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 kütlesinin %90'ını agregan molekülleri oluşturur. Agreganlar hiyaluronik asit ve bağlantı proteinleri ile bağlanarak makromolekül agregatlarını oluştururlar. Bunlar proteoglikanları matriks içinde tutmaya ve dokunun deformasyonu sırasında yer değiştirmelerini önlemeye yarar.

Osteoartritte, başlangıçta kıkırdakta meydana gelen değişiklikler proteoglikan ve tip II kollajenin yıkımıdır. Kıkırdak dejenerasyonunda IL-l 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 inceldiği 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.[4]

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 yüzeyel tabakası diğer tabakalardan daha serttir. Çünkü kollajen fibrilleri yüksek oranlarda bulunur. Gerilme sonrası sertlik, fibrilasyonun kısmen uzaması ile azaltılır. Normal ve hafif fibrile insan kıkırdağında gerilme modülasyonu, kollajen içeriği ve kollajenin proteoglikanlar içerisinde dağılımı ile ilişkidir. Makaslama güçlerine karşı koymada, özellikle yüzeyel 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 söz konusu olabilirken, subkondral alana uzanmayan yüzeyel defektlerde kendiliğinden iyileşme beklenmez.[5]

Kondral Lezyonlarda Tedavi:

Subkondral kemiğin delinerek yeni kıkırdak doku oluşumunun uyarılması, günümüzde hala en çok kullanılan yöntemdir.[6] 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.[7] 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, yüzeyel lezyonlara göre belirgin olarak daha iyi olması, kemik matriksinin bu iyileşmeyi uyaran bir takım faktörler içerdiğini düşündürmektedir.[8] 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 kıkırdağını örtmeyen , damardan zengin bir bağ dokudur. Ayrıca bol miktarda lenfatik damar ve sinir lifleri de içerir.[3] Vaskuler beslenmesi iyi olduğu için rejenerasyon kapasitesi yüksektir. Subsinovyal tabakadaki yoğun damar ağı sinovyal kaviteye kan elemenlarının 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

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 ekleminde bile 2-4 ml.yi geçmemektedir. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskositesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite HA içeriğine bağlıdır. HA'in sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık 2-4 mg/ml.dir. Total protein miktarı 1,8 g/dl olan sinovyal sıvıda elektrolit içeriği plazmaya benzer.[9]

Osteoartrit

Osteoartrit özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize noninflamatuvar, kronik, dejeneratif bir hastalıktır.[3,9,10] Dejeneratif artrit, osteoartroz veya hipertrofik artrit gibi adlar da verilen bu hastalıkta eklem kıkırdağının 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, hipermobilite sendromları)
- Travmatik sebepler (büyük eklem travması, eklemde kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler)
- İnflamatuar sebepler (inflamatuvar artropati, septik artrit) [11]

Generalize Osteoartrit:

Üç veya daha fazla eklem grubunun tutulmasını ifade eder. Elde parmağın dorsomedial ve dorsolateral yüzünde, distal interfalangial eklemin kıkırdak ve kemiğinde nodül tarzında büyüme ile karakterize olan distal falanksın fleksiyon ve lateral deviasyon deformitesi yapan osteoartritine 'Heberden nodülü' adı verilir. Aynı şekilde proksimal interfalangial eklemin 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.[12,13,14,15] 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.[10,13]

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, inflamatuar OA ve Heberden nodülleri daha sık görülmektedir.[13,16,17] 55 yaş altında kadın erkek oranı eşit iken 55 yaş üzerinde kadınlarda daha sık görülür.[18]

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

olduğu tahmin edilmektedir.[10,16]

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.[3,10,13]

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.[19,20]

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.[3,12]

7) Mesleki zorlanmalar: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA'nin daha sık olduğu gösterilmiştir.[10,12]

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.[11]

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.[10,23]

10) Fiziksel aktivite azlığı: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar.[10]

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) Hipermobilite: Generalize eklem laksitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi laksitenin arttığı hastalıklarda OA riskinini arttığı bildirilmektedir.[12]

13) Sigara: Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır.[24]

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

Patogenez:

Osteoartrit çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik bir proçestir.[10,12] 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 patogenezde katkısı olduğu düşünülmektedir.[14,26] OA sinovyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemin 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.[14] 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 progresif kıkırdak kaybına yol açar.

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

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.[10,14] Yapılan çalışmalarda OA'li olguların sinovyal sıvılarındaki NO ve malondialdehid düzeyleri, kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek olarak ölçülmüştür.[65] NO; moleküler oksijen, süperoksit anyonu (O2), sülfhidril ve tiol grupları ile hemoglobin demirine yüksek affinite gösteren iki atomlu serbest bir radikaldir.[27,28,29] 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, endotelyal hücreler, kondrositler ve osteoblastlardır.[28,30,31,32,33] Konsantrasyonuna ve hücresel kaynağına bağlı olarak NO hem proinflamatuvar hem de antienflamatuvar özellik gösterir.[27,28,31,34,35] NO oksijen varlığında nitrit ve nitrata, diğer reaktif oksijen radikallerinin varlığında ise önce peroksinitrite (ONOO-) sonra da hidroksil radikallerine (OH ve H2O2) dönüşür.[36,37] Peroksinitrit, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu başlatan sitotoksik bir radikaldir. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise malondialdehid (MDA) adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır.[38] Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri ile hücre dışı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır.[39]

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

Kıkırdak Metabolizmasında ve Osteoartritte Büyüme Faktörlerinin (BF) Rolü:

Peptid BF'leri büyümede, farklılaşmada ve metabolik aktivitelerde önemli role sahiptir. Kartilajda da primer olarak anabolik rol oynarlar. Kartilajı stimüle eden BF'lerinden ilk tanımlananlar, somatomedinlerdir. Somatamedin-C veya diğer adıyla insüline benzeyen büyüme faktörü-1'in (IGF-1) eklemdeki kondrositlerde mitotik aktiviteyi artırdığı saptanmıştır.[40] 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-ß), 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 eklemin biyomekanik yapısıdır. Eklemin 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 arttırılmasında yeterince etkin olabilirse klinik asemptomatik bir eklemde radyografik osteofitler görülebilir. Eklemlerin biyomekanik yapıları farklı olduğundan, ekleme 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 manipule edilirse OA gelişimi engellenebilmekte ya da süreç yavaşlatılabilmektedir.[41]

Osteoartritte Kromozomların Özellikleri:

Daha önce de belirtildiği 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 göstemektedir.[69,70,71] 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.[72]

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

menisküste vakum fenomeni ve meniskal kalsifikasyon görülebilir. Eklem yük altında iken çekilen grafiler açısal deformiteleri en iyi şekilde ortaya koyar. Varus deformitesi valgus deformitesinden daha sık görülür.[44,45,46]

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.[47]

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.[9]

Tedavi Yaklaşımları:

Diz OA tedavisinde 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.[10,42,48,49] Duyduğu ağrı ve fonksiyon kaybı hastayı çok çeşitli tedavi arayışlarına itmektedir, ancak ne yazık ki henüz insanlarda eklem kıkırdağındaki bozulmanın önüne geçebilen ve bilimsel olarak inandırıcılığı kanıtlanmış medikal ya da fiziksel bir yöntem bulunamamıştır.[50] Dolayısıyla tüm tedavi modaliteleri semptomatik ağrı giderilmesine ve fonksiyon kayıplarının olabildiğince korunmasına yöneliktir.

Semptomların azaltılmasında düzenli egzersizin de önemli bir yeri vardır. Kas zayıflığı ve buna bağlı ekleme binen yükün artışı hastaların şikayetlerinde artışa yol açar. Diz osteoartritinde kuadriseps zayıflaması çabuk görülür. Quadriceps dizin primer stabilizatörüdür. 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. 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.[61,66] 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 cihaların 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. İntraartikuler 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, kıkırdak, cilt ve umblikal kord ekstrasellüler matriksinde bulunur.[51,52] Osteoartrozda HA'in hem moleküler ebadı hem de konsantrasyonu azalmakta, buna bağlı olarak sinovyal sıvının viskoelastik özelliği kaybolmakta ve eklem kıkırdağında daha çok aşınma ve yıpranmalara yol açmaktadır.[53,67,68] Bunların dışında HA, invitro çalışmalarda, IL-1α'yı (PGE sentezini indükler), bradikinini, araşidonik 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 fragmenti) 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.[54] 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.[55,56] 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. Viskosuplemantasyon ile düşük viskoelastisiteli hiyaluronan, yüksek viskoelastisiteli suplemantasyon materyali ile takviye edilir. Bu, makrohomeostaz olarak adlandırılır.[56] Viskosuplemantasyon kollajen lif ağının normal yapısını restore eder, şok absorban ve bir bariyer görevi görerek koruma sağlar, böylece bu elastovisköz bariyerin altında rejenerasyon gerçekleşebilir. İntraartiküler sodyum HA enjeksiyonları veterinerlikte ve özellikle yarış atlarının daha yüksek performans göstermesi amacıyla 1960'lardan bugüne kadar kullanılmaktadır. İnsanda HA kullanımı ile ilgili ilk bilgileri 1974 yılında Peyron ve ark. Pathol. Biol.'da yayınlamıştır.[57] 1987 yılında Grecomoro'nun yaptığı çalışmada ise ilk kez plaseboya karşı denenmiş olup, plaseboya göre çok üstün olduğu bulunmuştur.[58] 1993 yılında ise Puhl HA'in sadece ağrıyı kesmekte değil, kıkırdak hücrelerinin de rejenerasyonu için yararlı olduğunu yayınlamıştır.[59] Listrat 1997 yılında tekrarlanan HA enjeksiyonlarının OA gelişimini yavaşlattığını bildirmiştir.[60]

Tüm bu girişimlerin etkinliğinin ne dereceye kadar kanıtlandığı henüz tartışma konusu olsa da, mekanik engel oluştuğu durumlarda; artroskopik eklem temizliği, menisektomiler, hastalıklı kıkırdakların temizlenmesi, subkondral kemiğe kadar ulaşılıp, vaskülariteyi artırmak için "mikrokırık" uygulaması, dış kapsüler 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.[10] 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.[10] Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın OA gelişimi için risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur.[12,13] 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.[12,13,16,17,62]

OA etiyolojisinde 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.[63] Osteoartritte yapılan tüm tedaviler olayın geliştiği hücresel ve moleküler düzeydeki değişiklerin hepsini eski haline getiremektedir.[64] 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 Arthoscopy 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 Arthoscopy Review 6:131, 1998

9. McCarty: Arthritis and allied conditions, Lea&Febiger,1985

10. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000

11. Sarıdoğan 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 obesty, 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: Osteoarthitis symptomps and sings 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, Dernis-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, Velioğlu A, Türkmen M, Haklar G,Yalçın AS. Oxygen radicals and nitric oxide levels in chondral or meniscal lesions or both. Clin Orthop 2002;403: 135-142.

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 cortilope agong and the pathogenesis of osteoanth niths. 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. Ardıçoğlu 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, Riihimaki 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 Intraartikuler 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 Osteoartritli 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 Arhritis Rheum. 2000;30(2):11-18

54. Radin EL: Lubrications of synovial membrane. Ann. Rheum. Dis. 33:318,1974

55. Simon LS. Viscosupplamentation 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 asteoarthritis. J Rheumatol 1993; 20 (Suppl 39): 2-9

57. Peyron JG: Preliminary clinical assessment of Na-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 Kı Basic data on arthritis: knee, hip, and sacroiliac joint, in adults aged 25-74 years: United Statesı 1971-1975. National Center for Health Statistics Series 11-Number 213. DHEW Publı. No. (PHS) 79-1661ı 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, Osteoartritde Nitrik Oksit ve Malondialdehid Düzeyleri, Artroplasti Artroskopik Cerrahi/Journal of Artroplasty & 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 Osteoartritinde Denge-Koordinasyon Egzersizlerinin, Intraartikuler Hyaluronik Asit Uygulamasının ve Fizik Tedavinin Ağrı, Fonksiyonel Kapasite, Proproseptif Bozukluk ve Yaşam Kalitesi Üzerine Kısa Dönemdeki Etkinliklerinin (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2005

68. Uluçay Ç, Diz Osteoartritinde Artroskopik Debridman ve Viskosuplemantasyonun Yeri (Uzmanlık Tezi) İstanbul - 2005

69. B Brandi 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. Luoghlin J, Familial Inheritance of Osteoarthritis, Clinical Orthopaedics and Related Research Number 4278, pp 822-825.