içi hyalüronat tedavisinde, aminoasit ve n-asetilglukozamin ile zenginleştirilmiş hyalüronatın hastalar tarafından iyi tolere edilebilen alternatif bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekteyiz. Semptomatik olarak daha etkili olmasının nedeni N-asetilglukozaminin kondroprotektif özelliğinin olması, L-prolin ve glisin konsantrasyonundaki artışın tip 2 kollajen sentezini artırması olarak düşünülebilir ancak bu etkinin gösterilebilmesi için plasebo kontrollü daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır. Enjeksiyon sonrası takip süremiz 12 hafta idi. Uzun süreli etkileri daha iyi değerlendirebilmek için daha uzun süre takipli çalışmalar önerilir.

ÖZET

Amaç: Gonartroz tedavisinde sık kullanılan tedavilerden biri olan eklem içi hyaluronat enjeksiyonlarının, aminoasit veya aminoasit ve n-asetil glukozamin eklenmiş hyaluronat enjeksiyonlarına göre semptomatik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada; bağımsız iki farklı klinikte, 2023 senesinde başvuran, primer gonartroz tanısı almış, Kellgren-Lawrence evrelendirmesine göre G2-G3 olan, 40-80 yaş aralığında, intra-artiküler enjeksiyon uygulanan 111 hasta dahil edildi. Hastalar yapılan enjeksiyon türüne göre 3 ayrı gruba ayrıldı. 1. grupta hyalüronik asit enjeksiyonu uygulanan hastalar, 2. grupta hyalüronik asit + L-prolin enjeksiyonu uygulanan hastalar, 3. grupta hyalüronik asit + L-prolin + glisin + N-asetilglukozamin enjeksiyonu uygulanan hastalar dahil edildi. Hastalar ilk vizit ve enjeksiyon sonrası 2. hafta, 8. hafta ve 12. hafta WOMAC skoru, Laquesne Index skoru ve hareketle olan VAS skoru değerlendirmelerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Bütün gruplarda ilk vizit ile ikinci, sekizinci ve on ikinci haftalar arasındaki WOMAC, Lequesne, hareketle olan VAS skoru değerleri anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Bu bulgular ile ilk vizitten ikinci, sekizinci ve on ikinci haftaya kadar geçen süreçte, hastaların WOMAC, Lequesne ve hareketle olan VAS skor değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı anlaşılmaktadır. Sekizinci haftadan on ikinci haftaya kadar geçen zamanda ise Grup 1 ve Grup 2'deki değişim anlamlı çıkarken ($p<0,05$), Grup 3'teki değişim anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$). Bu süre zarfında hastaların değerlerinde artış, azalıştan daha fazla çıkmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, hafif ve orta gonartrozu olan hastalarda uygulanan eklem içi hyaluronik asit ile aminoasit veya aminoasit ve n-asetilglukozamin eklenmiş hyalüronik asit enjeksiyonlarının semptomatik iyileşme sağladığı görülmüştür. Aminoasit ve n-asetilglukozamin eklenmiş eklem içi hyalüronik asit enjeksiyonunun, sadece hyalüronik asit içeren veya sadece aminoasit eklenmiş hyalüronik asit preparatlarına göre semptomatik tedavide daha etkili olduğunu, semptomatik iyileşme halinin daha uzun sürdüğünü düşünmekteyiz. Gonartroz tedavisinde sık kullanılan eklem içi hyalüronat tedavisinde, aminoasit ve n-asetilglukozamin ile zenginleştirilmiş hyalüronatın hastalar tarafından iyi tolere edilebilen alternatif bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gonartroz, Hyalüronik asit, N-asetilglukozamin, Prolin, Glisin

COMPARISON OF THE EFFICACY OF CONVENTIONAL INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID INJECTIONS WITH AMINO ACID OR AMINO ACID AND N-ACETYL GLUCOSAMINE ADDED HYALURONIC ACID INJECTIONS IN THE TREATMENT OF GONARTHROSIS

SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to symptomatically compare intra-articular hyaluronate injections, one of the most commonly used treatments for gonarthrosis, with amino acid or amino acid and n-acetyl glucosamine added hyaluronate injections.

Material and methods: In this study, 111 patients with primary gonarthrosis diagnosed as G2-G3 according to Kellgren-Lawrence staging, between 40-80 years of age, who were admitted to two independent clinics in 2023 and underwent intra-articular injection were included. Patients were divided into 3 groups according to the type of injection. Group 1 included patients who received hyaluronic acid injection, group 2 included patients who received hyaluronic acid + L-proline injection, and group 3 included patients who received hyaluronic acid + L-proline + glycine + N-acetylglucosamine injection. Patients were compared according to WOMAC score, Laquesne Index score and VAS score with movement at the first visit and at 2 weeks, 8 weeks and 12 weeks after injection.

Findings: In all groups, WOMAC, Lequesne, VAS score values with movement between the first visit and the second, eighth and twelfth weeks were significantly different ($p < 0.001$). With these findings, it is understood that the WOMAC, Lequesne and motion VAS score values of the patients decreased significantly from the first visit to the second, eighth and twelfth weeks. From the eighth to the twelfth week, the change in Group 1 and Group 2 was significant ($p < 0.05$), while the change in Group 3 was not significant ($p > 0.05$). During this period, patients' values increased more than they decreased.

Conclusion: In this study, intra-articular injections of hyaluronic acid, amino acid supplemented hyaluronic acid, amino acid and n-acetylglucosamine supplemented hyaluronic acid were shown to provide symptomatic improvement in patients with mild to moderate gonarthrosis. We think that intra-articular hyaluronic acid injection with amino acids and n-acetylglucosamine is more effective in symptomatic treatment and symptomatic recovery lasts longer than hyaluronic acid preparations containing only hyaluronic acid or hyaluronic acid preparations containing only amino acids. We think that hyaluronate enriched with amino acids and n-acetylglucosamine is an alternative treatment option that is well tolerated by patients in the treatment of gonarthrosis.

Keywords: Gonarthrosis, Hyaluronic acid, N-acetylglucosamine, Proline, Glycine

KAYNAKLAR

1. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Balletbó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg.* 01 Mart 2011;131(3):311-7.
2. De La Mata J. Platelet Rich Plasma. A New Treatment Tool for the Rheumatologist? *Reumatología Clínica (English Edition).* 01 Mayıs 2013;9(3):166-71.
3. Raeissadat SA, Rayegani SM, Sedighipour L, Bossaghzade Z, Abdollahzadeh MH, Nikray R, vd. The efficacy of electromyographic biofeedback on pain, function, and maximal thickness of vastus medialis oblique muscle in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JPR.* 08 Kasım 2018;11:2781-9.
4. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, vd. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;58(1):26-35.
5. Rayegani SM, Raeissadat SA, Heidari S, Moradi-Joo M. Safety and Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Lasers in Medical Sciences.* 30 Ağustos 2017;8(3):S12-9.
6. Tehrani-Banihashemi A, Davatchi F, Jamshidi AR, Faezi T, Paragomi P, Barghamdi M. Prevalence of osteoarthritis in rural areas of Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2014;17(4):384-8.
7. Deyle GD, Gill NW. Well-Tolerated Strategies for Managing Knee Osteoarthritis: A Manual Physical Therapist Approach to Activity, Exercise, and Advice. *The Physician and Sportsmedicine.* 01 Eylül 2012;40(3):12-25.
8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, vd. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 01 Kasım 2019;27(11):1578-89.
9. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, Khanna V, Yung P, Shetty V, vd. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect: A Systematic Review. *JBJS Reviews.* Temmuz 2018;6(7):e5.
10. Najafi S, Sanati E, Khademi M, Abdorrazaghi F, Mofrad RK, Rezasoltani Z. Intra-articular botulinum toxin type A for treatment of knee osteoarthritis: Clinical trial. *Toxicon.* 01 Temmuz 2019;165:69-77.
11. Rezasoltani Z, Taheri M, Mofrad MK, Mohajerani SA. Periarticular dextrose prolotherapy instead of intra-articular injection for pain and functional improvement in knee osteoarthritis. *Journal of Pain Research.* 17 Mayıs 2017;10:1179-87.
12. Raeissadat SA, Rayegani SM, Ahangar AG, Abadi PH, Mojgani P, Ahangar OG. Efficacy of Intra-articular Injection of a Newly Developed Plasma Rich in Growth Factor (PRGF) Versus Hyaluronic Acid on Pain and Function of Patients with Knee Osteoarthritis: A

Single-Blinded Randomized Clinical Trial. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 01 Ocak 2017;10:1179544117733452.

13. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. World J Orthop. 18 Temmuz 2014;5(3):351-61.
14. Matzkin EG, Curry EJ, Kong Q, Rogers MJ, Henry M, Smith EL. Efficacy and Treatment Response of Intra-articular Corticosteroid Injections in Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Ekim 2017;25(10):703.
15. Webb D, Naidoo P. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a focus on Hylan G-F 20. Orthopedic Research and Reviews. 23 Ekim 2018;10:73-81.
16. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. Clin Trans Med. 16 Şubat 2018;7(1):6.
17. Conduah AH, Baker III CL, Baker Jr CL. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. Journal of Pain Research. 06 Temmuz 2009;2:87-98.
18. Nakagawa Y, Muneta T, Otabe K, Ozeki N, Mizuno M, Udo M, vd. Cartilage Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Expresses Lubricin In Vitro and In Vivo. PLoS One. 2016;11(2):e0148777.
19. Jay GD, Elsaid KA, Kelly KA, Anderson SC, Zhang L, Teeple E, vd. Prevention of cartilage degeneration and gait asymmetry by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. Arthritis Rheum. Nisan 2012;64(4):1162-71.
20. Talent JM, Gracy RW. Pilot study of oral polymeric N-acetyl-D-glucosamine as a potential treatment for patients with osteoarthritis. Clin Ther. 1996;18(6):1184-90.
21. Kubomura D, Ueno T, Yamada M, Nagaoka I. Evaluation of the chondroprotective action of N-acetylglucosamine in a rat experimental osteoarthritis model. Exp Ther Med. Ekim 2017;14(4):3137-44.
22. Chhabra A, Elliott CC, Miller MD. Normal Anatomy and Biomechanics of the Knee. Sports Medicine and Arthroscopy Review. Eylül 2001;9(3):166.
23. Schutte MJ, Dabezies EJ, Zimny ML, Happel LT. Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament. J Bone Joint Surg Am. Şubat 1987;69(2):243-7.
24. Harner CD, Xerogeanes JW, Livesay GA, Carlin GJ, Smith BA, Kusayama T, vd. The human posterior cruciate ligament complex: an interdisciplinary study. Ligament morphology and biomechanical evaluation. Am J Sports Med. 1995;23(6):736-45.
25. Kennedy JC, Alexander IJ, Hayes KC. Nerve supply of the human knee and its functional importance. Am J Sports Med. 1982;10(6):329-35.
26. Warren LF, Marshall JL. The supporting structures and layers on the medial side of the knee: an anatomical analysis. J Bone Joint Surg Am. Ocak 1979;61(1):56-62.

27. Chen FS, Rokito AS, Pitman MI. Acute and chronic posterolateral rotatory instability of the knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000;8(2):97-110.
28. Seebacher JR, Inglis AE, Marshall JL, Warren RF. The structure of the posterolateral aspect of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* Nisan 1982;64(4):536-41.
29. Belzer JP, Cannon WD. Meniscus Tears: Treatment in the Stable and Unstable Knee. *J Am Acad Orthop Surg.* Ekim 1993;1(1):41-7.
30. Miller MD, Ritchie JR, Harner CD. Meniscus surgery: Indications for repair. *Operative Techniques in Sports Medicine.* 01 Temmuz 1994;2(3):164-71.
31. Last RJ. THE POPLITEUS MUSCLE AND THE LATERAL MENISCUS. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume.* 01 Şubat 1950;32-B(1):93-9.
32. Musumeci G, Loreto C, Carnazza ML, Strehin I, Elisseeff J. OA cartilage derived chondrocytes encapsulated in poly(ethylene glycol) diacrylate (PEGDA) for the evaluation of cartilage restoration and apoptosis in an in vitro model. *Histol Histopathol.* Ekim 2011;26(10):1265-78.
33. Musumeci G, Castrogiovanni P, Leonardi R, Trovato FM, Szychlinska MA, Di Giunta A, vd. New perspectives for articular cartilage repair treatment through tissue engineering: A contemporary review. *World J Orthop.* 18 Nisan 2014;5(2):80-8.
34. Musumeci G, Loreto C, Imbesi R, Trovato FM, Di Giunta A, Lombardo C, vd. Advantages of exercise in rehabilitation, treatment and prevention of altered morphological features in knee osteoarthritis. A narrative review. *Histol Histopathol.* Haziran 2014;29(6):707-19.
35. Hinman RS, Crossley KM. Patellofemoral joint osteoarthritis: an important subgroup of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* Temmuz 2007;46(7):1057-62.
36. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* Ağustos 2010;26(3):355-69.
37. Eaton CB. Obesity as a risk factor for osteoarthritis: mechanical versus metabolic. *Med Health R I.* Temmuz 2004;87(7):201-4.
38. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, vd. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 13 Ekim 2016;2(1):1-18.
39. Heinegård D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* Ocak 2011;7(1):50-6.
40. Akizuki S, Mow VC, Muller F, Pita JC, Howell DS. Tensile properties of human knee joint cartilage. II. Correlations between weight bearing and tissue pathology and the kinetics of swelling. *J Orthop Res.* 1987;5(2):173-86.
41. Roberts S, Weightman B, Urban J, Chappell D. Mechanical and biochemical properties of human articular cartilage in osteoarthritic femoral heads and in autopsy specimens. *J Bone Joint Surg Br.* Mart 1986;68(2):278-88.

42. Calvo E, Palacios I, Delgado E, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Egido J, vd. Histopathological correlation of cartilage swelling detected by magnetic resonance imaging in early experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. Kasım 2004;12(11):878-86.
43. Wu W, Billingham RC, Pidoux I, Antoniou J, Zukor D, Tanzer M, vd. Sites of collagenase cleavage and denaturation of type II collagen in aging and osteoarthritic articular cartilage and their relationship to the distribution of matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 13. *Arthritis Rheum*. Ağustos 2002;46(8):2087-94.
44. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. Ağustos 2012;51(2):249-57.
45. Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. Ocak 2013;25(1):108-13.
46. Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell PA, vd. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*. Ocak 2006;14(1):13-29.
47. Goldring SR, Goldring MB. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage–bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol*. Kasım 2016;12(11):632-44.
48. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudreau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 01 Haziran 2016;59(3):134-8.
49. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, vd. Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med*. 17 Ekim 2000;133(8):635-46.
50. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British Medical Bulletin*. 01 Mart 2013;105(1):185-99.
51. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 01 Eylül 2005;13(9):769-81.
52. Richette P, Poitou C, Garnero P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, vd. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 01 Ocak 2011;70(1):139-44.
53. Palotie A, Ott J, Elima K, Cheah K, Väisänen P, Ryhänen L, vd. PREDISPOSITION TO FAMILIAL OSTEOARTHRITIS LINKED TO TYPE II COLLAGEN GENE. *The Lancet*. 1989;333(8644):924-7.
54. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: Results of two longitudinal studies - Felson - 2007 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 25 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22292>
55. Winner of the 2008 Systematic Review Competition: Knee Osteoarthritis after Anterior Cruciate Ligament Injury - Britt Elin Øiestad, Lars Engebretsen, Kjersti Storheim, May

- Arna Risberg, 2009 [İnternet]. [a.yer 25 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546509338827>
56. Croft P, Coggon D, Cruddas M, Cooper C. Osteoarthritis of the hip: an occupational disease in farmers. *BMJ*. 16 Mayıs 1992;304(6837):1269-72.
 57. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease - Cerejo - 2002 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 25 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.10530>
 58. Magnusson K, Turkiewicz A, Englund M. Nature vs nurture in knee osteoarthritis - the importance of age, sex and body mass index. *Osteoarthritis Cartilage*. 01 Nisan 2019;27(4):586-92.
 59. Li JS, Tsai TY, Clancy MM, Li G, Lewis CL, Felson DT. Weight loss changed gait kinematics in individuals with obesity and knee pain. *Gait Posture*. 01 Şubat 2019;68:461-5.
 60. Mahmoudian A, Lohmander LS, Mobasheri A, Englund M, Luyten FP. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee — time for action. *Nat Rev Rheumatol*. Ekim 2021;17(10):621-32.
 61. Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, Alekseeva L, Mkinsi O, Branco J, vd. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res*. 01 Ocak 2019;31(1):19-30.
 62. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 01 Ağustos 2016;474(8):1886-93.
 63. E D. Osteoarthritis epidemiology and classification. *Rheumatology*. 2003;1781-92.
 64. Collins NJ, Hart HF, Mills KAG. Osteoarthritis year in review 2018: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage*. 01 Mart 2019;27(3):378-91.
 65. Afzali T, Fangel MV, Vestergaard AS, Rathleff MS, Ehlers LH, Jensen MB. Cost-effectiveness of treatments for non-osteoarthritic knee pain conditions: A systematic review. *PLoS One*. 01 Ocak 2018;13(12):e0209240.
 66. Aweid O, Haider Z, Saed A, Kalairajah Y. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(3):2309499018808669.
 67. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 01 Aralık 2015;5(12):e007568.
 68. Vincent HK, Heywood K, Connelly J, Hurley RW. Obesity and Weight Loss in the Treatment and Prevention of Osteoarthritis. *PM&R*. 2012;4(5S):S59-67.
 69. Underwood M, Ashby D, Carnes D, Castelnovo E, Cross P, Harding G, vd. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. 29 Mayıs 2008 [a.yer 12 Nisan 2025]; Erişim adresi: <https://ore.exeter.ac.uk/repository/handle/10871/18108>

70. Toole BP, Wight TN, Tammi MI. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *J Biol Chem*. 15 Şubat 2002;277(7):4593-6.
71. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67.
72. Stitik TP, Levy JA. Viscosupplementation (biosupplementation) for osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. Kasım 2006;85(11 Suppl):S32-50.
73. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 26 Ekim 2015;16:321.
74. CORRADO EM, PELUSO GF, GIGLIOTTI S, DE DURANTE C, PALMIERI D, SAVOIA M, vd. The effects of intra-articular administration of Hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a clinical study with immunological and biochemical evaluations. *Eur j rheumatol inflamm (Engl ed)*. 1995;15(1):47-56.
75. Presti D, Scott JE. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH.) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct*. Aralık 1994;12(4):281-8.
76. Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(1):31-3.
77. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. Mart 2005;13(3):216-24.
78. Gigante A, Callegari L. The role of intra-articular hyaluronan (Sinovial) in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol Int*. Nisan 2011;31(4):427-44.
79. Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyère O, Al-Daghri N, Altman RD, vd. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Eylül 2017;69(9):1287-96.
80. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, vd. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. Aralık 2003;62(12):1145-55.
81. Brzusek D, Petron D. Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans. *Curr Med Res Opin*. Aralık 2008;24(12):3307-22.
82. A BE. The physical properties of synovial fluid and the apécial role of hyaluronic acid. *Disorder of the Knee*. 1982;61-74.
83. Belcher C, Yaqub R, Fawthrop F, Bayliss M, Doherty M. Synovial fluid chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in arthritic and normal knees. *Ann Rheum Dis*. Mayıs 1997;56(5):299-307.

84. Ishida O, Tanaka Y, Morimoto I, Takigawa M, Eto S. Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway. *J Bone Miner Res. Ekim* 1997;12(10):1657-63.
85. Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res. Ağustos* 1997;116(1):3-9.
86. Aihara S, Murakami N, Ishii R, Kariya K, Azuma Y, Hamada K, vd. [Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis]. *Nihon Yakurigaku Zasshi. Ekim* 1992;100(4):359-65.
87. Moore AR, Willoughby DA. Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. *Int J Tissue React.* 1995;17(4):153-6.
88. Chen JK, Shen CR, Liu CL. N-Acetylglucosamine: Production and Applications. *Mar Drugs.* 15 Eylül 2010;8(9):2493-516.
89. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, vd. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 Nisan 2005;2005(2):CD002946.
90. Levin RM, Krieger NN, Winzler RJ. Glucosamine and acetylglucosamine tolerance in man. *J Lab Clin Med. Aralık* 1961;58:927-32.
91. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev.* 1988;10:1-28.
92. Kamel M, Hanafi M, Bassiouni M. Inhibition of elastase enzyme release from human polymorphonuclear leukocytes by N-acetyl-galactosamine and N-acetyl-glucosamine. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9(1):17-21.
93. Someya A, Ikegami T, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine Downregulates the IL-1 β -Induced Expression of Proinflammatory Cytokine Genes in Human Synovial MH7A Cells by O-GlcNAc Modification-Dependent and -Independent Mechanisms. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165158.
94. Krane SM. The importance of proline residues in the structure, stability and susceptibility to proteolytic degradation of collagens. *Amino Acids. Kasım* 2008;35(4):703-10.
95. Albaugh VL, Mukherjee K, Barbul A. Proline Precursors and Collagen Synthesis: Biochemical Challenges of Nutrient Supplementation and Wound Healing. *J Nutr. Kasım* 2017;147(11):2011-7.
96. Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids. Ocak* 2018;50(1):29-38.
97. de Paz-Lugo P, Lupiáñez JA, Meléndez-Hevia E. High glycine concentration increases collagen synthesis by articular chondrocytes in vitro: acute glycine deficiency could be an important cause of osteoarthritis. *Amino Acids. Ekim* 2018;50(10):1357-65.
98. Bowes JH, Kenten RH. The amino-acid composition and titration curve of collagen. *Biochem J.* 1948;43(3):358-65.

99. Wang W, Wu Z, Dai Z, Yang Y, Wang J, Wu G. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids*. Eylül 2013;45(3):463-77.
100. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, Johnson GA, Kim SW, Knabe DA, vd. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*. 01 Nisan 2011;40(4):1053-63.
101. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 01 Şubat 2019;48(4):563-72.
102. Nagaoka I, Igarashi M, Sakamoto K. Biological activities of glucosamine and its related substances. *Adv Food Nutr Res*. 2012;65:337-52.
103. Wang HC, Lin YT, Lin TH, Chang NJ, Lin CC, Hsu HC, vd. Intra-articular injection of N-acetylglucosamine and hyaluronic acid combined with PLGA scaffolds for osteochondral repair in rabbits. *PLoS One*. 31 Aralık 2018;13(12):e0209747.
104. Chang NJ, Lin YT, Lin CC, Wang HC, Hsu HC, Yeh ML. The repair of full-thickness articular cartilage defect using intra-articular administration of N-acetyl-d-glucosamine in the rabbit knee: randomized controlled trial. *Biomed Eng Online*. 18 Kasım 2015;14:105.
105. Jang KM, Park YG, Choi WK, Chung YY, Kim KK, Lee JW, vd. Safety of a single intra-articular injection of LBSA0103 hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee: a multicenter, single-arm, prospective, cohort study. *Curr Med Res Opin*. Eylül 2021;37(9):1573-80.
106. Sconza C, Di Matteo B, Queirazza P, Dina A, Amenta R, Respizzi S, vd. Ozone Therapy versus Hyaluronic Acid Injections for Pain Relief in Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Findings on Molecular and Clinical Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Int J Mol Sci*. 15 Mayıs 2023;24(10):8788.
107. Bahrami MH, Raeissadat SA, Cheraghi M, Rahimi-Dehgolan S, Ebrahimpour A. Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 15 Ağustos 2020;21:550.
108. de Paz-Lugo P, Lupiáñez JA, Sicilia J, Meléndez-Hevia E. Control analysis of collagen synthesis by glycine, proline and lysine in bovine chondrocytes in vitro - Its relevance for medicine and nutrition. *Biosystems*. Ekim 2023;232:105004.
109. Wang SJ, Wang YH, Huang LC. Liquid combination of hyaluronan, glucosamine, and chondroitin as a dietary supplement for knee osteoarthritis patients with moderate knee pain: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 08 Ekim 2021;100(40):e27405.
110. Runhaar J, Rozendaal RM, van Middelkoop M, Bijlsma HJW, Doherty M, Dziedzic KS, vd. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Ann Rheum Dis*. Kasım 2017;76(11):1862-9.

EKLER

EK.1 ETİK KURUL KARARI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Gonartroz tedavisinde konvansiyonel eklem içi hyalüronik asit enjeksiyonları ile aminoasit veya aminoasit ve n-asetil glukozamin eklenmiş hyalüronik asit enjeksiyonlarının etkinliğinin karşılaştırılması		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Nurettin Heybeli / TNKÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	26.03.2024		
	Araştırma Protokol Numarası	2024.53.03.17		
	Araştırmanın Türü	Prospektif ☐	Retrospektif ☒	Diğer: ☐
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐	TNKÜ BAP ☐	Araştırmacı ☒ Diğer: ☐
	Araştırmanın Bütçesi	300 ₺		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☐ Çok Merkezli ☒		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Meltem ÖZNUR	Tıbbi Patoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hilal GÜLGEZEN AYDIN	Protetik Diş Tedavisi	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hadi SASANI	Radyoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: