



Eklem fizyolojisi ve eklem hastalıklarının patofizyolojik temelleri

Joint physiology and the pathophysiological basis of joint diseases

Yunus İmren, Ali Yüce

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Başta osteoartrit olmak üzere eklem hastalıkları, modern dünyada yaşlı nüfusun fazla olduğu toplumlarda en önde gelen sosyal ve ekonomik sorunlardan biridir. Günümüzde 'doğum patlaması' kuşağının sağlıklı yaşam kalitesini ve döngüsünü olumsuz etkileyen bu global epidemide, eklem koruyucu yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Özünde rejenerasyon kabiliyetinin kısıtlı olduğu eklem hastalıklarında tedavi yaklaşımlarını daha iyi kavrayabilmek ve etkin koruyucu stratejileri geliştirebilmek için eklem fizyolojisi ve eklem hastalıklarındaki patofizyolojik temellerin üzerinde durulması hayati öneme sahiptir.

Anahtar sözcükler: eklem fizyolojisi; eklem hastalıkları; kırıkdağ; sinovya

Joint diseases, especially osteoarthritis is among the leading social and economic burdens in increased elderly population of the modern world. Today, this global epidemic which adversely affects quality of life and health span of 'baby boomer' generation, necessitates the development of joint preservation methods. It is crucial to focus on joint physiology and the pathophysiological basis of joint diseases in order to have a better understanding for the treatment approaches as well as improve effective preservation strategies for those with limited inherent regeneration capacity.

Key words: joint physiology; joint diseases; cartilage; synovium

Eklemler, gerektiğinde stabilite ve/veya hareket sağlamak amacıyla komşu kemikler veya kemik ile kırıkdağ arasındaki birleşim ünitesidir.^[1] Sinovyal eklem vücutta en sık görülen eklem tipi olup, en az sürünme ve en çok hareket serbestliğiyle karakterize geniş bir hareket yelpazesi sağlar.^[1] Bununla birlikte, iskelet sistemine uygulanan kuvvetlerin verimli ve etkili şekilde kemik dokusuna iletilmesinde etkin rol oynar.^[2,3]

Eklemler sinovya, subkondral kemik, eklem kırıkdağ, eklem sıvısı, kapsül ve bağlardan oluşan fonksiyonel yapılardır.^[1,2,4] Bu yapılar arasındaki dengeleşim (homeostasis) ve iletişim büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla gerçekleştirilir.^[5] Yapılar içi ve arasındaki yapım-yıkım dengesi eklem homeostazını sağlarken, bu dengenin bozulması eklem hastalıklarıyla sonuçlanır.^[3,6,7] Modern tıpla eklem yapısındaki en küçük düzensizlikleri tespit etmek ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek mümkün olmuştur.^[1] Eklem hastalıklarını ve tedavi yaklaşımlarını kavrayabilmek için öncelikle

normal eklem fizyolojisini anlamak ve patofizyolojik değişikliklerin farkında olmak önem taşır.^[1,2]

SİNOVYAL MEMBRAN

Sinovya, eklem içi yapılarla eklem bitişik kas-iskelet gibi dokular arasındaki sınırı oluşturan membran şeklindeki yapıdır.^[1,8] Vaskülarize yapısı ile eklemi kayganlaştırıcı sinovyal sıvının yapımını ve eklem kırıkdağının beslenmesini sağlarken, sinovyal sıvıdaki pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin sağlanmasından sorumludur.

Sinovya, A tipi ve B tipi olarak adlandırılan iki tip hücreden meydana gelmiştir.^[9] Tip A sinoviyositler fagositoz özelliğine sahip makrofajlardır.^[1] Bu hücrelerin immün aktivasyonu; reseptörler, immün kompleksler, pro-enflamatuvar sitokinler veya hyaluronan fragmanları ve hasarlı bağ ürünleri yoluyla meydana gelebilir.^[1] Tip A sinoviyositler apoptotik hücre artıklarını ve bakterileri fagosite etmekten sorumludurlar.^[8]

İletişim / Contact: Doç. Dr. Yunus İmren • E-posta / E-mail: yunusimren@gmail.com

ORCID ID: Yunus İmren, 0000-0002-8056-6156 • Ali Yüce, 0000-0003-3751-6644

Geliş / Received: 15 Nisan 2022 • **Revizyon / Revised:** 19 Temmuz 2022 • **Kabul / Accepted:** 30 Temmuz 2022

Ayrıca bu makrofajlar, sinovyal sıvıdaki pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokin seviyeleri arasında ince bir dengeyi korumasından sorumludur.^[8]

Tip B sinoviyositler fibroblast benzeri hücreler olup; sinovyal sıvının temel maddelerini salgılar.^[1,8] Bu hücrelerin eklem sağlığının korunmasındaki birincil işlevi, sinovyal doku hücre dışı matriksinin ve sinovyal sıvının bileşimini kontrol etmektir. Tip B hücreler, sinovyal sıvının ana kayganlaştırıcısı olan proteoglikan lubrisini ve sinovyal doku hücre dışı matriksinin temel bileşenleri olan hyaluronik asit ve heparan sülfata bağlı proteoglikanları salgılar. Ek olarak, bu hücreler in vitro ve eks vivo olarak kondrositlere farklılaşma potansiyeline sahiptir ve bu nedenle kıkırdak dejeneratif hastalıklarında doku rejenerasyonu amaçları için mükemmel bir hücre kaynağı olarak kabul edilmektedirler.^[1,8]

SİNOVYAL SIVI

Sinovyal membran tarafından salgılanan bu sıvı, plazmanın protein açısından zengin bir ultrafiltratıdır.^[10] Sinovyal sıvı albümin konsantrasyonu, plazmadakinin yaklaşık %45'i kadardır ve diğer küçük moleküllerin ve elektrolitlerin konsantrasyonu, plazmadakine neredeyse eş değerdir.^[1] Hyalüronik asit ve lubrisin konsantrasyonları ise plazmadan oldukça yüksektir.^[10] Sinovyal sıvının görevi eklem lubrikasyonunu sağlamaktır.^[10] Ancak sinovyal sıvı aynı zamanda besin ve oksijenin kıkırdağa taşınması için de önemlidir.^[11]

SUBKONDRAL KEMİK

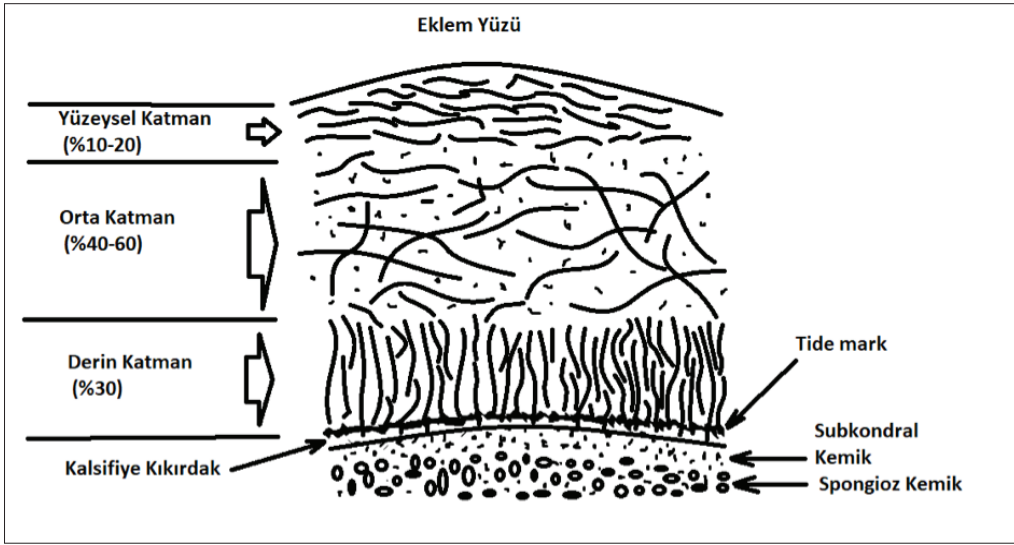
Eklem kıkırdağına çok yakın olan kemik dokusu, subkondral bölge adı verilen ince bir yoğun kortikal kemik tabakasından oluşur.^[7] Genel olarak, kalsifiye bölgeyle yumuşak kıkırdaktan, sert subkondral kemiğe geçişi işaret eder. Kalsifiye olmayan kıkırdağı kemiğe tutturmak için önemlidir. Subkondral kemik, fibrillerin kalsifiye bölgeden kemiğe uzanmaması dışında kalsifiye kıkırdak ile iç içedir. Kıkırdağın hemen altında kortikal kemik düşük gözeneklilik ve vaskülarite gösterirken, subkondral trabeküler kemik rastgele yönlendirilmiş trabeküller ve yüksek vaskülarite içerir.^[12] Bu nedenle de subkondral kemiğe uzanan tam kat kıkırdak yaralanmaları, teorik olarak daha yüksek iyileşme potansiyeline sahiptir.^[3] Eklem kıkırdağı, kalsifiye kıkırdak ve subkondral kemik arasında karmaşık ama aynı zamanda yakın bir ilişki vardır. Kemik ve kıkırdağın yapısı ve biyokompozisyonu, optimum ağırlık taşıyan yüzey sağlamak için uygundur. Bu yapılardan herhangi birinin bileşimindeki basit bir değişiklik, diğeri üzerinde olumsuz etkiye neden olabilir.^[13]

EKLEM KIKIRDAĞI

Eklem kıkırdağı, eklem uygulanan yükleri emen, bu yükleri bitişindeki kemiğe aktaran, eklem lubrikasyonuna (kayganlığına) katkı sağlayan ve sürtünmeyi azaltarak ağrısız harekete izin veren bir tabaka olarak işlev görür.^[3,14] Normal eklem kıkırdağı, kıkırdaktaki tek hücre tipi olan kondrositlerden ve kondrositler tarafından üretilerek devamlılığı sürdürülen ekstrasellüler matriksten (ESM) oluşur.^[12] Eklem kıkırdağı, büyük miktarda ESM ve az sayıda kondrositten oluşan basit bir avasküler yapıya sahiptir.^[15]

Kıkırdak ESM'si ve ilişkili proteinleri, kondrositler tarafından yüksek düzeyde düzenli bir çerçeve hâlinde sentezlenir, birleştirilir ve düzenlenir.^[16] Fizyolojik koşullarda eklem kıkırdağındaki matriks moleküllerinin yıkım ve yapımı arasında bir denge mevcuttur.^[16] Bu dengeyi sağlanmasında otokrin ve parakrin yollarda çeşitli mediyatörler rol oynar. Kıkırdak metabolizmasına dâhil olduğu bilinen en alakalı büyüme faktörleri ve sitokinler, kondrositlerin kendileri tarafından üretilir. ESM'nin sentezi ve birikimi, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi lokal olarak üretilen büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. ESM'nin yıkımı, eklem kıkırdak hücresinin, ana agonistleri interlökin-1 alfa (IL-1 α) ve beta (IL-1 β) olan katabolik sitokinlere tepkisine bağlıdır. IL-1'in eklem kıkırdağının bozulmasını indüklemeye yeteneğinin yanı sıra, kondrosit tarafından oluşturulan agrekan ve kollajenin sentezini baskıladığı gösterilmiştir. ESM bileşiklerinin üretimindeki bu azalmaya kısmen IL-1 ile indüklenen nitrik oksit (NO) üretimi de aracılık eder.^[6] Fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), kemik morfojenik proteinler (BMP) kıkırdak metabolizması üzerine etkili diğer faktörlerdir. Kondrositler ayrıca çeşitli proteinazlar (metalloproteinazlar -kollajenaz, jelatinaz, sitromelisin- ve katepsinler -katepsin B ve D) salgılayarak kıkırdak yıkımını meydana getirirler.^[17]

Hücre dışı kıkırdak matriksinin yapısı, dinamik kuvvetlere dayanacak şekilde tasarlanmıştır. Ana yapısal bileşenler yoğun dizilmiş (paketlenmiş), negatif yüklü kümelenmiş proteoglikanlar (agrekan), su (~%80) ve bir kollajen fibril ağıdır.^[14] Eklem kıkırdağının %90-95'i Tip II kollajen olup; düşük miktarlarda diğer kollajen tiplerini de (Tip V, VI, IX, X, XI, XII ve XIV) içermektedir.^[3] Eklem kıkırdağında kollajen fibrillerin ve hücrelerin dizilimine göre dört farklı bölge bulunmaktadır (Şekil 1). Kıkırdakta, en üst yüzeyel bölge, eklem yüzeyine paralel hizalanan kollajen fibrilleri olan skuamöz kondrositlerle karakterizedir. Orta bölgede, yuvarlak kondrositlerin yanı sıra kol-



Şekil 1. Eklem kıkırdağının katmanları.

lajen fibrilleri yüzeye göre daha az organize. Derin bölgede, kondrositlerin ve fibrillerin dikey sütunları, eklem yüzüne dik olarak düzenlenmiştir. En yüksek proteoglikan konsantrasyonu derin bölgede bulunur. Kollajen fibrilleri derin bölgeden geçiş zonundan geçerek kalsifiye kıkırdağa uzar. Mekanik olarak bu bölge, kuvvetleri dikey olarak yönlendirilmiş kollajen fibriller aracılığıyla aktarır. Bu bölgedeki hipertrofik kondrositler daha büyük ve daha dağınıktır. Genel olarak, kalsifiye bölge yumuşak kıkırdaktan sert subkondral kemiğe geçişi işaret eder ve kalsifiye olmayan kıkırdağı kemiğe tutturmak için önemlidir.^[12]

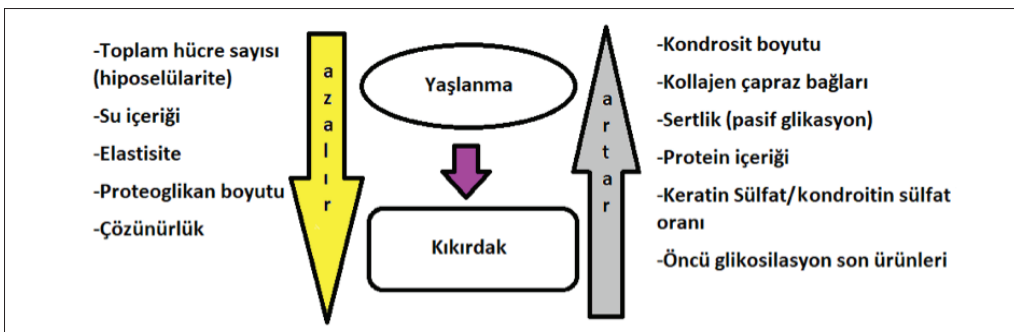
Yaşlanma ve Eklem Kıkırdağı

Yaşlanmada etkiler daha çok sinovyal eklemlerde gözlenmekle birlikte yaşlanma süreci tüm eklemlerde birçok değişikliğe neden olur. Aşınma ve yırtılmaya meyilli eklem kıkırdağında erken yaşlarda yeni bir esnek matriks oluşturulabilirken, yaşlanma süreciyle değiştirme ve iyileşme hızı etkilenir ve oluşan matriks daha sert

ve daha fazla yaralanmaya eğilimlidir. Ayrıca, yaşlanma sinovyal sıvı üretimi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.^[1] Bununla birlikte; kondrosit dejenerasyonu, kıkırdak kan akışındaki ve buna ikincil kondrosit aktivitesindeki ve kıkırdak yapısında görülen spesifik değişikliklerden de sorumludur. Yaşlanma sürecine bağlı olarak eklem kıkırdağı seviyesinde meydana gelen ve kıkırdağın tahribatına yol açan ana değişiklikler Şekil 2’de gösterilmiştir.^[18]

EKLEM HASTALIKLARININ PATOFİZYOLOJİSİ

Vücuttaki herhangi bir dokuda olduğu gibi, sinovyum da sıklıkla inflamasyona maruz kalır. Klinik olarak sinovit olarak tanımlanan sinovyal enflamasyon, fiziksel travma, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, eklem yüzünde aşınma ve dolaşımdaki oto-antikörlerin varlığından kaynaklanabilir. Çoğu durumda sinovyal hücreler enflamasyonu sınırlayabilirken, belirli vakalarda bunu yapmaması, ömür boyu sürebilen kronik enflamatuvar eklem patolojisinin gelişmesine neden olur. Sonlandırılabilir bir enflamasyondan kalıcı bir sinovite geçişin, yerleşik sinovyal



Şekil 2. Yaşlanmanın eklem kıkırdağı üzerine etkileri.

hücrelerde meydana gelen şiddetli davranış değişikliklerinin sonucu olduğu düşünülmektedir.^[8] Bu değişiklikler, romatoid artrit, psöriatik artrit, juvenil idiyopatik artrit ve osteoartrit dâhil olmak üzere birçok inflamatuvar eklem hastalığını özetler.^[8]

Osteoartrit

Osteoartrit, eklem kondrositlerinden salınan zararlı proteinazların neden olduğu eklem kıkırdağının bozulması ile karakterize, kıkırdağın birincil hastalığıdır.^[15] Kronik dejeneratif süreç; sinovya, subkondral kemik, menisküs, bağlar ve peri-artiküler kasları da etkilemektedir.^[12] Osteoartrit eklemde görülen değişiklikler arasında pro-enflamatuvar sitokinler IL-1 β ve TNF'nin üretimi yer alır; bunlar da sırasıyla diğer sitokinlerin (IL-6 ve IL-8) ve kemokinlerin (monosit kemotaktik protein 1 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) ekspresyonunu indükler. Kıkırdak ve proteoglikanların parçalanmasından sorumlu olan katabolik enzimler (matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve agrekanazlar), sonuçta gerilme mukavemeti kaybına yol açar.^[9] Bu da osteoartritin, enflamatuvar bir hastalık olabileceğini tartışmalı hâle getirmektedir. Runt (Runt alanı) ile ilgili transkripsiyon faktörü 1 (RUNX1), çekirdek bağlayıcı faktör (CBF) ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür. Hematopoezin ana düzenleyicisi olarak kabul edilir ve omurgalılarda kesin hematopoez için gerekli olduğu için tümör basıkılayıcı olarak kabul edilir. Ayrıca, Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2) ve cinsiyet belirleyen bölge Y-box (SoxC) aile üyelerinin grup C'si dâhil olmak üzere birçok transkripsiyon faktörünün, osteoartritte kıkırdak matrikslerinin parçalayıcı enzimlerinin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir.^[19]

Romatoid Artrit

Romatoid artrit, anormal immünolojik reaksiyonların neden olduğu ve sinovyal membran hücrelerinin hiperplazisi, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve anjiyogenezin eşlik ettiği kronik proliferatif sinovit ile karakterizedir. Sinovit, romatoid artritte eklem kıkırdağının ve kemiğin yıkımında anahtar rol oynar.^[15] Romatoid artritte, fibroblast benzeri sinoviyositler (FBS, tip B sinoviyositler) eklem koruyucu hücrelerden, eklem yok edici hücrelere dönüşür. Bu patolojik dönüşüm enflamasyon tarafından tetiklenir. Dönüştürülmüş sinoviyositler, apoptozdan kaçtıkları, hızla çoğaldıkları ve lokal vasküler ağrı artıran büyüme faktörleri ve pro-anjiyogenik faktörler ürettikleri için sıklıkla kanser hücreleriyle karşılaştırılır. Ayrıca, FBS oldukça fazla göç yeteneğine sahiptir ve eklem kıkırdağına bağlandıktan sonra kıkırdak matriksini parçalayan

enzimler üretirler. Kıkırdak aşındığında ise, altındaki kemiği istila ederek osteoklast aracılığıyla kemik rezorpsiyonunu aktive ederler. Bu sinoviyositler; çok sayıda bağışıklık hücrelerini sinoviyuma çeken, hücre dışı matriksi parçalayan enzimleri salgılamak ve aktive etmek için kondrositleri indükleyen kemokinler ve sitokinler üretirler.^[8]

Kristal Artropatiler

Monosodyum ürat kristallerinin sebep olduğu gut, kalsiyum pirofosfat dihidrat (KPD) kristallerinin neden olduğu psödogut ve diğer kristal depo hastalıkları (kalsiyum fosfatlar, kalsiyum okzalat) ilk akla gelen kristal artropatilerdir. Eklem boşluğunda biriken bu kristaller, nötrofiller tarafından fagositoza uğrar ve nötrofillerden süperoksit salınımı artar. Hızla parçalanan nötrofillerden lizozomal enzimler ve kristaller serbestleşir. Sinovyal sıvıda pH'nın değişmesi ile ürik asit çözünürlüğü azalır ve çökme hızı artar. Ayrıca, lökositlerden kemotaktik proteinlerin ortaya çıkması ile kallikrein ve kompleman sistemleri de aktive olur. Diğer taraftan; sinoviyositlerden araşidonik asit metabolitleri, lizozomal proteazlar, IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi sitokin ve mediatörlerin yapım ve salınımı artar. IL-1, TNF- α ve kemotaktik faktörlerle nötrofil kemotaksisi gelişir, kristallerle temas sonucu nötrofillerin tekrar aktive olmasıyla enflamasyonun devamlılığı sağlanır. Bu kronik enflamasyon da kalıcı kıkırdak hasarı ve eklem dejenerasyonu ile sonuçlanır.^[20,21]

SONUÇ

Temel fonksiyonları hareket ve stabilite olan sinovyal eklemleri oluşturan yapılar arasında, kimyasal medyatörlerle organize edilen bir yapım yıkım dengesi mevcuttur. Bu dengenin lokal veya sistemik kaynaklı, multifaktöriyel nedenli yıkım tarafına kayması eklem hastalıkları ile sonuçlanır. Henüz çok bilinmeyenli bu dengeli aydınlatma çabaları, eklem hastalıklarının mekanizmalarını kavramaya ve tedavi yaklaşımlarını geliştirmeye yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bhat A, Janarthanan M. Human Joint Anatomy and Physiology. S. Sawhney, A. Aggarwal (eds.), Pediatric Rheumatology. Singapore: Springer Science and Business Media; 2017. [Crossref](#)
2. Campbell AL, Hamula MJ, Mandelbaum BR. Joint Function and Dysfunction. Gobbi A, Lane JG, Longo UG, Dallo I. (eds.), Joint Function Preservation. Switzerland: Springer Nature; 2022. [Crossref](#)
3. Tatari H. Eklem kıkırdağının yapısı, fizyolojisi ve biyomekaniği: Yaralanma ve onarım. Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41(Suppl 2):1-5.

4. Blom AB, van den Berg WB. The Synovium and Its Role in Osteoarthritis. Felix Bronner and Mary C. Farach-Carson (Eds.), Bone and Osteoarthritis, London; Springer; 2007.
5. Fusco M, Skaper SD, Coaccioli S, Varrassi G, Paladini A. Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation. Pain Pract 2017;17(4):522-32. [Crossref](#)
6. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. Rheumatology (Oxford). 2006;45(2):129-38. [Crossref](#)
7. Schaller K, Henriksen P, Hoegh-Andersen BC, Søndergaard EU, Sumer LB, Tanko P. et al. In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: How biomarkers can assist? Assay Drug Dev Technol 2005;553-80. [Crossref](#)
8. Bhattaram P, Chandrasekharan U. The joint synovium: A critical determinant of articular cartilage fate in inflammatory joint diseases. Semin Cell Dev Biol 2017;62:86-93. [Crossref](#)
9. Donahue HJ, Qu RW, Genetos DC. Joint diseases: From connexins to gap junctions. Nat Rev Rheumatol 2017;14(1):42-51. [Crossref](#)
10. Liu Y, Wu J, Zhu Y, Han J. Therapeutic application of mesenchymal stem cells in bone and joint diseases. Clin Exp Med 2014;14(1):13-24. [Crossref](#)
11. Blom AB, van den Berg WB. The Synovium and Its Role in Osteoarthritis. Felix Bronner and Mary C. Farach-Carson (Eds.). Bone and Osteoarthritis, London: Springer; 2007.
12. Alexander PG, Gottardi R, Lin H, Lozito TP, Tuan RS. Three-dimensional osteogenic and chondrogenic systems to model osteochondral physiology and degenerative joint diseases. Exp Biol Med (Maywood) 2014;239(9):1080-95. [Crossref](#)
13. Mrosek EH, Lahm A, Erggelet C, Uhl M, Kurz H, Eissner B, et al. Subchondral bone trauma causes cartilage matrix degeneration: an immunohistochemical analysis in a canine model. Osteoarthritis Cartilage 2006;14(2):171-8. [Crossref](#)
14. Chai DH, Stevens AL, Grodzinsky AJ. Biomechanical aspects: Joint Injury and Osteoarthritis. Felix Bronner and Mary C. Farach-Carson (Eds.), Bone and Osteoarthritis, London: Springer, 2007.
15. Takaishi H, Kimura T, Dalal S, Okada Y, D'Armiento J. Joint diseases and matrix metalloproteinases: a role for MMP-13. Curr Pharm Biotechnol 2008;9(1):47-54. [Crossref](#)
16. Georg Duda N, Eniwumide JO, Sittinger M. Constraints to Articular Cartilage Regeneration. G. Steinhoff (ed.), Regenerative Medicine: From Protocol to Patient Dordrecht: Springer Science+Business Media 2013.
17. Ofloğlu D. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal YG. (eds.) Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara: Güneş tıp kitabevleri; 2016. p.2067-2084.
18. Rezuş E, Cardoneanu A, Burlui A, Luca A, Codreanu C, Tamba BI, et al. The Link Between Inflammation and Degenerative Joint Diseases. Int J Mol Sci 2019;20(3):614. [Crossref](#)
19. Nishimura R, Hata K, Takahata Y, Murakami T, Nakamura E, Ohkawa M, et al. Role of signal transduction pathways and transcription factors in cartilage and joint diseases. Int J Mol Sci 2020;21(4):1340. [Crossref](#)
20. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JW. Crystal arthropathies and septic arthritis. In: Bijlsma JWJ. (ed.) Eular Compendium on Rheumatic Diseases. London; BMJ Publishing, 2009. p.132-148.
21. McCarthy G. Calcium pyrophosphate dihydrate, hydroxyapatite, and miscellaneous crystals. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. (eds), Primer on Rheumatic Diseases. New York: Springer Science, 2008. p.263-270. [Crossref](#)