

Osteoartrit

Mahmut Nedim Doral, Gürhan Dönmez

Öğrenim Hedefleri

- Osteoartrit eklem kıkırdığı ve subkondral kemikte yıkım ve tamir olayları arasındaki normal dengenin bozulması sonucu gelişen dinamik bir süreçtir.
- Osteoartritte gelişen en erken histolojik değişiklikler, kıkırdığın yüzeyel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzanan fibrilasyon ve çatlaklar ile tidemark vaskularizasyonu ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesidir.
- Patogeneizde kondrositler tarafından hücreyel yanıtı uyaran mediatörler, nitrik oksit ve kıkırdak yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları önemli rol oynar.
- En iyi bilinen risk faktörü yaş olsa da unutulmamalıdır ki osteoartrit yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu değildir.
- Obezite OA için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür.
- Tedavide amaç ağrı ve tutukluğun giderilerek yaşam kalitesinin arttırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesi ve tedavi komplikasyonlarının önlenmesidir.
- Konservatif yöntemlerin hastanın şikayetlerini azaltmada yetersiz kaldığı durumlarda, artroskopik eklem temizliği, menisektomiler, hastalıklı kıkırdakların temizlenmesi, subkondral kemiğe kadar ulaşıp, vaskülariteyi arttırmak için “mikrokirik” uygulaması, dış kapsüler gevşetmeler, gerginleşmiş iç yan bağ gevşetmeleri, yüksek tibial osteotomiler ve diz protezleri günümüzde uygulanan cerrahi girişimler olarak dikkat çekmektedir.

Özet

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdığının ve subkondral kemiğin dejenerasyonu sonucu gelişen esas olarak ağrı ve disfonksiyon ile karakterize, en sık görülen eklem hastalığıdır. Her ne kadar çok sayıda etken OA gelişiminde rol alsın da altta yatan nedenlerden bağımsız olarak osteoartritik eklemlerde görülen patolojik değişiklikler aynıdır. Bu değişiklikler sonucu sinovyal eklemlerde yapısal ve fonksiyonel yetmezlik, eklem kıkırdığının kaybı, meniskal dejenerasyon ve osteofitler ortaya çıkabilir. Nüfusun yaşlanması ve ortalama yaşam beklentisinin artması ile birlikte OA üzerine yapılan çalışmaların önemi artmaktadır. OA tedavisinde çok sayıda nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bugüne kadar kullanılan tedavi yöntemleri daha çok semptomları azaltma, hastalığın ilerlemesini önleme, engellilik halini en aza indirme ve yaşam kalitesini artırmayı hedeflemiştir. Gelecekteki çalışmalar hastalığın gelişimi üzerindeki olası genetik etkenlere ve bunlara yönelik biyolojik çözümlere odaklanacaktır.

Summary

Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) is the clinical condition of joint pain and dysfunction caused by the degeneration of articular cartilage and subchondral bone, affects more people than any other joint disease. Although OA is a multifactorial condition, the pathological changes observed in osteoarthritic joints have common features regardless of the causes of the disease. These factors can cause structural and functional failure of synovial joints with erosion and loss of articular cartilage, meniscal degeneration, and osteophytes. The importance of OA research has steadily grown with the western world's ageing population. As life expectancy continues to increase, the need for OA research becomes more critical. Management of OA includes varied techniques and principles, both nonpharmacologic and pharmacologic in nature. Treatments to date have largely helped only to manage symptoms prevent disease progression, minimize disability, and improve quality of life. Progress is being made in identifying and understanding the possible genetic contributions to the development of OA and biological treatment options.

TANIM

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağında mekanik yüklenme sonrası gelişen erozyon, kıkırdak yıkımı, kemik kenarlarında osteofitler, subkondral skleroz, sinovya ve eklem kapsülünde biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize, esas olarak yaşlı popülasyonda ortaya çıkan noninflamatuvar, kronik, dejeneratif bir eklem hastalığıdır.⁽¹⁾ Eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte yıkım ve tamir olayları arasındaki normal dengenin bozulması sonucu gelişen dinamik bir süreçtir. Dejeneratif artrit, osteoartroz veya hipertrofik artrit gibi farklı adlar da verilen bu hastalıkta eklem kıkırdağının giderek kaybı söz konusudur.

PATOGENEZ

Osteoartrit çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik bir süreçtir. 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. Sekonder OA genelde büyük eklem travması, eklemde kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler gibi travma zemininde oluşa da okronosis, akromegali, hemokromatoz, kalsiyum kristal birikimi gibi metabolik sebepler, doğumsal kalça çıkığı, bacak boyu eşitsizliği, hiper-mobilite sendromları gibi anatomik problemler ya da inflamatuvar artropati, septik artrit gibi inflamatuvar süreçler sonucunda da gelişebilir.

Osteoartrit sinovyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdağının kaybını, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesini ve osteofitlerin gelişimini içermektedir. OA'de gelişen en erken histolojik değişiklikler, kıkırdağın yüzeyel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzanan fibrilasyon ve çatlaklar ile tidemark vaskularizasyonu ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesidir. Morfolojik olarak eklem yüzeyinin büyük bir bölümü düzensizleşir, fibrilasyon giderek derinleşir ve subkondral kemiğe kadar ulaşır. İlk dönemde matriksin makromoleküler yapısı bozularak su içeriği artar. Tip II kollajen konsantrasyonu normal kalırken proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu, glukozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu azalır. Kollajen ağında minör kollajenler ile fibriller arasındaki bağların

bozulmasıyla agregan moleküllerinde şişme meydana gelir. Tüm bu olayların sonucunda geçirgenliğin artması su ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine yol açar ve matriksin sertliği azalır. Bu değişiklikler dokunun mekanik hasara uğrayabilirliğini arttırarak kıkırdağın kompresyon ve mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine ve ilerleyici kıkırdak kaybına yol açar. İkinci aşamada kondrositler hücresel yanıtı uyaran mediatörler salgırlar. Kondrositler ayrıca birtakım mekanik ve kimyasal streslere yanıt olarak nitrik oksit (NO) üretirler.⁽²⁾ NO hızla yayılır ve matriks makromoleküllerinin degradasyonuna yol açan IL-1'in salınımını indükler. NO; inflamatuvar olaylarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olarak adlandırılan bir enzim tarafından sentezlenir.⁽³⁾ iNOS'un eklem içi kaynakları; sinovyal fibroblastlar, sinoviositler, sinovyal doku monosit/makrofajları, endotelial hücreler, kondrositler ve osteoblastlardır.⁽⁴⁾ Konsantrasyonuna ve hücresel kaynağına bağlı olarak NO hem proinflamatuvar hem de antienflamatuvar özellik gösterir. NO oksijen varlığında nitrit ve nitrat, diğer reaktif oksijen radikallerinin varlığında ise önce peroksinitrite (ONOO-) sonra da hidroksil radikallerine (OH ve H₂O₂) dönüşür. Peroksinitrit, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatan sitotoksik bir radikaldır. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise malondialdehid adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır. Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri ile hücre dışı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır.⁽⁵⁾

Osteoartritteki kıkırdak yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları önemli rol oynamaktadır. OA'de bu ailenin üyesi olan 3 enzim; kollajenazlar, stromelisin ve jelatinazların yüksek olduğu bilinmektedir. Kollajenaz doğal kollajenin, stromelisin proteoglikanların, jelatinaz ise denatüre kollajenin yıkımından sorumludur. Yüzeyel tabakanın bozulması ve bununla ilişkili olarak enzimatik degradasyon sonucu agreganların kaybı eklem yük verme sırasında geride kalan kollajen fibril ağına ve kondrositlere gelen stresi arttırır. Enzimatik degradasyon hasarlanmış matriks komponentlerini temizler ve daha önce matrikste saklı bulunan anabolik sitokinleri, matriks makromoleküllerinin sentezi ve kondrositlerin proliferasyonunu sağlamak üzere serbestleştirir. OA gelişiminin bu ikinci evresinde tamir yanıtı proteazların katabolik etkisine karşı koyabilir ve bazen dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir yanıtı yıllarca sürebilir; bazen hastalığın gidişini geçici

de olsa durdurabilir. Dahası bazı tedavi girişimleri tamir yanıtının gelişimini sağlayabilir. Stabilizasyon veya tamir girişiminin başarısız olması hastalığın üçüncü döneminin oluşumuna yol açar. Progresif bir kıkırdak kaybı, kondrositik anabolik ve proliferatif yanıtlarda azalma söz konusu olur.

EKLEM KIKIRDAĞI HİSTOLOJİSİ, ROLÜ

Bağ doku yapısında olan kıkırdak kemiğe sıkıca yapışmıştır ve kalınlığı eklem yerine göre 1–6 mm arasında değişir.⁽⁶⁾ Eklem yüzlerinin birbirini üzerinde hareketinden sorumludur. Makroskopik olarak parlak mavi olan kıkırdak yaş ilerledikçe sarı ve mat bir görünüme alır. Görevi yük taşımak ve temas yüzeyi sağlayarak sürtünmeyi azaltmaktır. 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 kıkırdağı sinir, damar ve lenfatik dokular içermez. Erişkinlerde çift diffüzyon sistemi ile beslenir. Sinovyal dokunun dış kısmı daha kanlı olduğundan, önce sinovyal dokudan sinovyal sıvıya diffüzyon olur. Oradan da kıkırdaktaki membrandan 6–8 nm'lik porlardan geçilerek kondrositlere ulaşılacak şekilde ikinci bir diffüzyon 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. 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 sentezlerler. Yapım ve yıkım arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak katabolik ve anabolik etkili sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1, matriks makromoleküllerini yıkan metalloproteinazları indükler ve sentezi aksatır. IGF-1 ve IGF-β, matriks sentezini ve hücre proliferasyonunu tetikler ve katabolik etkilere karşı koyar. Deneyisel çalışmalar eklem immobilizasyonunun veya yüklenmedeki azalmaların kıkırdaktaki proteoglikan

konsantrasyonunu ve agregasyonunu azalttığını, yıkımın yapımı aştığını göstermektedir.

Kıkırdağın yüzeyel tabakası diğer tabakalardan daha serttir. Çünkü kollajen fibrilleri yüksek oranlarda bulunur. Eklem kıkırdağının yüzeyel 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, lipidler ve kalsiyum tuzları bulunur. Eklem yüklenmesi ile bu su sinovyal sıvıya geçer, yükün kalkmasıyla geri döner. Kıkırdaktaki kollajenin %90–95'i tip II'dir ve kıkırdağın tensil gücünü ve sertliğini sağlayan çapraz bantlı fibrilleri oluşturan esas komponenttir. Kollajen liflerin arasını proteoglikanlar doldurur. Proteoglikan bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Proteoglikanlar kıkırdaktaki sıvı akımına karşı direnç gösterirler. Bu nedenle hidrolik permeabilite yani kıkırdağın esnekliği dokunun su ve proteoglikan içeriğine bağlıdır.

SİNOVYA

Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, kemiğin eklem içi kısmında bulunan ancak eklem kıkırdağını örtmeyen, damardan zengin bir bağ dokudur. Ayrıca bol miktarda lenfatik damar ve sinir lifleri de içerir. Vasküler beslenmesi iyi olduğu için rejenerasyon kapasitesi yüksektir.⁽⁷⁾ 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 yapılı sinovyal zar diz eklemindedir.

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 eklemindedir 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'nın sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık 2-4 mg/ml'dir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Bugüne kadar osteoartrit gelişiminde rolü olduğu bildirilen çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır.⁽⁸⁾ Kuşkusuz ki bunlardan en iyi bilineni yaş faktörüdür. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaştan OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.⁽⁹⁾ 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. Ancak unutulmamalıdır ki osteoartrit yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu değildir. Yaşlanmayla eklem kıkırdığında meydana gelen değişiklikler, osteoartritte görülenlerden farklıdır.

Öte yandan cinsiyet açısından değerlendirildiğinde genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir. Kadınlarda rölatif risk, erkeklerden 2,6 kat daha fazladır. Ayrıca hastalık kadınlarda özellikle menopoza sonrası dönemde olmak üzere daha ciddi seyretmekte ve primer generalize OA, inflamatuvar OA ve Heberden nodülleri daha sık görülmektedir.⁽¹⁰⁾ 55 yaş altında kadın erkek oranı eşit iken, 55 yaş üzerinde kadınlarda daha sık görülür. Obezite OA için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür.⁽¹¹⁾ Obezitenin OA gelişimi üzerindeki etkisi en sık diz eklemine olmak üzere el ve kalça eklemlerinde de belirgindir. Diz ve kalçada bunun mekanik yüklenmeyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obeziteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir.

Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer generalize OA'te genetik faktörler etkili bulunmuştur. Generalize OA'te HLA A1 ve HLA B8'in artmış sıklıkta görülmektedir. Tip II kollajen yapısındaki genetik değişikliklerle ilgili araştırmalar, osteoartritin kalıtsal geçişi olabileceğini göstermektedir.⁽¹²⁾

Travma OA'nın yaygın nedenlerinden biridir. Major bir travma ya da tekrarlayan minör travmalar dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır. Ayrıca uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA'nın daha sık olduğu bilinmektedir.

Performans sporu yapanlarda ise yapılan sporun tipine göre farklı eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

KLİNİK

Osteoartrit kalça ve diz gibi yük taşıyan eklemlerde daha sık görülmektedir. Toplumda 65 yaş üstü bireylerde semptomatik diz ve kalça OA oranı %40 olarak bildirilmiştir.⁽¹³⁾ Diz eklemi primer olarak osteoartritin en sık olarak tuttuğu eklemlerden biridir. Medial femorotibial, lateral femorotibial ya da patellofemoral kompartmanlardan biri veya daha fazlası tutulur. Patellofemoral (PF) eklem insan kas-iskelet sisteminin en fazla yük binen bölümüdür. PF eklem tırmanma ya da merdiven inme gibi aktivitelerle vücut ağırlığının 3,3 katı yük, çömelme ile vücut ağırlığının 7,6 katı yük, sıçrama sırasında ise vücut ağırlığının 20 katı yük bindiği hesaplanmıştır.^(14,15) Günlük aktiviteler esnasında vücudun birkaç katı ağırlığında kompresyon ve gerilimler PF ekleminde reaksiyon kuvvetini oluşturur.

Hareketle artan istirahatla azalan ağrı, uzamış istirahatattan 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 kıkırdığının duysal innerasyonu olmadığından ağrı kıkırdak dışındaki eklem içi yapılarla eklem dışı yapılardan kaynaklanır. Ağrı genellikle birden fazla faktöre bağlıdır ve marjinal kemik proliferasyonlarının periostu kaldırması, subkondral kemiğin basınca maruz kalması, trabeküler mikrokırıklar, eklem içi bağların tutulumu, sinovyal villusların sıkışması ve aşınmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın geç dönemlerinde ise kapsüller fibrozis, eklem kontraktürü ve kas güçsüzlüğü de ağrıya katkıda bulunur. Eklem tutukluğu genellikle inaktivite sonrası ortaya çıkar, aktivite ile açılır ve 30 dakikayı geçmez. Eklem yüzlerinin uygunsuzluğu, kas spazmı ve kontraktürü, kapsüller 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. Sinovit ve efüzyon diz osteoartritinde diğer eklem osteoartritlerinden daha sık görülür. Kullanmamaya bağlı olarak kuadriseps kas atrofi kısa sürede ortaya çıkar.

Muayene bulguları OA'nın şiddetine ve etkilenen eklem kısmına bağlı olarak değişir. Krepitasyon ve

krakman, ağrılı diz fleksiyon kısıtlılığı, eklem şişliği, instabilite, kilitlenme, kas atrofi ve güçsüzlüğü muayene sırasında saptanabilir. Radyolojik değerlendirmeler hem hastalığın tanısı hem de şiddetinin saptanması için oldukça faydalıdır. 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. Eklem yük altında iken çekilen grafiler açısal deformiteleri en iyi şekilde ortaya koyar. Varus deformitesi valgus deformitesinden daha sık görülür. Subkondral skleroz, tibia proksimalinde femurdan daha sık görülür. Subkondral kistlere dizde kalçadakinden daha az rastlanır. Diz OA'de eklem aralığında veya zedelenmiş menisküste vakum fenomeni ve meniskal kalsifikasyon görülebilir. 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.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

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

Semptomların azaltılmasında düzenli egzersizin önemli bir yeri vardır. Kas zayıflığı ve buna bağlı eklem binen yükün artışı hastaların şikayetlerinde artışa yol açar. Kuadriseps kası dizin primer stabilizatörüdür ve diz osteoartritinde kuadriseps zayıflaması çabuk görülür. 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 engellenmesini sağlar.⁽¹⁶⁾ Diz OA'li hastalarda sıklıkla uygulanan egzersizler; aerobik egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri ve dirençli egzersizlerdir. Uygun ortam ve cihazların varlığında proprioseptif egzersizler, plyometrik egzersizler ve denge-koordinasyon egzersizleri de rehabilitasyon programına dahil edilmelidir.^(17,18)

Osteoartrit tedavisinde önerilen tedavi algoritması şu şekilde olmalıdır:

- 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 yöntemleri ve cihazlar
- IX. İntrartiküler tedavi
- X. Cerrahi tedavi

Medikal tedavide analjezikler, steroid olmayan antiinflamatuvarlar ve topikal ajanlar gibi semptomatik tedavi edici ajanların kullanımının yanısıra yapısal modifiye edici ilaçlar (glukozamin, kondroitin, tetrasiklinler, diacerein, bifosfonatlar) hakkında da çalışmalar sürmektedir.⁽¹³⁾ Fizik tedavi rehabilitasyon yaklaşımı ise öncelikle hasta eğitimi ve eklem korunmasına yöneliktir. Enfraruj ışınları, sıcak paketler (hot pack), sıcak kompresler, parafin banyosu, flüidoterapi gibi termal yöntemler, kısa dalga diatermi, ultrason, kaplıca tedavisi, elektroterapi, transkutanöz elektriksel sinir uyarısı (TENS) gibi fizik tedavi modaliteleri uygulanabilir. Gereğinde ortez ve yardımcı cihazlar da tercih edilebilirken eklem spesifik egzersiz tedavileri de programın bir parçası olmalıdır.

Hyaluronan, glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir. Sinoviyositler ve kondrositler tarafından sentezlenir ve sinovyal sıvı, kıkırdak, cilt ve umbral kord ekstrasellüler matriksinde bulunur. Osteoartrozda HA'nin hem moleküler ebadı hem de konsantrasyonu azalmakta, buna bağlı olarak sinovyal sıvının viskoelastik özelliği kaybolmakta ve eklem kıkırdığında daha çok aşınma ve yıpranmalara yol açmaktadır. İn vitro çalışmalarda, HA'nın IL-1α'yı (PGE sentezini indükler), bradikinin, arazidonic asit serbestleşmesini engellediği gösterilmiştir. Yine inflamatuvar hücrelerin yapışmasını, proliferasyonunu, migrasyonunu,

kemotaksisini ve fagositozunu önler. Hyaluronik asit TIMP-1 miktarını artırır, stromelin/TIMP-1 oranını azaltır. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar ekzojen uygulanan HA'in doku içine Fn-f girişini azaltarak Fn-f (fibronektin fragmenti) ile olan doku harabiyetini de kısmen önlediğini göstermiştir. Hyaluronik asitin sinovyal membran için iyi bir lubrikan olduğunu gösterilmiştir ve temel olarak eklem lubrikasyonunda rol alır.⁽¹⁹⁾

HA'in artan konsantrasyonları, lubrikasyon yeteneğini kuvvetlendirme eğilimi gösterir. Balazs, yeterli yüksek molekül ağırlıklı HA'in yeniden yerine konmaması halinde, OA'in ilerleyeceği hipotezini öne sürmüştür.⁽²⁰⁾ HA'in bütünlüğündeki azalmanın, OA başlaması veya ilerlemesindeki rolü henüz açıklık kazanmamış olmakla birlikte ileri sürülen bu görüşler hayvan modellerinde deneysel olarak kanıtlanmıştır. Intraartiküler sodyum HA enjeksiyonları veterinerlikte ve özellikle yarış atlarının daha yüksek performans göstermesi amacıyla 1960'lerden bugüne kadar kullanılmaktadır. 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. Viskosuplementasyon kollajen lif ağının normal yapısını restore eder, şok absorban ve bir bariyer görevi görerek koruma sağlar, böylece bu elastovisköz bariyerin altında rejenerasyon gerçekleşebilir. Artroskopik debridman sonrası eklem içi hyaluronik asit tedavisinin erken dönemde yararları gösterilmiş olsa da bu tedavinin kombinasyonunun önerilebilmesi için daha uzun takip süreli geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.^(21,22)

Tüm bu tedavi modalitelerinin hastanın şikayetlerini azaltmada yetersiz kalması ve mekanik engel olduğu durumlarda; artroskopik eklem temizliği, menisektomiler, hastalıklı kıkırdakların temizlenmesi, subkondral kemiğe kadar ulaşılıp, 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.⁽²³⁾ Osteoartrit ile sonuçlanan bir diz eklemindeki kıkırdak lezyonunun tedavisi için o eklemde prostetik replasmanı gerekebilir. Total diz artroplastisi özellikle ileri yaştaki hastalarda düşük komplikasyon oranlarıyla başarılı sonuçlar vermesine rağmen, genç ve orta yaştaki hastalar için yüksek

revizyon ve başarısızlık oranları nedeniyle ilk seçenek olmamaktadır.

Subkondral kemiğin delinerek yeni kıkırdak doku oluşumunun uyarılması, günümüzde hala en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Subkondral kemiğin delinmesi, vasküler sistemden kaynaklanan pluripotansiyel mezenkimal kök hücrelerin (MSC) eklem girerek subkondral kemiğin yüzeyine yapışmasını sağlar. Oluşan fibröz kıkırdak dokusu, potansiyel olarak mevcut defektin bir kısmını veya tamamını doldurabilir. Lezyonun subkondral kemiğe kadar uzandığı durumlarda iyileşmenin, yüzeyel lezyonlara göre belirgin olarak daha iyi olması, kemik matriksinin bu iyileşmeyi uyaran bir takım faktörler içerdiğini düşündürmektedir. Sinovyal hücrelerin de yapısında mezenkimal kök hücreler içerdiği ve mezenkimal kök hücreler kadar kondrojenetik özelliğe sahip olduğu saptanmıştır.⁽²⁴⁾ Ayrıca hem proliferasyon yeteneği hem de kondrojenetik özelliği en fazla olan dokunun sinovyal doku kaynaklı mezenkimal hücreler olduğu bildirilmiştir. Bu gerçeğin anlaşılmasından sonra sinovyal dokunun kıkırdak lezyonlarının tedavisindeki klinik önemi giderek artmıştır.⁽⁷⁾ Gerek iyileşme potansiyelinin her zaman aynı standartta olmaması, gerekse oluşan fibröz kıkırdakların direncinin, hyalin kıkırdakla oranla daha düşük olması nedeniyle, kıkırdak dokusunun tamiri konusunda yöntem arayışı halen devam etmektedir.

Kıkırdak rejenerasyonu için mikrokirik yönteminin yanı sıra osteoartiküler otograft transferi, mozaikplasti ve otolog kondrosit implantasyonu gibi başarıyla uygulanan yöntemler bulunsada her bir yöntemin sahip olduğu kendine ait kısıtlılıklar nedeniyle altın standart bir teknik henüz bildirilmemiştir. Her ne kadar uygulanmakta olan bu yöntemlerin birçoğu eklem fonksiyonunu geliştirse de eklem kıkırdaklarının doğal yapısını ve kompozisyonunu sağlamakta yetersiz görünmektedir. Bu yüzden çalışmalar daha çok gen tedavisi, mezenşimal kök hücre ve doku mühendisliği çalışmalarına odaklanmış durumdadır.⁽²³⁾

SONUÇ

Osteoartrit, genetik faktörler, lokal inflamasyon, eklem hareketsizliği, mekanik güçler ve biyokimyasal mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkan, eklem kıkırdığında yumuşama ve harabiyet ile karakterize olan, en sık görülen kronik romatizmal hastalıktır. 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. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın OA gelişimi için risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur. OA etiolojisiinde 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.⁽²⁵⁾ Osteoartritte yapılan tüm tedaviler olayın geliştiği hücrel ve moleküler düzeydeki değişikliklerin hepsini eski haline getirememektedir. 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. Tıbbın tüm alanlarındaki gelişmelere paralel olarak osteoartrit tedavisi gelecekte biyoloji destekli cerrahi yöntemler, belki de kromozom cerrahisi ile çözümlenecektir.

KAYNAKLAR

1. Doral MN, Dönmez G, Atay OA, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, Aydoğ ST. Dejeneratif eklem hastalıkları. *TOTBİD Dergisi* 2007;6:56-65.
2. Yılmaz E, Yılmaz S, Karakurt L, Serin E. Osteoartritte nitrik oksit ve malondialdehid düzeyleri. *Artroplasti Artroskopik Cerrahi/ Journal of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery*, 2004;15(1):7-11.
3. 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
4. Sakurai H, Kohsaka H, Liu MF, Higashiyama H, Hirata Y, Kanno K, Saito I, Miyasaka N. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. *J Clin Invest* 1995;96:2357-63.
5. Mazetti I, Grigolo B, Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Roseti L, Meliconi R, Facchini A. Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Sci* 2001;101:593-9.
6. Sugimoto K, Takakura Y, Tohno Y, Kumai T, Kawate K, Kadono K. Cartilage thickness of the talar dome. *Arthroscopy* 2005;21(4):401-4.
7. Bilge O, Doral MN, Atesok K, Atay OA, Donmez G, Turhan E, Uzumcugil A, Leblebicioğlu G, Kaya D, Bilgili H, Sargon M. The effects of the synovium on chondrocyte growth: an experimental study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(7):1214-23.
8. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427 Suppl):S16-21.
9. Felson DT, Radinb EL. What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol* 1994;21:181-3.
10. 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 Cartilage* 2005;13(9):769-81.
11. Sowers M. Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(5):447-51.
12. Loughlin J. Familial inheritance of osteoarthritis: documented family subsets. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427 Suppl):S22-5.
13. Uğraş AA, Öneş K, Çetinus E. Osteoartritin cerrahi dışı tedavi seçenekleri. *TOTBİD Dergisi* 2010;9(4):195-202.
14. Doral MN, Turhan E, Dönmez G, Atay OA, Kaya D. Diz artroskopisi: artroskopik patellar instabilite cerrahisi. *Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2009;2(3):80-7.
15. Panni AS, Tartarone M, Patricola AA, Santaiti D. Patellofemoral problems. In: Volpi P, ed. *Football traumatology - current concepts: from prevention to treatment*. 1st ed. Springer Milan; 2006. p.263-74.
16. Kaya D, Yüksel İ, Çitaker S, Huri G, Güney H, Bilge O, Dönmez G, Atay OA, Doral MN. Patellofemoral ağrı sendromunda eksentrik koordinasyon, işlevsel dayanıklılık ve kas kuvvetinin değerlendirilmesi. *Fizyoter Rehabil* 2010;21(3):108-16.
17. Kalpakçioğlu AB, Çakmak B, Bahadır C. Diz osteoartritte ultrason ve kısa dalga diatermi tedavilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2006;52:168-73.
18. Burcu Ö, Kalpakçioğlu AB, Bahadır C. Diz osteoartriti tedavisinde intraartiküler hyaluronik asit ve kısa dalga diaterminin karşılaştırılması. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2007;47:222-30.
19. Radin EL, Paul IL, Swann DA, Schottstaedt ES. Lubrications of synovial membrane. *Ann Rheum Dis* 1971;30(3):322-5.
20. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20(Suppl 39):2-9.
21. Heybeli N, Doral MN, Atay OA, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A. Diz osteoartriti tedavisinde artroskopik debridman sonrası eklemiçi sodyum hiyalüronat enjeksiyonu: prospektif, randomize, kontrollü çalışma. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42(4):221-7.
22. Bilgili H, Atay OA, Captug O, Korkusuz P, Doral MN. Treatment of osteoarthritis with sodium hyaluronate: an experimental study on rabbits. *Medycyna Wet* 2008;64:175-8.
23. Doral MN, Atay OA, Bilge O, Dönmez G, Üzümcügil A, Olgun D, Ayvaz M, Kaya D. Kıkırdak tamirinde güncel cerrahi yaklaşımlar. *Turkish Journal of Geriatrics* 2011;14(Suppl 1):95-100.
24. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1928-42.
25. Evans CH. Gene therapy: what have we accomplished and where do we go from here? *J Rheumatol Suppl* 2005;72:17-20.

SORULAR

1. TGF- β nötralizasyonu inflamatuvar onarım yanıtında hangi basamağı etkiler?
 - a. Lökosit ekstravazasyonu
 - b. Vasküler geçirgenlik artışı
 - c. Kollajen üretimi
 - d. Lenfositlerin kemotaksisi
 - e. Epitelyumyal hücrelerin göçü

Kaynak: Talley-Ronsholdt DJ, Lajiness E, Nagodawithana K. Transforming growth factor-beta inhibition of mineralization by neonatal rat osteoblasts in monolayer and collagen gel culture. In Vitro Cell Dev Biol Anim 1995;31(4):274–82.

2. Aşağıdakilerden hangisi osteoartrit için kesin risk faktörlerinden biri değildir?
 - a. Hipermobilité
 - b. Varus dizi
 - c. Spor aktiviteleri
 - d. Sigara
 - e. Genetik

Kaynak: Gullaborn L, Lippiello L, Karpman R. Smoking and osteoarthritis: differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. Osteoarthritis and Cartilage 2005;13(10):942–3.

3. Aşağıdaki hormonlardan hangisi kıkırdakta glikozaminoglikan sentezini geciktirir?
 - a. Somatotropin
 - b. Tiroksin
 - c. Testesteron
 - d. Östradiol
 - e. Hiçbiri

Kaynak: Jenei-Lanzl Z, Straub RH, Dienstknecht T, Huber M, Hager M, Grässel S, Kujat R, Angele MK, Nerlich M, Angele P. Estradiol inhibits chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells via non-classical signalling. Arthritis Rheum 2010;62(4):1088–96.

4. Aşağıdakilerden hangisi osteoartritin en önemli risk faktörüdür?
 - a. Genetik
 - b. Kadın cinsiyet
 - c. Yaş
 - d. Obezite
 - e. Osteoporoz

Kaynak: Beaty JH. Orthopaedic Knowledge Update 6; 1998. p.206.

5. Aşağıdakilerden hangisi osteoartritin en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür?
 - a. Osteoporoz
 - b. Sedanter yaşam
 - c. Obezite
 - d. Varus dizi
 - e. Sigara kullanımı

Kaynak: Sowers M. Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. Curr Opin Rheumatol 2001;13(5):447–51.

6. Osteoartrit patogeneğinde rol oynayan en önemli sitokin aşağıdakilerden hangisidir?

- a. Nitrik oksit
- b. IL-6
- c. TGF- β
- d. TNF- α
- e. IL-1

Kaynak: Blom AB, van der Kraan PM, van den Berg WB, Cytokine targeting in osteoarthritis. *Curr Drug Targets* 2007;8(2):283–92.

7. Aşağıdakilerden hangisi osteoartrit patolojisinde gözlenmez?

- a. Eklem kıkırdığında fibrilasyon ve ülserasyon
- b. Eklem kapsülü ve sinovya da kalınlaşma
- c. Pannus dokusu
- d. Sinovyal hipertrofi
- e. Kemik in yeniden şekillenmesi

Kaynak: Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6(4):376–378.

8. Eklem kıkırdığı/Hyalin yapısında hangisi daha fazla bulunur?

- a. Tip I kollajen
- b. Tip II kollajen
- c. Tip VI kollajen
- d. Tip IX kollajen
- e. Tip XI kollajen

Kaynak: Beaty JH. *Orthopaedic Knowledge Update* 6; 1998. p.205.

9. Kıkırdak yapısında aşağıdakilerden hangisi bulunmaz?

- a. Keratan sülfat
- b. Elastin
- c. Kondronektin
- d. Damar yapısı
- e. Hyaluronik asit

Kaynak: Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji, Lange Medical Book*, 1998. Çev. Editörü: Aytekin Y. Barış Kitabevi. p.124.

10. Aşağıdaki bilgilendirmelerden hangisi yanlıştır?

- a. Hyalin kıkırdak hücreleri glukozu genellikle anaerobik glikolizle metabolize edip son ürün olarak laktik asit meydana getirirler.
- b. Fibröz kıkırdak, vücudun büyük zorlanmalarla karşı karşıya kaldığı yerler ile ağırlık taşıyan bölgelerinde yoğun bir ağ şeklinde örülmüş tip I kollajen lifleri ihtiva eden bir matriksle özellik kazanır.
- c. Kıkırdak in lenfatik damarları ve sinirleri yoktur.
- d. Epifiz plağında yoğunlukla elastik kıkırdak bulunur.
- e. Kondronektin kondrositlerin matriks kollajenine yapışmasını sağlar.

Kaynak: Cohen I, Melamed E, Robinson D, Nevo Z. Repair of articular cartilage lesions in aged chickens by allogenic transplantation of fresh embryonic epiphyse s. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127(9):763–8.

YANITLAR

1. c, 2. d, 3. d, 4. c, 5. c, 6. e, 7. c, 8. b, 9. d, 10. d