

## Dejeneratif Eklem Hastalıkları

Mahmut Nedim Doral\*, Gürhan Dönmez,\*\* Ö Ahmet Atay,\*\* Murat Bozkurt,\*\*\*\*  
Gürsel Leblebicioğlu\*\*, Akın Üzümcügil\*\*, Tolga Aydoğ\*\*\*

Osteoartrit (OA) 50 yaşın üzerindeki insanlarda oldukça yaygın olarak görülen kas-iskelet sistemi problemidir. OA en sık görülen kronik romatizmal hastalık olup başta kıkırdak ve kemik doku olmak üzere tüm eklem yapılarını etkileyen dinamik bir süreçtir.

Toplumdaki sıklığı, ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması gibi nedenlerle giderek artmaktadır. Sosyo-ekonomik önemli kayıplara yol açan hastalığın tedavisi bu nedenle daha da önem kazanır. OA'te temel yakınmanın ağrı ve buna bağlı fonksiyon kısıtlılığı olması nedeniyle tedavinin ilk hedefi ağrının azaltılması ve hareketin yeniden kazandırılmasıdır.

Sonuçta; yaşam kalitesini artırmak ve gelişebilecek deformiteleri önlemek tedavinin temel amaçlarıdır.

### Eklem Kıkırdağı Histoloji:

Bağ doku yapısında olan kıkırdak kemiğe sıkıca yapışmıştır ve kalınlığı eklem yerlerine göre 1-6 mm arasında değişir. Eklem yüzlerinin birbiri üzerinde hareketinden sorumludur. Makroskopik olarak parlak mavi olan kıkırdak yaş ilerledikçe sarı ve mat bir görünüm alır. Görevi yük taşımak ve temas yüzeyi sağlamaktır. Eklem kıkırdağı sinir, damar ve lenfatik dokular içermez.<sup>(1)</sup> Erişkinlerde çift difüzyon sistemi ile beslenir. Sinovyal dokunun dış kısmı daha kanlı olduğundan, önce sinovyal dokudan sinovyal sıvıya difüzyon olur. Oradan da kıkırdaktaki membrandan 6-8 nm.lik porlardan geçilerek kondrositlere ulaşılacak şekilde ikinci bir difüzyon olur. Ayrıca aktif transport ve aralıklı yüklenmenin yaptığı pompalama da beslenmede önemli yer tutar.

Eklem kıkırdağı histolojik olarak, ekstrasellüler

matriks ve matriks içinde değişik durumdaki kıkırdak hücrelerinden meydana gelir. Kondrositler kıkırdak hacminin %1'ini oluşturur. Kıkırdağın kalan büyük bir bölümünü hücre dışı matriks oluşturmaktadır.<sup>(1)</sup> Olgun kondrositler Tip II kollajen, proteoglikan ve spesifik non-kollajenöz proteinleri sentezler. Uygun tip ve miktarda makromoleküllerin sentezinden sonra bunları bir çatı içerisinde toparlayıp organize ederler. Kondrositler yaşam boyunca matriks makromoleküllerini yıkar ve yeniden sentezler. Yapım ve yıkım arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak katabolik ve anabolik etkili sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1, matriks makromoleküllerini yıkan metalloproteinazları indükler ve sentezi aksatır. IGF-1 ve IGF- $\beta$ , matriks sentezini ve hücre proliferasyonunu tetikler ve katabolik etkilere karşı koyar. Deneysel çalışmalar eklem immobilizasyonunun veya yüklenmedeki azalmaların kıkırdaktaki proteoglikan konsantrasyonunu ve agregasyonunu azalttığını, yıkımın yapımı aştığını göstermektedir.<sup>(2)</sup> Eklem kıkırdağının yüzeysel tabakasındaki kollajen matriksin yıkılması ve yeniden şekillenme eklem kıkırdağındaki dejenerasyonun en erken fark edilen bulgusudur.

Kıkırdak matriksi su ve makromoleküllerden (kollajen, proteoglikan, non-kollajenöz proteinler, glikoprotein gibi) meydana gelir. Kıkırdağın yaklaşık %80'i sudur. Bunlardan başka matrikste nonkollajenöz asidik glikoproteinler, lipitler ve kalsiyum tuzları bulunur. Eklem yüklenmesi ile bu su sinovyal sıvıya geçer, yükün kalkmasıyla geri döner. Fizyolojik şartlarda eklem kıkırdağı normal kalınlığının %40'ına ininceye kadar sıkıştırılabilir.<sup>(3)</sup>

Kıkırdaktaki kollajenin %90-95'i Tip II'dir ve kıkırdağın tensil gücünü ve sertliğini sağlayan çapraz bantlı fibrilleri oluşturan esas komponenttir. Tip IX ve Tip XI, kollajen ağın şekillenmesine ve stabilizasyonuna katkıda bulunur. Tip VI, kondrositlerin matrikse tutunmalarını sağlar. Tip X kollajen sadece kalsifiye tabakada bulunur ve muhtemelen mineralizasyonu sağlar. Kollajen liflerin arasını proteoglikan-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ve Spor Hekimliği Anabilim Dalı

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı

\*\*\*\* YB Eğitim Hastanesi

lar doldurur. Proteoglikan bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Glikozaminoglikanlar anyonik olduklarından proteoglikan molekülü etrafında kuvvetli bir elektronegatif alan oluştururlar. Proteoglikanlar kıkırdaktaki sıvı akımına karşı direnç gösterirler. Bu nedenle hidrolik permeabilite yani kıkırdağın esnekliği dokunun su ve proteoglikan içeriğine bağlıdır. Matriks proteoglikan kütesinin %90'ını agregan molekülleri oluşturur. Agreganlar hiyaluronik asit ve bağlantı proteinleri ile bağlanarak makromolekül agregatlarını oluştururlar. Bunlar proteoglikanları matriks içinde tutmaya ve dokunun deformasyonu sırasında yer değiştirmelerini önlemeye yarar.

Osteoartritte, başlangıçta kıkırdakta meydana gelen değişiklikler proteoglikan ve tip II kollajenin yıkımıdır. Kıkırdak dejenerasyonunda IL-1 gibi sitokinlerin ve metalloproteazların, osteofitlerin gelişiminde ise yerel büyüme faktörlerinin önemli olduğu gösterilmiştir. Proteoglikanların kaybına bağlı olarak kıkırdak yumuşar, direnci azalır. Kollajen doku yıkıldığı için düzensizleşir ve vertikal yönde yırtılır (fibrilasyon). Kıkırdağın incelendiği yerde altta bulunan kemik açığa çıkar ve periferde osteofit gelişimi görülür. Subkondral kemik basınç karşısında kalınlaşarak fildişi görünümü alır. Basınç nekrozları ve mikrofraktürler oluşabilir. Açığa çıkan yıkım ürünleri nedeniyle nonspesifik hafif seyirli sinovit gelişebilir. Bütün bunların sonucu olarak eklemde ağrı, tutukluk, hareket açıklığında kısıtlanma ve deformite meydana gelebilir.<sup>(4)</sup>

### **Eklem Kıkırdağının Rolü:**

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

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

### **Kıkırdak İyileşmesi:**

Kondral bir lezyonda öncelik ne kadar derine indiğinin (subkondral alana) belirlenmesidir. Subkondral kemiğe kadar uzanan tam kat kıkırdak lezyonlarında, değişik derecelerde bir iyileşme sözü konusu olabilirken, subkondral alana uzanmayan yüzeysel defektlerde kendiliğinden iyileşme beklenmez.<sup>(5)</sup>

### **Kondral Lezyonlarda Tedavi:**

Subkondral kemiğin delinerek yeni kıkırdak doku oluşumunun uyarılması, günümüzde hala en çok kullanılan yöntemdir.<sup>(6)</sup> Subkondral kemiğin delinmesi, vasküler sistemden kaynaklanan pluripotansiyel mezenkimal kök hücrelerin (MSC) ekleme girerek subkondral kemiğin yüzeyine yapışmasını sağlar. Oluşan fibröz kıkırdak dokusu, potansiyel olarak mevcut defektin bir kısmını veya tamamını doldurabilir. Ancak bu işlem sonrasında oluşan fibröz kıkırdak, hyalin kıkırdak dokusu kadar organize değildir ve makaslama ve kompresyon kuvvetlerine karşı direnci daha düşüktür.<sup>(7)</sup> Dayanıklı bir fibröz kıkırdak elde edilebilmesi, devamlı bir egzersiz programı yanında, tamir sürecini uyarabilmek için aşırı olmayan bir hareket ve yük verme programını da gerektirmektedir. Ameliyat sonrası dönemdeki yetersiz rehabilitasyon, yeni oluşan kıkırdak dokusunun kısa zamanda bozulmasına yol açmaktadır. Lezyonun subkondral kemiğe kadar uzandığı durumlarda iyileşmenin, yüzeysel lezyonlara göre belirgin olarak daha iyi olması, kemik matriksinin bu iyileşmeyi uyarıcı bir takım faktörler içerdiğini düşündürmektedir.<sup>(8)</sup> Gerek iyileşme potansiyelinin her zaman aynı standartta olmaması, gerekse oluşan fibröz kıkırdağın direncinin, hyalin kıkırdağa oranla daha düşük olması nedeniyle, kıkırdak dokusunun tamiri konusunda yöntem arayışı halen devam etmektedir.

**Sinovyal Zar:**

Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, kemiğin eklem içi kısmında bulunan ancak eklem kırıkdağını örtmeyen, damardan zengin bir bağ dokudur. Ayrıca bol miktarda lenfatik damar ve sinir lifleri de içerir.<sup>(3)</sup> Vasküler beslenmesi iyi olduğu için rejenerasyon kapasitesi yüksektir. Subsinovyal tabakadaki yoğun damar ağı sinovyal kaviteye kan elementlerinin taşınması ve sinovyal sıvı oluşumundan sorumludur. Sinovyal tabakada bulunan sinoviositler, sinovyal sıvının şekillenmesi ve lubrikasyon mekanizmasında önemli rol oynayan hiyaluronanın sentez ve salınımından sorumludur. Vücutta en geniş ve karışık yapıları sinovyal zar diz eklemindedir.

**Sinovyal Sıvı**

Sinovyal sıvı plazmanın sinovyal dokuyu geçerek sinovyal aralığa gelen bir filtratıdır. Sinovyal dokudan geçerken içine sinoviositler tarafından salgılanan yüksek molekül ağırlıklı glikozaminoglikan olan hiyaluronik asit (HA) eklenir. Sinovyal sıvı miktarı en fazla bulunduğu diz eklemde bile 2-4 ml.yi geçmemektedir. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite HA içeriğine bağlıdır. HA'nin sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık 2-4 mg/ml.dir. Total protein miktarı 1,8 g/dl olan sinovyal sıvıda elektrolit içeriği plazmaya benzer.<sup>(9)</sup>

**Osteoartrit**

Osteoartrit özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kırıkdağı yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize non-inflamatuvar, kronik, dejeneratif bir hastalıktır.<sup>(3,9,10)</sup> Dejeneratif artrit, osteoartroz veya hipertrofik artrit gibi adlar da verilen bu hastalıkta eklem kırıkdağının giderek kaybı söz konusudur. Bir veya birkaç eklemde gelişebilen bu hastalık, her sinovyal eklemde görülebilmekteyse de, en çok diz, kalça, ayak, omurga ve el eklemlerinde karşımıza çıkar.

**Sınıflandırma:**

1. Primer Osteoartrit: Sıklıkla herediterdir. Heberden nodülleri ile birlikte seyreden primer generalize osteoartrit kadınlarda dominant, erkeklerde resessif olan otozomal bir gen ile taşınır. Bu nodüllerin eşlik etmediği generalize osteoartrit ise poligenik bir geçiş gösterir. Generalize osteoartritte HLA

A1 ve HLA B8'in artmış sıklıkta görülmesi genetik predispozisyonun da rol oynadığını düşündürmektedir.

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

- Metabolik sebepler (okronosis, akromegali, hemokromatoz, kalsiyum kristal birikimi)
- Anatomik sebepler (doğumsal kalça çıkığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobilité sendromları)
- Travmatik sebepler (büyük eklem travması, eklemde kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler)
- İnflamatuvar sebepler (inflamatuvar artropati, septik artrit)<sup>(11)</sup>

**Generalize Osteoartrit:**

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

**Risk Faktörleri :**

1) Yaş: Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur.<sup>(12,13,14,15)</sup> OA 25-34 yaş arasında %0.1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları dejeneratif eklem değişikliklerinin 2. dekatta ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir. Röntgen bulguları ise üçüncü dekatta başlar ve yaşla birlikte ilerler.<sup>(10,13)</sup>

2) Cinsiyet: Genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca hastalık kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde olmak üzere daha ciddi seyretmekte ve primer generalize OA, inflamatuvar OA ve Heberden nodülleri daha sık görülmektedir.<sup>(13,16,17)</sup> 55 yaş altında kadın erkek oranı eşit iken 55 yaş üzerinde kadınlarda daha sık görülür.<sup>(18)</sup>

3) Obezite: Obezite OA için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür.<sup>(13,19,20,21,22)</sup> Obezitenin OA gelişimi üzerindeki etkisi en sık diz eklemde olmak üzere el ve kalça eklemlerinde de belirgindir. Diz ve kalçada bunun mekanik yüklenmeyle ilişkili

olduğu tahmin edilmektedir.<sup>(10,16)</sup>

4) Genetik faktörler: Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer generalize OA'te genetik faktörler etkili bulunmuştur. Bu durum özellikle Heberden nodüllerinde çok belirgindir.<sup>(3,10,13)</sup>

5) Osteoporoz: Osteoporoz kısa ve ince kadınlarda, OA obez kadınlarda sık görülmektedir. Kemik kitlesi değerlerinin normalin üzerinde olması, yaşlı kadınlarda kalça osteoartriti için bir risk faktörüdür.<sup>(19,20)</sup>

6) Eklem bozuklukları ve travma: Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma diz OA'nin yaygın nedenlerinden biridir. Major bir travma ya da tekrarlayan minör travmalar dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır.<sup>(3,12)</sup>

7) Mesleki zorlanmalar: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA'nin daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>(10,12)</sup>

8) Spor aktiviteleri: Güreşte servikal vertebra ile diz ve dirsek, boksta karpometakarpal eklemler, bisiklette patellofemoral eklem, futbolda diz ve ayak bileği, balede talar eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur.<sup>(11)</sup>

9) Kas güçsüzlüğü ve propriosepsiyon bozukluğu: Kuadriseps kasında zayıflık diz OA'li hastalarda oldukça sıktır. Bazı hastalarda propriosepsiyon duyusunda da bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu daha çok eklem içi ya da çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasar dolayısıyladır. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir.<sup>(10,23)</sup>

10) Fiziksel aktivite azlığı: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatmik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar.<sup>(10)</sup>

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

12) Hipermobilitte: Generalize eklem laksitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi laksitenin arttığı hastalıklarda OA riskini arttırdığı bildirilmektedir.<sup>(12)</sup>

13) Sigara: Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde art-

tırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır.<sup>(24)</sup>

14) Diğer hastalıklar: OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obeziteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir.<sup>(19,20,25)</sup> DM'ta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyarıların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır.

### Patogenez:

Osteoartrit çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik bir süreçtir.<sup>(10,12)</sup> OA genellikle bilinmeyen bir nedenle başlar ve idiyopatik ya da primer olarak tanımlanır. Bazen de bir eklem travması, enfeksiyon, herediter, gelişimsel, metabolik ve nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogenezi katkıları olduğu düşünülmektedir.<sup>(14,26)</sup> OA sinovyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdağının kaybını, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesini ve osteofitlerin gelişimini içermektedir. OA'de gelişen en erken histolojik değişiklikler, kıkırdağın yüzeysel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzanan fibrilasyon ve çatlaklar ile tidemark vaskularizasyonu ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesidir.<sup>(14)</sup> Morfolojik olarak eklem yüzeyinin büyük bölümü düzensizleşir, fibrilasyon giderek derinleşir ve subkondral kemiğe kadar ulaşır. İlk dönemde matriksin makromoleküler yapısı bozularak su içeriği artar. Tip II kollajen konsantrasyonu normal kalırken proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu, glukozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu azalır. Kollajen ağında minör kollajenler ile fibriller arasındaki bağların bozulmasıyla agregan moleküllerinde şişme meydana gelir. Tüm bu olayların sonucunda geçirgenliğin artması su ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine yol açar ve matriksin sertliği azalır. Bu değişiklikler dokunun mekanik hasara uğrayabilirliğini arttırarak kıkırdağın kompresyon ve mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine ve progresif kıkırdak kaybına yol açar.

İkinci aşamada kondrositler doku hasarı, osmolarite ve yük dansitesinde değişikliği farkedip hızla hücrenel yanıtı uyaran mediatörler salgırlar.

Matriks makromoleküllerinin sentezinde ve kondrositlerin proliferasyonunda anabolik ve mitojenik faktörlerin önemli rolü vardır. Kondrositler birtakım mekanik ve kimyasal streslere yanıt olarak nitrik oksit (NO) üretirler. NO hızla yayılır ve matriks makromoleküllerinin degradasyonuna yol açan IL-1'in salınımını indükler.<sup>(10,14)</sup> Yapılan çalışmalarda OA'li olguların sinovyal sıvılarından NO ve malondialdehid düzeyleri, kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek olarak ölçülmüştür.<sup>(65)</sup> NO; moleküler oksijen, süperoksit anyonu (O<sub>2</sub>), sülfhidril ve tiol grupları ile hemoglobin demirine yüksek affinite gösteren iki atomlu serbest bir radikaldir.<sup>(27,28,29)</sup> İnflamatuar olaylarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olarak adlandırılan bir enzim tarafından sentezlenir. Bu enzim hem eklem içi hem de eklem dışı pek çok hücre grubu tarafından sentezlenebilmektedir. iNOS'un eklem içi kaynakları; sinovyal fibroblastlar, sinoviositler, sinovyal doku monosit/makrofajları, endotelial hücreler, kondrositler ve osteoblastlardır.<sup>(28,30,31,32,33)</sup> Konsantrasyonuna ve hücresele kaynağına bağlı olarak NO hem proinflatuvar hem de antienflatuvar özellik gösterir.<sup>(27,28,31,34,35)</sup> NO oksijen varlığında nitrit ve nitrate, diğer reaktif oksijen radikallerinin varlığında ise önce peroksinitrite (ONOO-) sonra da hidroksil radikallerine (OH ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dönüşür.<sup>(36,37)</sup> Peroksinitrit, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatan sitotoksik bir radikaldir. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise malondialdehid (MDA) adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır.<sup>(38)</sup> Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri ile hücre dışı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır.<sup>(39)</sup>

OA'teki kıkırdak yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları (MMP) önemli rol oynamaktadır. OA'de bu ailenin üyesi olan 3 enzimin yüksek olduğu görülmektedir; Kollajenazlar, Stromelisin ve Jelatinazlar. Kollajenaz doğal kollajenin, stromelisin proteoglikanların, jelatinaz ise denatüre kollajenin yıkımından sorumludur. Tip IX ve XI kollajenler ve diğer moleküllerin degradasyonu tip II kollajen lif ağını destabilize edebilir. Yüzeysel tabakanın bozulması ve bununla ilişkili olarak enzimatik degradasyon sonucu agreganların kaybı eklem yük verme sırasında geride kalan kollajen fibril ağına ve kondrositelere gelen stresi artırır. Enzimatik degradasyon hasarlanmış matriks kom-

ponentlerini temizler ve daha önce matrikste saklı bulunan anabolik sitokinleri, matriks makromoleküllerinin sentezi ve kondrositlerin proliferasyonunu sağlamak üzere serbestleştirir. OA gelişiminin bu ikinci evresinde tamir yanıtı proteazların katabolik etkisine karşı koyabilir ve bazen dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir yanıtı yıllarca sürebilir; bazen hastalığın gidişini geçici de olsa durdurabilir. Dahası bazı tedavi girişimleri tamir yanıtının gelişimini sağlayabilir. Stabilizasyon veya tamir girişiminin başarısız olması hastalığın üçüncü döneminin oluşumuna yol açar. Progresif bir kıkırdak kaybı, kondrositik anabolik ve proliferatif yanıtlarda azalma söz konusu olur.

### **Kıkırdak Metabolizmasında ve Osteoartritte Büyüme Faktörlerinin (BF) Rolü:**

Peptid BF'leri büyümede, farklılaşmada ve metabolik aktivitelere önemli role sahiptir. Kartilajda da primer olarak anabolik rol oynarlar. Kartilajı stimüle eden BF'lerinden ilk tanımlananlar, somatomedinlerdir. Somatamedin-C veya diğer adıyla insüline benzeyen büyüme faktörü-1'in (IGF-1) eklemdeki kondrositlerde mitotik aktiviteyi artırdığı saptanmıştır.<sup>(40)</sup> Aynı zamanda artiküler kondrositlerin farklılaşmasını, proteoglikan sentezini ve kollajen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırdığı tespit edilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, OA'li eklemde IGF-1 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Yaşın artmasıyla, IGF-1'in dolaşımdaki düzeyi azalmakta ve eklemdeki hedef hücrelerde bu faktöre karşı cevapsızlık gelişmektedir. Diğer büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörü (FGF), kondrosit büyüme faktörü (CGF) ve kartilajdan derive olan büyüme faktörüdür (CDGF). Bu faktörlerin hepsi kartilajda stimülatör görev yaparlar. Eklem kıkırdağında bol miktarda bulunan Transforming büyüme faktörü-b'nin (TGF- $\beta$ ), proteoglikan sentezini stimüle ederek ve proteoglikanın parçalanmasını inhibe ederek OA etyopatogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.

### **Osteoartritte Biyomekanik Yapı Yetersizliği ve Koruyucu Kas Refleksleri:**

OA patogenezi ile ilgili olarak üzerinde durulan önemli bir diğer konu eklemde biyomekanik yapıdır. Eklemde normal işlevini sürdürebilmesi için anatomik eklem bütünlüğü korunmalıdır. Eklem çevresinde osteofit oluşumları şeklinde görülen

kemiğin yeniden şekillenmesi eklem anatomisinin korunmasına, muhtemelen eklem stabilitesinin artırılmasına yöneliktir. Bu tamir çabası eklem stabilitesinin artırılmasında yeterince etkin olabilir klinik asemptomatik bir eklemden radyografik osteofitler görülebilir. Eklemlerin biyomekanik yapıları farklı olduğundan, eklem hasar veren etkenlere cevaplarının da farklı olduğu düşünülmektedir.

OA iki durum varlığında gelişebilmektedir. Ya eklem kıkırdağının biyomateryalleri ve kemik normaldir ancak aşırı yük yetmezliğe sebep olur, ya da uygulanan yük kabul edilebilir düzeyde iken kemik ve eklem kıkırdağındaki biyomateryal miktarı yetersiz kalmıştır. Koruyucu kas refleksi normal eklem hareket açıklığı içinde eklemi koruyan somatik muskuler aktivitedir. İyi çalışan bir koruyucu kas refleksi yapısı ile OA etyopatogenezinde etkili olan diğer faktörlerin olumsuz etkilerinin azaltılması ya da giderilmesi beklenir. Eğer nöromuskuler sistem manipüle edilirse OA gelişimi engellenebilmekte ya da süreç yavaşlatılabilmektedir.<sup>(41)</sup>

#### **Osteoartritte Kromozomların Özellikleri:**

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

Osteoartrit genetik ve non-genetik faktörlerin predispoze olduğu multifaktoriyel bir zeminde gelişir. Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar OA'teki genetik komponentin sadece el OA'te olmadığını göstermektedir.<sup>(69,70,71)</sup> OA'te ailevi geçişin araştırıldığı bir çalışmada, kromozomların değişik kollarında dejeneratif değişikliklerin şifrelenmesine bakılmış ve buna göre 16p13.11-p12.1, 16q22.1-q23.1 kromozomlu kadınlarda OA'e predispozisyon saptanmıştır. Ayrıca 4q12-q21.23, 6p12.3-q13, 11q13.4-q14.3 kromozomları kadınlarda kalça OA'ne yatkınlığı artırmaktadır.<sup>(72)</sup>

#### **Gonartroz:**

Primer olarak osteoartritin en sık olarak tuttuğu eklemlerden biridir. Kadınlarda daha sık görülür. Medial femorotibial, lateral femorotibial veya patellofemoral kompartmanlardan biri veya daha fazlası tutulur. Hareketle artan istirahatla azalan ağrı, uzamış istihattan sonra ortaya çıkan tutukluk,

krepitasyon, eklem çevresinde hassasiyet pasif veya aktif hareketle ortaya çıkan ağrı görülebilir. Diz OA'inde eklem ağrısı çoğu zaman ilk belirtidir. Erken dönemde ağrı eklemi kullanmakla ortaya çıkarken giderek bu ağrı sürekli ve şiddetli hale gelir. Eklem kıkırdağının duysal innervasyonu olmadığından ağrı kıkırdağın dışındaki eklem içi yapılarla eklem dışı yapılardan kaynaklanır. Ağrı genellikle birden fazla faktöre bağlıdır ve marjinal kemik proliferasyonlarının periostu kaldırması, subkondral kemiğin basınca maruz kalması, trabeküler mikrokırıklar, eklem içi bağların tutulumu, sinovyal villusların sıkışması ve aşınmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın geç dönemlerinde ise kapsüler fibrozis, eklem kontraktürü ve kas güçsüzlüğü de ağrıya katkıda bulunur.<sup>(10,12,42,43)</sup> Eklem tutukluğu genellikle inaktivite sonrası ortaya çıkar, aktivite ile açılır ve 30 dakikayı geçmez.<sup>(3)</sup> Eklem yüzlerinin uygunsuzluğu, kas spazmı ve kontraktürü, kapsüler kontraktür veya osteofit ve serbest cisimlerin mekanik engellemesine bağlı olarak eklem hareket açıklığında kısıtlılık oluşabilir. Bu nedenle özellikle merdiven inip çıkma ve çömelme gibi aktivitelerde güçlük ortaya çıkabilir.<sup>(43)</sup> Osteofitler düzensiz, sert genişlemeler olarak palpe edilebilir. Sinovit ve efüzyon diz osteoartritte diğer eklem osteoartritlerinden daha sık görülür. Kuadriseps kas atrofisi kullanılmamaya bağlı olarak kısa sürede ortaya çıkar. Eklem instabilitesi ve subluksasyonlar özellikle medial ve lateral kompartmanın orantısız tutulumu ile ilişkilidir. Muayene bulguları OA'in şiddetine ve etkilenen eklem kısmına bağlı olarak değişir. Krepitasyon ve krakman, ağrılı diz fleksiyon kısıtlılığı, eklem şişliği, instabilite, kilitlenme, kas atrofisi ve güçsüzlüğü muayene sırasında saptanabilir.<sup>(12,42,43)</sup> Erken değişiklikleri yakalamada rutin radyolojik incelemeler yetersiz kalabilir. Eklem aralığındaki daralmayı, kistleri, subkondral skleroz ve osteofitleri göstermek için eklem yük altında iken alınan grafiler ve tünel grafisi daha değerlidir. Tipik olarak medial femorotibial kompartman ve/veya patellofemoral kompartman tutulur. Subkondral skleroz, tibia proksimalinde femurdan daha sık görülür. Subkondral kistlere dizde kalçadakinden daha az rastlanır. Travma, dize uygulanan cerrahi girişimler, açılmal deformiteler, osteonekroz, osteokondritis dissekans, obezite, meniskal anormallikler gibi nedenler eklem yüzeyine binen yükü arttırarak, OA gelişmesine sebep olabilir. Diz OA'de eklem aralığında veya zedelenmiş

menisküste vakum fenomeni ve meniskal kalsifikasyon görülebilir. Eklem yük altında iken çekilen grafler açısız deformiteleri en iyi şekilde ortaya koyar. Varus deformitesi valgus deformitesinden daha sık görülür.<sup>(44,45,46)</sup>

### Radyolojik Bulgular:

Radyolojik değerlendirmeler hem hastalığın tanısı hem de şiddetinin saptanması için oldukça faydalıdır. Diz OA'de radyografik olarak eklem aralığında daralma, osteofitler, subkondral kemik sklerozu, subkondral kemik kistleri, kemik kollapsı, eklem içi kemiksi cisimler, deformite ve subluksasyon izlenebilir.<sup>(47)</sup>

### Laboratuvar Bulguları:

Diz OA'nin spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Sedimentasyon, kan biyokimyası, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki normaldir. RF ve ANA negatiftir. Eğer mevcutsa sinovyal sıvıda spesifik olmayan inflamatuvar bulgular görülebilir.<sup>(9)</sup>

### Tedavi Yaklaşımları:

Diz OA tedavisinde amaç ağrı ve tutukluğun giderilerek yaşam kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesi ve tedavi komplikasyonlarının önlenmesidir.<sup>(10,42,48,49)</sup> Duyduğu ağrı ve fonksiyon kaybı hastayı çok çeşitli tedavi arayışlarına itmektedir, ancak ne yazık ki henüz insanlarda eklem kırıkdağındaki bozulmanın önüne geçebilen ve bilimsel olarak inandırıcılığı kanıtlanmış medikal ya da fiziksel bir yöntem bulunamamıştır.<sup>(50)</sup> Dolayısıyla tüm tedavi modaliteleri semptomatik ağrı giderilmesine ve fonksiyon kayıplarının olabildiğince korunmasına yöneliktir.

Semptomların azaltılmasında düzenli egzersiz de önemli bir yeri vardır. Kas zayıflığı ve buna bağlı eklem binen yükün artışı hastaların şikayetlerinde artışa yol açar. Diz osteoartritte kuadriseps zayıflaması çabuk görülür. Quadriceps dizin primer stabilizatördür. Tekrarlanan eklem hareketi gerektiren veya tam eklem hareket açıklığında yapılan egzersizler, inflamasyon ve ağrıyı arttırabilir; meydana gelen ağrı nedeniyle kuvvet kazanımı az olabilir. İzometrik egzersizler ise inflamasyon ve ağrıyı arttırmaya daha az meyillidirler. Diz çevresi kaslarını güçlendirmenin yanı sıra dizde eklem hareket kısıtlılığının engellen-

mesini sağlar. Hastaların düzenli olarak düz zeminde yumuşak altlı bir ayakkabı ile her gün yürümesi dizdeki ağrıyı arttırmadan hastanın fonksiyonel durumunu düzelterek yeniden bir sosyal çevreye girmesini sağlar. Gereken durumlarda hastanın sağlam tarafına bir baston verilmesi dize gelen yükü azaltarak fonksiyonel düzeyi arttırabilir.<sup>(61,66)</sup> İntraartiküler basınç diz 60 derece fleksiyonda iken en az durumdadır. Diz OA'li hastalarda sıklıkla uygulanan egzersizler aerobik egzersizler, EHA egzersizleri, germe egzersizleri ve dirençli egzersizlerdir. Uygun ortam ve cihazların varlığında pro-prioseptif egzersizler, plyometrik egzersizler ve denge-koordinasyon egzersizleri de rehabilitasyon programına dahil edilmelidir.

Çoğunlukla önerilen tedavi algoritması şu şekildedir:

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

İnflamasyon OA'i başlatan bir olay olabildiği gibi OA'e ikincil olarak da gelişebilir. İnflamasyon ile tekrarlayan efüzyonlar sonucu eklem kapsülü gerilir, eklem hareket genişliği azalır, sinovyal sıvının viskozitesi, enzimlerin ve serbest radikallerin etkisiyle değişir. Hyaluronan, glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir. N-Asetil-glikozamin ve glukronik asitin oluşturduğu disakkarit birimlerinden meydana gelen bir polisakkarittir. Hyaluronan, sinoviyositler ve kondrositler tarafından sentezlenir ve sinovyal sıvı, kırıkdağı, cilt ve umbilikal kord ekstrasellüler matriksinde bulunur.<sup>(51,52)</sup> Osteoartritte HA'nin hem moleküler ebadı hem de konsantrasyonu azalmakta, buna bağlı olarak sinovyal sıvının viskoelastik özelliği kaybolmakta ve eklem kırıkdağında daha çok aşınma ve yıpranmalara yol açmaktadır.<sup>(53,67,68)</sup> Bunların dışında HA, invitro çalışmalarda, IL-1 $\alpha$ 'yı (PGE sentezini indükler), bradikinini, arazişonik asit serbestleşmesini engellemiştir. Yine inflamatuvar hücrelerin yapış-

masını, proliferasyonunu, migrasyonunu, kemotaksisini ve fagositozunu önler. Yapılan deneyler, HA'in TIMP-1 miktarını arttırıp, stromelisin / TIMP-1 oranını azalttığını göstermiştir. Osteoartrozda da TIMP-1 miktarını arttırarak eklem kıkırdağını korur. Son zamanlarda yapılan invitro ve invivo çalışmalar ekzojen uygulanan HA'in Fn-f (fibronektin fragmanı) ile olan doku harabiyetini de kısmen önlediğini göstermiştir. Bunu doku içine Fn-f girişini azaltarak yapar. HA, temel olarak eklem lubrikasyonunda rol alır. Radin ve arkadaşları HA'in sinovyal membran için iyi bir lubrikan olduğunu göstermişlerdir.<sup>(54)</sup> HA'in artan konsantrasyonları, lubrikasyon yeteneğini kuvvetlendirme eğilimi göstermiştir. Lubrikasyon aynı zamanda viskoziteye de bağımlı bir olaydır. HA'in viskozite değeri ise, birçok faktöre bağlıdır (yüksek pH'da viskozite azalır, moleküler ağırlık sabit kalır). Kıkırdak yüzeyinin bozulması tamir olayını başlatarak, proteoglikan sentezini ve kıkırdağın hidrasyonunu arttırır. Ancak bu aşırı tamir çabası başarısızlıkla sonuçlanır ve proteoglikan yapımı azalır, kıkırdağın esnekliği kaybolur. Bu olayla birlikte hem HA sentezi azalır hem de sentezlenen HA kalitesi düşer. Balazs, yeterli yüksek molekül ağırlıklı HA'in yeniden yerine konmaması halinde, OA'in ilerleyeceği hipotezini öne sürmüştür.<sup>(55,56)</sup> HA'in bütünlüğündeki azalmanın, OA başlaması veya ilerlemesindeki rolü henüz açıklık kazanmamış olmakla birlikte ileri sürülen bu görüşler hayvan modellerinde deneysel olarak kanıtlanmıştır. Başlangıçta eklem kıkırdağında gelişen bu olaylara kondrositlerin cevabı, matriksi tamir etme çabasıdır. Ancak kondrositler matriksi kapladıkça, bu hücrelerden salınan nötral metalloproteazlar örneğin kollajenaz, jelatinaz, stromelisin ve lizozomal proteazlar artarak eklemde inflamasyon oluştururlar. Burada kısır bir döngü ortaya çıkmaktadır. Dışardan eklem içi HA uygulamasının (viskosuplementasyon) etki mekanizması makrohomeostaz ve mikrohomeostazdır. Viskosuplementasyon ile düşük viskoelastisiteli hyaluronan, yüksek viskoelastisiteli suplementasyon materyali ile takviye edilir. Bu, makrohomeostaz olarak adlandırılır.<sup>(56)</sup> Viskosuplementasyon kollajen lif ağının normal yapısını restore eder, şok absorban ve bir bariyer görevi görerek koruma sağlar, böylece bu elasto-viskoz bariyerin altında rejenerasyon gerçekleşebilir. İntraartiküler sodyum HA enjeksiyonları veterinerlikte ve özellikle yarış atlarının daha yüksek perfor-

mans göstermesi amacıyla 1960'lardan bugüne kadar kullanılmaktadır. İnsanda HA kullanımı ile ilgili ilk bilgileri 1974 yılında Peyron ve ark. Pathol. Biol.'da yayınlamıştır.<sup>(57)</sup> 1987 yılında Grecomoro'nun yaptığı çalışmada ise ilk kez plaseboya karşı denenmiş olup, plaseboya göre çok üstün olduğu bulunmuştur.<sup>(58)</sup> 1993 yılında ise Puhl HA'in sadece ağrıyı kesmekte değil, kıkırdak hücrelerinin de rejenerasyonu için yararlı olduğunu yayınlamıştır.<sup>(59)</sup> Listrat 1997 yılında tekrarlanan HA enjeksiyonlarının OA gelişimini yavaşlattığını bildirmiştir.<sup>(60)</sup>

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

### Sonuç:

Osteoartrit, genetik faktörler, lokal inflamasyon, eklem hareketsizliği, mekanik güçler ve biyokimyasal mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkan, eklem kıkırdağında yumuşama ve harabiyet ile karakterize olan, en sık görülen kronik romatizmal hastalıktır.<sup>(10)</sup> Son yıllarda OA'in etyopatogenezi konusunda önemli gelişmeler olmuş ve olayın yaşlanmaya bağlı kıkırdak yıpranmasından öte, başta kıkırdak ve kemik doku olmak üzere tüm eklem yapılarını etkileyen dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır.<sup>(10)</sup> Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın OA gelişimi için risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur.<sup>(12,13)</sup> ABD'de semptomatik diz osteoartriti sıklığının 55-64 yaş grubunda % 13 ve 65-74 yaş grubunda %17.den fazla olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda rölatif risk, erkeklerden 2.6 kat daha fazladır.<sup>(12,13,16,17,62)</sup>

OA etiolojisinde daha önceden belirtilen birçok neden olmasına ve bazı kişilerde bunların hepsinin bulunmasına rağmen OA gelişmezken, bazılarında bunlar yokken bile OA geliştiğinin açıklaması belki kişinin DNA'sında saklıdır.<sup>(63)</sup> Osteoartritte yapılan tüm tedaviler olayın geliştiği hücrel ve moleküler düzeydeki değişikliklerin hepsini eski haline getirememektedir.<sup>(64)</sup> Ancak OA'te asıl sorun ağrı ve



harekette kısıtlılık olduğundan yapılan tedaviler bunlara yönelik çözümler içermektedir. OA ve özellikle gonartrozda tedaviye her zaman konservatif yöntemlerle başlanmalıdır. Konservatif tedavi metodlarından basit bir aktivite değişikliği ve kilo kaybı hastaların şikayetlerinde belirli bir düzeyde azalmaya yol açacaktır.

Yersiz cerrahi girişimler komplikasyonları artıracak, biyolojinin korunmasına engel oluşturacaktır. Yersiz konservatif girişimler ise hastaların yaşam şekillerinde büyük sorunlar oluşturacak, fonksiyon kayıplarını artıracaktır. Bu gibi durumlarda hastaların yaşam biçimlerine kolaylık getirmek için zamanında cerrahi müdahale ile fonksiyon kazanımını sağlamak ana prensip olmalıdır.

*Yazışma Adresi: Mahmut Nedim Doral  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim  
Dalı, Ankara  
e-posta: ndoral@hacettepe.edu.tr*

#### Kaynaklar

- 1.1. Tüzün F: Hareket Sistemi Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, 1997
2. Wollheim FA: Pathogenesis of osteoarthritis, Rheumatology, Mosby, 2003
3. Tune N: Romatizmal Hastalıklar. Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994
4. Haugh AJ: Pathology of osteoarthritis. Lea&Febiger, Philadelphia, 1993, p1699
5. Messner K: Healing chondral injuries. Sports Medicine and Arthroscopy Review 6:13, 1998
6. Buckwalter JA: Articular cartridge: Degeneration and osteoarthrosis, repair, regeneration and transplantation. JBJS 79-A:612, 1997
7. Shapiro F: Cell origin and differantion in repair of full-thickness defects of articular cartilage. JBJS 75A:532, 1993
8. Rodrigo JJ: New techniques of cartilage healing cartilage grafting. Sports Medicine and Arthroscopy Review 6:131, 1998
9. McCarty: Arthritis and allied conditions, Lea&Febiger,1985
10. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000
11. Sardoğan ME, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No:34, Nisan 2003; s.11-18
12. Dennisson E, Cooper C: Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in Rheumatology, Mosby, 2003
13. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? J Rheumatol 1994; 21:181-183
14. Henry J, Mankin D: Pathogenesis of Osteoarthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
15. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. Arthritis Rheum 1997; 40(12):2260-65
16. Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM; Hauck WW: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, Am J Epidemiol., 1988, Vol.127No:5, 1019-1030
17. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2005; Jun 21
18. Moskowitz RW: Osteoarthritis symptoms and signs in osteoarthritis diagnosis and medical surgical management. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, p225
19. Acheson RM, Collart AB. New Haven Survey of Joint Disease. Relationship between some systemic characteristics and osteoarthritis in general population. Ann Rheum Dis 1975; 34: 379-87.
20. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: The Chingford study. J Rheumatol 1995; 22: 1118-23.
21. Sowers M. Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. Curr Opin Rheumatol 2001; 13(5): 447-51.
22. Anderson J, Felson DT: Factors associated with osteoarthritis of knee in the Firt National Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Am J Epidemiol 1988; 128:179-89.
23. Sharma L, Pai Y: The relationship between impaired proprioception and osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 1997, 9(3):253-258
24. Gullahorn L, Lippiello L, Karpman R: Smoking and Osteoarthritis: differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. Osteoarthritis and cartilage. 2005 My 19;
25. Samancı N, Kaçar C, Sayın M, Tuncer T, Primer Diz Osteoartritinde Metabolik, Endokrin ve Sosyokültürel Risk Faktörleri ve Radyolojik Bulgularla İlişkisi, Romatizma, Cilt:18, Sayı:2, 2003
26. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Nweham DJ: Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1997;56:641-648
27. Stefanovic-Racic M, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. Arthritis Rheum 1993; 36(8): 1036-1044
28. Jang D, Murrell GAC. Nitric oxide in arthritis. Free Radic Biol Med 1998; 24(9): 1511-1519.
29. Carlo MD, Loeser RF. Nitric oxide-mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species. Arthritis Rheum 2002; 46(2): 394-403.
30. Murrell GAC, Dolan MM, Jang D, Szabo C, Warren RF, Hannafin JA. Nitric oxide: an important articular free radical. J Bone Joint Surg 1996; 78-A: 265-274.
31. Miyasaka N, Hirata Y. Nitric oxide and inflammatory arthritides. Life Sci 1997; 61(21): 2073-2081.
32. Bernardeau C, Demis-Labous E, Balnchard H, Lamarque D, Breban M. Nitric oxide in rheumatology. Joint Bone Spine 2001; 68: 457-462.
33. Sakurai H, Kohsaka H, Liu MF, Higashiyama H, Hirata Y, Kanno K et al. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. J Clin Invest 1995; 96: 2357-2363.
34. Nishida K, Doi T, Inoue H. The role of nitric oxide in arthritic joints: a therapeutic target? Mod Rheumatol 2000; 10: 63-67.

35. Mello SBV, Novaes GS, Laurindo IMM, Muscara MN, Maciel FMB, Cossermelli W. Nitric oxide synthase inhibitor influences prostaglandin and interleukin-1 production in experimental arthritic joints. *Inflamm Res* 1997; 46: 72-77.
36. Haklar U, Yüksel M, Veliöglu A, Türkmen M, Haklar G, Yalçın AS. Oxygen radicals and nitric oxide levels in chondral or meniscal lesions or both. *Clin Orthop* 2002;403: 135-142.
37. Cedergren J, Forslund T, Sundqvist T, Skogh T. Inducible nitric oxide synthase is expressed in synovial fluid granulocytes. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 150-155.
38. Tiku ML, Shh R, Allison GT. Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation. Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem* 2000; 275(26): 2069-2076.
39. Mazetti I, Grigolo B, Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Roseti L et al. Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Sci* 2001; 101: 593-599.
40. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, et al. Impairment of osteophyte formation in hyperglycemic patients with type II diabetes mellitus and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 336-42.
41. O'Connor BL, Brandt KD. Neurogenic factors in the etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:581-605
42. Ardiçoğlu Ö, Özgöçmen S.; Romatizmal Hastalıkların Rehabilitasyonu, Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004
43. Solomon L: Clinical features of osteoarthritis, içinde Kelley's Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
44. Chandnani W, Resnick D: Roentgenologic diagnosis in osteoarthritis. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, p263
45. Radin EL. Mechanical aspects of osteoarthritis. *Bull Rheum Dis* 1976; 26: 862-5.
46. Manninen P, Riihimäki H, Heliovaara M, et al. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obesity* 1996; 20: 595-7.
47. Kellgren JH, Lawrence JS. Atlas of standard radiographs of arthritis. Oxford: Blackwell Scientific Publications
48. Brandt KD: Management of osteoarthritis Kelley's Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
49. Leslie M: Knee osteoarthritis management therapies. *Pain Manag Nurs* 2000;1(2):51-57
50. Bütün B, Kaçar C, Evcik D, Diz Osteoartriti Tedavisinde İntraartikuler Sodyum Hyaluronat Enjeksiyonu, Romatizma, Cilt:17, Sayı:1,2002
51. Scott JE. Hyaluronan, multum in parvo. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 3-8.
52. Ateş A, Kınıklı G, Turgay M, Duman M, Diz Osteoartriti Hastalarda Sodyum Hyaluronat İle Viskosuplementasyon Tedavisinin Etkinliği, *Türk Geriatri Dergisi* 7 (1): 21-24, 2004
53. Altman RD. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(2):11-18
54. Radin EL: Lubrications of synovial membrane. *Ann. Rheum. Dis.* 33:318,1974
55. Simon LS. Viscosupplementation therapy with intraarticular hyaluronic acid. *Factor fantasy Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25(2):345-357
56. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20 (Suppl 39): 2-9
57. Peyron JG: Preliminary clinical assessment of N-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974 Oct;22(8):731-6.
58. Grecomoro G: Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica*.1987;5(2):137-41
59. Puhl W: Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Oct;1(4):233-41
60. Listrat V: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997 May;5(3):153-60.
61. Hicks JE: Rehabilitation in the management of patients with osteoarthritis. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, p427
62. Maurer K: Basic data on arthritis: knee, hip, and sacroiliac joint, in adults aged 25-74 years: United States 1971-1975. National Center for Health Statistics Series 11-Number 213. DHEW Publ. No. (PHS) 79-1661 Washington (DC): Public Health Service, US Government Printing Office: 1979
63. Evans CH: Gene therapy: what have we accomplished and where do we go from here? *J Rheumatol Suppl*. 2005 Jan;72:17-20.
64. Bradley JD: Osteoarthritis treatment approaches, research methodologies, and agenda: do we need to re-invent the wheel? *Arthritis Care Res*. 2000 Oct;13(5):252-4.
65. Yılmaz E, Yılmaz S, Karakurt L, Serin E, Osteoartride Nitrik Oksit ve Malondialdehid Düzeyleri, *Artroplastik Artroskopik Cerrahi/Journal of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery*, Vol.15, No.1, (7-11), 2004
66. Kuru Ö, Osteoartrit Tedavi ve Rehabilitasyonda Yeni Görüşler: *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, Kasım 1998
67. Deniz E, Diz Osteoartrisinde Denge-Koordinasyon Egzersizlerinin, İntraartikuler Hyaluronik Asit Uygulamasının ve Fizik Tedavinin Ağrı, Fonksiyonel Kapasite, Proseptif Bozukluk ve Yaşam Kalitesi Üzerine Kısa Dönemdeki Etkinliklerinin (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2005
68. Uluçay Ç, Diz Osteoartrisinde Artroskopik Debridman ve Viskosuplementasyonun Yeri (Uzmanlık Tezi) İstanbul - 2005
69. Brandt ML, Gennari L, Cerinic MM, et al: Genetic markers of osteoarticular disorders: Facts and hopes. *Arthritis Res* 3:270-280, 2001.
70. Loughlin J: Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 13:111-116, 2001.
71. Loughlin J: Genome studies and linkage in primary osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 28:95-109, 2002.
72. Loughlin J, Familial Inheritance of Osteoarthritis, *Clinical Orthopaedics and Related Research* Number 4278, pp 822-825.