



Kıkırdak lezyonlarında kullanılan oral ilaçlar

Oral drugs used in cartilage lesions

Samet Bayram

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Koşuyolu Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Osteoartrit günümüz insanların yaşam kalitesini etkileyen önemli sağlık sorunlarından. Osteoartritin gelişmesinde ise kıkırdak yaralanmaları önemli bir yer tutmaktadır. Osteoartrit ve kıkırdak yaralanmaları için alternatif tedavi yöntemlerinden olan oral preparatlar, gün geçtikçe tedavi pratiğinde önemli yer tutmaktadırlar. Reçetesiz ilaçlar adı altında eczaneler, internet alışveriş ortamları, zincir marketlerde kendilerine yer ve ciddi miktarda alıcılar bulmaktadırlar. Bu ilaçların kıkırdak lezyonları ve osteoartritin seyrini değiştirici etkileri oldukları belirtilmesine rağmen çoğunlukla semptomatik etki göstermektedirler. Deney hayvanları üzerinde yapılan sınırlı sayıda ve denekle yapılan çalışmalarda kondral dejenerasyon üzerine kısıtlı etkiler gösterilmiştir. Bu grup ilaçların daha fazla prospektif randomize kontrollü ve moleküler çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Makalemizde ise piyasada bulunan ve üzerlerinde karşılaştırmalı çalışma yapılmış oral preparatların etkinliğini gösterebileceğimiz bir derleme çalışması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: glukozamin; kondroitin; diaserin; osteoartrit; hidrolize kollajen

Osteoarthritis is one of the important health problems affecting the quality of life of today's people. Cartilage injuries play an important role in the development of osteoarthritis. Oral preparations, one of the alternative treatment methods for osteoarthritis and cartilage injuries, have an important place in treatment practice day by day. Under the name of over-the-counter drugs, they find a place and serious buyers in pharmacies, internet shopping environments and chain markets. Although it is stated that these drugs have effects that change the course of cartilage lesions and osteoarthritis, they mostly show symptomatic effects. Limited effects on chondral degeneration have been shown in limited number and subject studies on experimental animals. This group of drugs should be supported by more prospective randomized controlled and molecular studies. In our article, it is aimed to review the effectiveness of oral preparations available in the market and on which comparative studies have been made.

Key words: glucosamine; chondroitin; diacerin; osteoarthritis; hydrolyzed collagen

Eklem kıkırdağı; diz, kalça, ayak bileği, omuz, dirsek, el bileği gibi eklemlerde pürüzsüz ve kaygan bir yüzey oluşturarak düşük sürtünmeyle eklem hareketlerinde devamlılık sağlar ayrıca eklem yüzeyinde şok absorpsiyonu ve subkondral kemik üzerinde basıncı azaltır. Akut veya tekrarlayan travmalar, subkondral kemikte gelişen vasküler patolojiler nedeniyle oluşan kondral beslenme problemleri, kıkırdak lezyonlarına neden olabilir. Bu lezyonlar ağrı, hareket kısıtlılığı, effüzyon, ilerleyici fonksiyon kaybıyla birlikte osteoartrite neden olabilir. Osteoartrit en yaygın eklem artritidir. Altmış beş yaş üstü popülasyonda %70-80 oranında görülürken günümüzde obezite, temas sporlarının ve kıkırdak lezyonlarına neden olabilecek travma ve fizik-

sel aktivitelerin artmasından dolayı daha erken yaşlarda da bu patolojiyle karşılaşabilmekteyiz.^[1,2]

Günümüzde kıkırdak lezyonları için fizyoterapi, aktivite modifikasyonu, ilaç tedavileri (sistemik ve intraartiküler) ve cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir. Bütün tedavilerin amacı lezyonların ilerlemesini durdurmak, mümkünse rejenerasyon ortamı oluşturmak ve osteoartrite gidişi engellemektir. İlaç tedavisi de her tedavi şekli gibi kendi içinde sınırlamaları bulunmaktadır. Yeni gelişen ve üzerinde çalışmalar devam eden oral kullanılan ilaçlar gün geçtikçe ortopedi ve travmatoloji pratiğimizde daha etkin olmaya başlamaktadır. Bugün Uluslararası Osteoartrit Araştırma Birliği (*Osteoarthritis Research Society International*,

İletişim / Contact: Uzm. Dr. Samet Bayram • **E-posta / E-mail:** dr.sametbayram@hotmail.com

ORCID iD: Samet Bayram, 0000-0003-2647-3386

Geliş / Received: 25 Ekim 2022 • **Revizyon / Revised:** 21 Aralık 2022, 16 Ocak 2023 • **Kabul / Accepted:** 16 Ocak 2023

OARSI) tarafından kabul edilen daha çok osteoartrit ilaçları olarak bilinen yavaş etkili ilaçlar adı altında iki grup tanımlanmıştır. Bunlardan daha çok semptomlar üzerine etkili olanlar SySADOA (*symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis*) ve hastalığın seyri üzerine etki edip osteoartrit mekanizmasını kırdığı düşünülen üzerinde hâlâ çalışmalar devam eden DMOAD (*disease modifying osteoarthritis drugs*) olarak adlandırılan gruptur. Ayrıca yine günümüzde ilaç pazarında gittikçe yeri artan bitkisel kaynaklı ilaçlar, metilsülfonilmetan (MSM), hidrolize kollajenler ve kıkırdak metabolizma üzerinde koruyucu etkinliği olan vitaminler bulunmaktadır.^[3]

SySADOA GRUBU

Kıkırdak ve subkondral kemiğin metabolizmasını açıklayan 1990'lardaki veriler sonrası osteoartrite giden süreçte hastalarda fonksiyonel, semptomatik ve kondral iyileşmenin yanı sıra daha az yan etki profili düşünülerek hazırlanan ilaçları bu grupta düşünebiliriz. Ağrıyı engellemeleri, enflamasyonu baskılamaları, çoğu ülkede reçetesiz satılmaları ve minör yat etkileri olmalarından dolayı ilaç pazarlarında çok önemli yer tutmaktadırlar. Glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, diaserin, hiyalüronik asit, avokado-soya fasulyesi sabunlaşmayan ekstresi (ASE) ve bifosfonatlar en çok bilinenlerdir.^[4]

Glukozamin Sülfat

Glukozamin yapısal olarak glikozun ikinci karbondaki bir hidroksit grubu yerine bir amonyak grubuna sahip olduğu bir amino monosakkarittir. Glukozamin en çok doğada glukozamin hidroklorür, glukozamin sülfat ve N-asetil-glukozamin formlarında bulunur. Bu bileşikler genellikle omurgasız deniz hayvanlarının iskeletinde bulunan kitin isimli polimerden üretilirler. Aktif metabolit ise d-glukozamin sülfattır. Glukozamin ile ilgili yapılan çalışmalarda glukozamin hidroklorür bileşiklerinin kıkırdak metabolizması üzerinde negatif etkilerinin olması, sülfatın proteoglikan metabolizmasında asıl rolü oynamasından dolayı glukozamin sülfatın üzerinde durulmuş ve daha sonraki çalışmalarda bu bileşik kullanılmıştır.^[5,6]

Glukozamin ağırlıklı olarak bağ dokusu ve kıkırdak yapısında bulunur ayrıca hiyalüronik asit, keratin sülfat, kondroitin sülfat, kollajen tip II gibi eklem kıkırdığının yapıtaşlarının üretiminde önemli bir yer tutar. Glukozamin, matriks metallo proteinaz (MMP)'in sentezini inhibe ederek proteoglikan yıkımını engeller ayrıca bağımsız olarak tek başına enflamatuvar süreci de baskılar. Hücre içine alımı sırasında proenflamatuvar genleri metillemesi nedeniyle enflamasyonu baskılar. Böylelikle glukozamin kondral lezyonların rejenerasyonu yerine enflamasyonu baskılayarak ikincil hasarları engeller, hasta-

nın ağrı ve fonksiyonelliğine olumlu yönde katkıda bulunur. Bazı klinik çalışmalar yine glukozaminin MMP-3 seviyelerini azaltıp TGF-1 (*Tumor Growth Factor-1*) ve CTGF (*Connective tissue growth factor*) seviyelerini arttırarak kondrosit apoptozunu azaltarak kondroprotektif etkisini ortaya koymuşlardır.^[1,7] Reginster ve ark. tarafından yapılan prospektif, randomize kontrollü, çift kör çalışmada orta ve yeni başlangıçlı 212 diz osteoartritli hastada günlük 1500 mg glukozamin-sülfat ile plasebo karşılaştırılmasında medial eklem aralığının plaseboya göre anlamlı olarak daha az daralma olduğunu ve WOMAC (*The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) skorunun plaseboya göre daha iyi olduğunu göstermişlerdir.^[8] Bir yıl sonra Pavelka ve ark.'nın çalışmasında da aynı ürün finansmanı ile bir önceki çalışmayı destekler sonuçlar çıkmıştır.^[9] Her iki çalışmada istatistiksel özellikleri bakımından uyumlu olsalar da, medial eklem aralığı genişliği ölçümlerinin direkt grafiyle olması kondral yüzeyler için doyurucu sonuç vermeyebilir.^[5,8,9]

Yapılan bir meta-analizde ise *Cochrane* taramasında analiz edilen 20 randomize kontrollü çalışmada glukozaminin ağrının iyileşmesinde %28 ve Lequesne indeksine göre fonksiyonel iyileşme olarak %21 plaseboya üstünlük sağladığını göstermişlerdir. Ayrıca plasebo ile glukozaminin advers reaksiyonlar açısından aynı güvenlik aralığında bulunmuştur.^[4,10]

Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas-İskelet Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Topluluğu (ESCEO) tarafından osteoartrit yönetimini ele alan çalışmada glukozamin-sülfatın parasetamolden daha etkin ağrı yönetimi sağladığı, hastaların fonksiyonelliği üzerine olumlu etki yaptığını ve hastalığın seyrini olumlu yönde modifiye ettiğini belirtmişlerdir. Glukozamin-sülfatın, osteoartrit gelişmesini ve eklem replasmanının engellenmesi için tedavi protokolleri arasında yer almasını önermişlerdir. Sadece kristalin glukozamin-sülfatın bu etkinlikte olduğunu diğer glukozamin preparatlarının etkin olmadığını belirtmişlerdir. Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas-İskelet Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Topluluğu diz osteoartrit önlenmesi için birinci basamak tedavi olarak kristalin glukozamin-sülfatı güçlü bir şekilde önermektedir.^[11-14]

Glukozaminin hem etkinliği ve biyoyararlanımı hem de yan etkileri açısından en uygun preparatı kristalin glukozamin sülfat olduğu, günlük dozun 1500 mg olarak klinik pratiklere yön veren rehberler tarafından da kabul edildiği görülmüştür.^[15]

Kondroitin Sülfat

Kondroitin sülfat, glukuronik asit ve N-asetil glukozamininden oluşan bir disakkarit polimeridir ve sülfatlanma

pozisyonuna göre 4- veya 6- kondroitin sülfat olarak isimlenir.^[4] Oral preparatlarda ikisi genellikle birlikte değişik oranlarda bulunur. Kondroitin sülfat, kıkırdak dokunun ekstrasellüler matriksinin temel bileşeni olup agregan molekülünde en sık görülen glikozaminoglikandır. EULAR (*European League Against Rheumatism*) kondroitin sülfatı güçlü bir şekilde tavsiye eder ve yüksek dozlarda kullanımının (1200 mg) kondral lezyonların ilerleyerek osteoartrit gelişmesini modifiye edecek ilaçlar arasında göstermektedir. Günümüzde klinik çalışmalarda kondroitin sülfatın etkin bir şekilde tedavide yer alması için günlük 800 mg-1200 mg arasında önerilmektedir.^[1,5,16]

Kondroitin sülfat, kıkırdak üzerindeki anabolik ve antienflamatuvar etkilerini MMP-13, IL-1b (Interlökin-1b), ADAMTS-4 (*A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-4*), ADAMTS-5 (*A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-5*) ekspresyonlarını azaltıp seviyelerini düşürerek kondrosit apoptozu baskılayarak ayrıca hiyalüronik asit üretimini, tip II kollajen ve proteoglikan sentezini artırarak gösterir.^[17] TLR4 (*Toll Like Receptor 4*), CD44 (*Cluster of Differentiation 44*) ve ICAM1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*)'e bağlanarak kondral hasar sonrası kronikleşecek enflamasyonu baskılar. İyi bir güvenlik profili vardır, plaseboya göre ciddi yan etkiler yoktur. En yaygın yan etkileri mide bulantısı, ishal ve kabızlıktır. Sistematik derlemelerle kondromin sülfatın güvenilirliği incelendiğinde non-steroidal antiinflatuar (NSAİ) ilaçlara göre renal ve kardiyak etkiler üzerine anlamlı olarak daha az yan etkileri olduğu görülmüştür.^[1,17]

Kondroitin 4-6 sülfatın ağrı üzerindeki etkisi çeşitli yayınlarda farklı şekilde belirtilse de hepsinin ortak noktası plaseboya göre ağrıyı azaltmasıdır. Bir meta-analizde ise kondroitin sülfatın ağrı üzerine orta derecede olumlu etkisi olsa da diz fonksiyonları üzerinde ağrıya göre daha olumlu bir etki sağladığı görülmüştür.^[18] Başka bir çalışmada ise manyetik görüntülemeyle uzun süre kondroitin sülfat kullanımı sonrası, veriler yeterince standardize edilmese de eklem yüzeyinde olumlu değişikliklerin olduğunu belirtilmiştir.^[19] CONCEPT (*Chondroitin - Celecoxib - Plasebo Trial*) isimli çalışmada kondroitin sülfat (800 mg/gün) ve selekoksib (200 mg/gün) plaseboya göre karşılaştırıldıklarında ağrı ve Lequesne fonksiyonel indeksinde daha fazla anlamlı azalma gösterdiler ayrıca kondroitin sülfatın klinik olarak anlamlı olabilecek eklem yapısal değişiklikleri üzerinde bir etki oluşturduğunu belirttiler.^[20]

Glukozamin ve kondroitin genellikle preparatlarda birlikte bulunurlar ama bu kombinasyon hakkında hem olumlu ve hem de olumsuz yönde görüşler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada Kellgren-Lawrence (KL) göre evre 2 ve 3 diz osteoartriti olan ve orta-şiddetli diz ağrısı olan

hastalara altı ay boyunca günde bir kez kondroitin sülfat (1200 mg) ile glukozamin sülfat (1500 mg) veya plasebo verilen 164 hastanın randomize kontrollü çalışmasında oral kombinasyonun üstünlüğü gösterilememiştir. Kondroitin sülfatın glukozaminin absorpsiyonunu engellediği ve biyoyararlanımını azalttığı çıkarımına ulaşılmıştır.^[4,21] Bir derleme çalışmasında ise glukozamin sülfat kondroitin sülfat kombinasyonunun kondrosit ve sinovyal metabolizmasını uyararak sinovyal sıvıda hiyalüronan üretimini arttırdığı, kollajen ve peotoglikan sentezini arttırdıkları, lökosit elastazını inhibe ettikleri, hiyalüronidaz üretimini baskıladıkları, proenflamatuvar stokinlerden IL-1 ve TNF (*Tumor Necrosis Factor*) oluşumunu, NO (Nitrik Oksit) ve PGE2 (Prostoglandin E2) sentezini baskıladıkları belirtilmiştir.^[22] Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas-İskelet Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Topluluğu çalışma grubu kondroitin sülfatı diz osteoartriti önlenmesinde güçlü olarak tavsiye etmesine rağmen kondroitin sülfat-glukozamin sülfat kombinasyonunu zayıf olarak tavsiye etmektedir.^[4]

Diaserin

Diaserin antrakininon türevi heterosiklik bir bileşendir. Birçok ülkede osteoartrit hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Diaserinin aktif hali olan rehin metaboliti Çin Raventi isimli bitkide de bulunmaktadır. IL-1b, MMP-13 ve TNF-a'yı baskılar ayrıca osteoklast oluşumunu azaltır.^[5,23]

Diaserin genellikle kondral hasarlarda ve artritlerde antienflamatuvar ve analjezik etkilerinden dolayı tercih edilmektedir ve bu etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Eklem kondral hasarının ilerlemesini veya artroza giden süreci değiştirecek bir etkinliği anlamlı olarak gösterilememiştir. Genellikle kalça ve diz lezyonları üzerine etkinliği çalışılmıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmada diaserinin, bir grup osteoartritli hastada ağrıyı azaltıp hastaların fonksiyonelliğini sağlamakta plasebodan önemli ölçüde üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca, tedavi sonrası üç aya kadar analjezik etkinliği belirtilmiştir. Fakat bu çalışmada heterojenlik test edilmemiştir.^[24] Diğer bir meta-analizde ise osteoartrit nedeniyle tedavi edilen hastalarda diaserinin ağrı üzerine az da olsa anlamlı etkinliği gösterilmiş fakat hastaların fonksiyonelliği üzerinde Lequesne indeksine göre plaseboya üstünlük bulunamamıştır. Bu meta-analizde fonksiyonelliğin değerlendirildiği sonuçlar arasında heterojenliğin düşük olması da diaserinin plaseboya karşı üstünlüğünün sınırlı olduğunu göstermektedir.^[25]

Kalça osteoartriti olan hastalarda yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada hastalara diaserin (günde 100 mg), tenoksikam (günde 20 mg), her ikisinin kombinasyonu ve plasebo ile tedaviler planlanmıştır.

Tüm tedavilerin ağrı üzerinde etkinliği plaseboda üstün olduğu ve diaserinin yavaş etkin bir ajan olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise diaserin etkin dozu üzerinde yapılmıştır.^[26] Yine randomize, çift kör, plasebo kontrollü olan çalışmada dört ay boyunca üç farklı doz diaserin (günde 50, 100 ve 150 mg) test edilmiştir. 100 mg/gün (günde iki kez 50 mg) alanların hareketle artan ağrı üzerine en etkili olduğu görülmüştür.^[27]

Genel olarak diaserin kıkırdak dejenerasyonunun üzerinde pek etkili olduğu görülmemesine rağmen anti-enflamatuvar etkisiyle ön plana çıkıyor. Bir başka önemli nokta ise kalça eklemine olan osteoartritin progresyonunun sınırlandırılmasında kısmen etkili olduğu fakat diz osteoartritinde uzun vadeli etkilerinin belli olmamasıdır.^[28]

Diaserinin en sık görülen yan etkileri başta diare olmak üzere karın ağrısı, geçici kolit gibi gastrointestinal sistem üzerinedir fakat NSAİ ilaçlara karşı kontendikasyon olan hastalarda kısmen de olsa iyi bir alternatiftir.^[29]

Avokado-Soya Fasulyesi Sabunlaşmayan Ekstresi (ASE)

Avokado-soya fasulyesi sabunlaşmayan ekstresi (ASE) soya fasulyesi ve avokado yağlarından elde edilen bitkisel özlerin karışımından oluşur. Mevcut piyasada bulunan ASE bileşiminde değişen oranlarda sterol içermektedir. Aktif bileşiği bilinmemektedir. IL-1 üretimini inhibe edip, hücre kültürü ortamında kollajen sentezini artırır.^[30,31]

Avokado-soya fasulyesi sabunlaşmayan ekstresinin kullanıldığı randomize klinik bir çalışmada; kalça osteoartriti nedeniyle günde 300 mg üç yıl boyunca ASE kullanan hastalar incelendiğinde kontrol grubuna göre eklem aralığının daralmasının daha az olduğu görülmüştür.^[32] Başka bir randomize plasebo kontrollü bir çalışmada osteoartriti hastalarda 300 mg ASE kullanımının üç aylık süre içerisinde NSAİ kullanımını azalttığı ve fonksiyonel indeksleri plaseboya göre iyileştirdiği görülmüştür.^[33] Bir diğer çalışmada ise diz osteoartriti hastalarda 300 mg, 600 mg verilen ASE ile plasebo karşılaştırıldığında Lequesne skoru ve ağrı skorlarının plaseboya göre anlamlı olarak düştüğü fakat 300 mg ve 600 mg ASE arasında fark olmadığı görülmüştür.^[34] Görüldüğü üzere genellikle artritli hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan dolayı kondral lezyonlar üzerinde etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte güvenli profili, ağrı ve fonksiyonallite üzerine olumlu etkisi nedeniyle tercih edilebilmektedir.

DİĞER İLAÇLAR

Metilsülfolmetan (MSM)

Metilsülfolmetan (MSM) organik sülfür kaynağıdır. Oksidatif stresle birlikte vücutta oluşan hasarla ağrı ve enflamasyon oluşur; sülfür ise bu oksidatif hasara

karşı koruyucu mekanizmalarda yer alan N-asetilsistein ve glutatyon gibi güçlü antioksidanların yapısında yer alır. Metilsülfolmetan antienflamatuvar etkisi yanında kemopreventif etkisi, prostatiklin sentezini inhibe etmesi, antiaterosklerotik aktivite ve serbest radikalleri temizlemesi gibi önemli fonksiyonlarda kaynak görevi görür. Günlük pratikte artan kullanımın yanında daha çok glukozamin veya kondroitinle birlikte kombine edilen preparatlarda bulunur. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada glukozamin ve MSM'in ve onların kombinasyonunun osteoartriti hastalarda analjezik ve antienflamatuvar etkinlik gösterdiği, kombinasyon tedavisinin ağrı ve fonksiyonellik üzerine etkisinin tek başına glukozamin kullanımından daha iyi, daha hızlı etkisinin olduğu ayrıca hastaların iyileşmelerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^[35,36]

Metilsülfolmetanın osteoartriti hastalarda ağrı skorları, fonksiyonellik üzerine olumlu ve antienflamatuvar etkileri bilinmesine karşı kullanım pratiği ve doz konusunda değişik çalışmalar vardır. Osteoartrit ve kıkırdak iyileşmesi üzerine alternatif tedavilerin incelendiği bir derlemede iki çalışma incelenmiştir ve bunlardan bir grupta günde 6 gr diğerinde günde 3 gr MSM ile plasebo karşılaştırılmıştır. Hastalara 6 gr MSM verilen çalışmada SF-36, WOMAC ağrı ve fonksiyonel verilerde iyileşme görülürken, 3 gr günlük MSM alan grupta sadece WOMAC fonksiyon değerleri iyileşmiştir.^[37] MSM ile ilgili 2021 yılında yapılan bir çalışmada ise MSM'nin oksidasyon süreçlerinde yer alan yolaklar üzerine etki ederek, kondrojenik ve osteojenik farklılaşmada yer alan gen ekspresyonlarını modüle ettiğini göstermiş, kondral rejenerasyon açısından yol gösterici olmuştur.^[38]

Hidrolize Kollajen

Hareket sistemimizin önemli yapı taşı olan kollajen kemik, kıkırdak, ligamentler ve bağların yapısında bulunmaktadır. Hasarlanan kondral yüzeylerin yerini doldurmada, kırık kaynamasında ve iyileşme dokusunda kollajen önemli yer tutmaktadır. Vücudumuz aminoasitlerden kollajeni kendi üretebildiği gibi balık ve et gibi gıdalarla da dışarıdan alabilir. Dışardan alınan kollajen hidrolize edilmezse emilimi düşük olur bundan dolayı dışarıdan destek olarak alacağımız kollajen hidrolize kollojen olmalıdır.^[39] Hidrolize kollajen ekstrasellüler matrisde bulunan makromolekülleri indükleyerek kıkırdak rejenerasyonunu destekleyebilir. Tavuk sternum kıkırdakından elde edilen denatüre edilmemiş tip II kollajenin, humoral ve hücresele bağışıklığı etkileyerek immün cevabı düzenlediği, T hücrelerin kıkırdak hasarına karşı uyarılıp bu alana doğru göç etmelerini baskıladığı ayrıca antienflamatuvar sitokinlerin salınmasını aktive ettiği belirtilmiştir. Böylece antienflamatuvar sitokinler aracılığıyla

düzenleyici T hücreler, kondrositleri kıkırdak matriks bileşenlerini sentezlemesi için uyarırlar.^[40,41]

Vücudumuzda 29 çeşit kollajen türü vardır. Bunlardan fazla bulunanlar tip 1 ve tip 2'dir. Hiyalin kıkırdak tip 2 kollajen, fibröz kıkırdak tip 1 kollajen daha çok bulundurulur. Hidrolize tip 1 kollajenin osteoartrit tarafından uyarılan kıkırdak kaybına karşı koruyucu olabileceği, tip 2 kollajenin ise eklem yüzündeki kıkırdağın mekanik direncini artırıp kıkırdak hasarını azaltabileceği belirtilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada medial menisektomi veya ön çapraz bağı kesilen ratlarda verilen oral hidrolize tip 2 kollajenin (tavuk sternumundan elde edilen) subkondral kemikte oluşan anormal mekanizmayı baskılayarak osteofit gelişmesini önlediği ayrıca kondrosit değişikliklerini ve kollajen yıkımını engelleyerek, negatif kollajen metabolizmasını iyileştirerek kıkırdak hasarını hafiflettiği gösterilmiştir.^[42]

2016 yılında diz osteoartritli hastalarda Bakılan ve ark.'nın yaptığı çalışmada bir gruba asetaminofen verilirken diğer gruba fazladan hidrolize kollajen verilmiştir. Üç ay sonra hidrolize tip 2 kollajen alan grupta VAS (Vizüel Analog Skala), WOMAC, SF-36 skorlarının iyileştiği görülmüştür. Bir başka meta-analiz çalışmasında yine osteoartritli dizlerde oral kollajen kullanımının artrit tarafından alevlenen eklem hasarını baskılayarak WOMAC ve VAS skorlarının iyileşmesini sağladığını göstermişlerdir.^[43]

McAlindon ve ark.'nın 2011 yılında yayımladıkları prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör, pilot bir çalışmada, 48 hafta boyunca tip 2 hidrolize kollajen verilen orta derece diz osteoarritli olan hastalarda gelişmiş kıkırdak manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile hastaların diz kıkırdağında bulunan hiyalin kıkırdak miktarında artış görülürken [DGEMRIC (*Delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage*) score] plasebo kullananlarda incelme görülmüştür.^[44]

Kurkumin (Zerdeçal)

Kurkumin, *Zingiberaceae* ailesinden olan ve halk arasında 'zerdeçal' olarak bilinen sarı çiçekli, büyük yapraklı, çok yıllık bir bitkiden elde edilir. Zerdeçal kurkumin, demotoksik kurkumin ve bis dutomotoksik kurkumin olarak üç aktif form içerir. Bis dutomotoksik kurkumin inflamasyonu baskılar, programlı hücre ölümünü uyarır. Anti-enflamatuvar etkisini TNF-a, IL-1B, NF-κB (*Nuclear Factor kappa B*), 5-LOX, COX-2 inhibisyonuyla gösterir. Osteoartritte ağrı ve enflamasyonu baskılayarak olumlu etki ettiği belirtilmektedir.^[45] 2014 yılında yapılan bir çalışmada altı hafta günde 1500 mg kurkuminoid (emilime hazır aktif bileşik) alan osteoartritli hastalarda ağrı ve enflamasyonun kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir.^[46]

2016 yılında yapılan bir derleme çalışmasında kurkumine karşı plasebo, NSAİ ve glukozamin-kondroitinin kullanıldığı yayınlar incelenmiştir. Enflamatuvar sitokin seviyeleri ve oksidatif stres göstergeleri değerlendirilerek kurkuminin osteoartritli hastalarda ağrıyı azaltma, hayat kalitesi ve fonksiyonelliği artırma açısından olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir. Kurkuminin osteoartritli hasta semptomlarını iyileştirirken, NF-kB kompleksinin hücre çekirdeğine translokasyonunun engellenmesi sonucu proenflamatuvar ve proapoptotik genlerin deaktive olması, kondrojenezin sağlanıp kondrosit apoptozunun önlenmesi yoluyla etki ettiği belirtilmiştir.^[45]

Zencefil

Zencefil Zingiberaceae ailesinin bir diğer üyesidir. Zencefil köklerinden üretilen preparatlar kapsül veya jel formunda osteoartritli hastalarda semptomları azaltmada kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada topikal olarak uygulanan jelin ağrıyı, sabah tutukluluğunu azaltmada ve fiziksel aktifliği arttırmada etkili olduğu fakat pirosikam jelden farklı olmadığı görülmüştür.^[47]

2015 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında zencefilin osteoartrit üzerinde plaseboya göre ağrı ve fonksiyon kaybının iyileştirmesinde üstün olduğu ayrıca ciddi yan etkiler göstermemesiyle daha önceki çalışmalarla paralel sonuçlara ulaşmışlardır. Bu etkisini COX-2, TNF-a ve lipoksijenaz üzerinden inhibitör etkiyle gösterdiği belirtilmiştir.^[48]

Yumurta Kabuğu Zarı

Yumurta kabuğu zarı, yumurta dış kabuğuyla beyaz kısmı arasında kalan zardır. Yapısında glukozaminoglikanları (kondroitin sülfat ve hiyalüronik asit), kollajen tip I-V-X, glukozamin ve lizozim enzimlerini (*ovotransferrin, ovoidin, desmosine ve izodesmosine*) içermektedir.^[49]

Yumurta kabuğu zarı etkeni olan patentli bir preparat kullanılarak yapılan randomize, çift-kör çalışmada osteoartritli hastalara plasebo veya yumurta kabuğu zarı etkeni olan preparat (30 gün günde 300 mg) verilerek ağrı, işlev bozukluğu ve toplam WOMAC skorları açısından incelenmişlerdir. Çalışmanın ilk üç gününden itibaren plaseboya göre semptomlarda iyileşme olduğu görülmüş. Günde 300 mg yumurta kabuğu zarı preparatı ile çalışmada günler ilerledikçe ağrı ve işlev bozukluğunda kademeli olarak önemli bir iyileşme olduğu görülmüş.^[49] Bir başka prospektif çalışmada ise 50 gün boyunca günde 300 mg yumurta kabuğu zarı içeren patentli bir preparat hastalara verilmiştir. Çalışma sonunda WOMAC, eklem tutukluluğu ve işlevlerde anlamlı derecede iyileşmeler olduğu görülmüştür.^[50]

Şeytan Pençesi (*Harpagophytum Procumbens*)

Afrika'da bulunan ve adını meyvelerinin görünümünden alan bu bitkinin kökleri ve gövdeleri tedavi edici etkiye sahiptir. Antioksidan ve antienflamatuvar etkilere sahip olup, serbest radikallerin aktivasyonunu önler. Yapılan sistematik bir derlemede, kalça ve diz osteoartrite yönelik üç randomize, plasebo kontrollü çalışma incelenerek 60 mg *harpagophytum* kullanımının osteoartrit tedavisi için orta düzey etkinliğe olduğu sonucuna varılmıştır.^[51]

DMOAD

Osteoartrit popülasyonunun gün geçtikçe artması ilaç sektörünün buraya ilgisini daha fazla çekmektedir. Artık günümüzde üzerine düşülen konu kondral lezyonların osteoartrite ilerlemeden orijinal bir iyileşme gerçekleştirilmesi veya osteoartrite giden aşamaları geriye döndürmesidir. Hastalık modifiye edici osteoartrit ilaçları (DMOAD) olarak bilinen fakat üzerinde çalışmalar hâlâ devam eden ve sonuçları tam olarak bilinmeyen ilaçlar olarak MMP (matris metalloproteinaz) inhibitörleri, bifosfonatlar, kalsitonin, agrekanaz inhibitörleri (ADAMTS-4, ADAMTS-5 inhibitörleri), İnos inhibitörleri, doksisisiklin, strontium, katepsin K inhibitörleri, östrojen, PTH, sprifermin, TPX-100 (kıkırdak stimülatörü)'den bahsedebiliriz.^[2]

SONUÇ

Eklem kıkırdağındaki lezyonlar osteoartrite yol açarak önemli ölçüde morbidite, mortalite nedeni olabilirler. Bundan dolayı kondral lezyonlar, kıkırdak yaralanmaları ve osteoartrit için gün geçtikçe yeni tedavi ürünleri piyasaya çıkmaktadır. Bu yazımızda da literatürde karşılaştırmalı çalışmaları olan preparatları incelemeye çalıştık. Görüldüğü üzere bu ilaçların çoğunun hastanın semptom ve işlevleri üzerine olumlu etki yaptığı ortaya konulsa da mevcut patolojiyi ortadan kaldırdığı veya değiştirdiğine dair yeterli kanıt yoktur. Bu preparatların günlük rutin uygulamamızda daha fazla yer alması için kondral iyileşmeyi gösteren denek sayısının fazla olduğu klinik çalışmaların artması, semptomatik ve mikroskopik iyileşmenin aynı anda görüldüğü randomize kontrollü çalışmaların yapılması ayrıca çalışmalarda hasta sayısı, tedavi modalitesi, tedavi süresi için homojenliğin sağlanmasıyla olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Apostu D, Lucaciu O, Mester A, Oltean-Dan D, Baciut M, Baciut G, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. Drug Metab Rev 2019;51(4):498-523. [Crossref](#)
2. Karsdal MA, Michaelis M, Ladel C, Siebuhr AS, Bihlet AR, Andersen JR, et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: Lessons learned from failures and opportunities for the future. Osteoarthr Cartil 2016;24(12):2013-21. [Crossref](#)
3. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of osteoarthritis. In: Grifka J, Ogilvie-Harris DJ, editors. Osteoarthritis: fundamentals and strategies for joint-preserving treatment. Berlin: Springer;2000:54-65. [Crossref](#)
4. Bruyère O, Burlet N, Delmas PD. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. BMC Musculoskelet Disord 2008;9(1):1-9. [Crossref](#)
5. Steinmeyer J, Konttinen YT. Oral treatment options for degenerative joint disease-presence and future. Adv Drug Deliv Rev 2006;58(2):168-211. [Crossref](#)
6. Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. Metabolism 2001;50:767-70. [Crossref](#)
7. Taniguchi S, Ryu J, Seki M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. J Orthop Res 2012;30(5):673-8. [Crossref](#)
8. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: A randomised, placebo-controlled clinical trial, Lancet 2001;357:251-6. [Crossref](#)
9. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: A 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study, Arch Intern Med 2002;162:2113-23. [Crossref](#)
10. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt JB, Welch V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Reviews 2005;Issue 2. [Crossref](#)
11. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: Financial and nonfinancial conflict of interest. Arthritis Rheum 2007;56(7):2105-10. [Crossref](#)
12. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: A meta-analysis of placebo-controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(12):1844-55. [Crossref](#)
13. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: Results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. Osteoarthr Cartil 2008;16(2):254-60. [Crossref](#)
14. Bruyère O, Honvo G, Veronese N. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2019;49(3):337-50. [Crossref](#)
15. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: Efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. Ther Adv Musculoskelet Dis 2012;4(3):167-80. [Crossref](#)

16. Knapik JJ, Pope R, Hoedebecke SS. Effects of oral chondroitin sulfate on osteoarthritis-related pain and joint structural changes: Systematic review and meta-analysis. *J Spec Oper Med* 2019;19(1):113-24. [Crossref](#)
17. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther* 2014;142(3):362-74. [Crossref](#)
18. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2019;36(5):1085-99. [Crossref](#)
19. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: A 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):1-12. [Crossref](#)
20. Reginster JY, Reiter-Niesert S, Bruyere O. Recommendations for an update of the 2010 European regulatory guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis and reflections about related clinically relevant outcomes: Expert consensus statement. *Osteoarthr Cartil* 2015;23(12):2086-93. [Crossref](#)
21. Roman-Blas JA, Castaneda S, Sanchez-Pernaute O. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis: A six-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(1):77-85. [Crossref](#)
22. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym* 2014;109:126-38. [Crossref](#)
23. Zhu Z, Li J, Ruan G, Wang G. Investigational drugs for the treatment of osteoarthritis, an update on recent developments. *Expert Opin Invest Drugs* 2018;27(11):881-900 [Crossref](#)
24. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF: A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1899-906. [Crossref](#)
25. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Issue 2:CD005117. [Crossref](#)
26. Nguyen M, Dougados M, Berdah L. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip, *Arthritis Rheum* 1994;37:529-36. [Crossref](#)
27. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group, *Arthritis Rheum* 2000;43:2339-48. [Crossref](#)
28. Madry H, Grün UW, Knutsen G. Cartilage repair and joint preservation: Medical and surgical treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011;108(40):669. [Crossref](#)
29. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C. Diacerein: Benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging* 2016;33(2):75-85. [Crossref](#)
30. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of osteoarthritis with avocado/soybean unsaponifiables. *Cartilage* 2015;6(1):30-44. [Crossref](#)
31. Pavelka K, Coste P, Geher P. Efficacy and safety of piascladine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):659-70 [Crossref](#)
32. Maheu E, Cadet C, Marty M. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascladine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: The ERADIAS study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):376-84. [Crossref](#)
33. Blotman F, Maheu E, Wulwik A. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(12):825-34.
34. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):242-7. [Crossref](#)
35. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthr Cartil* 2006;14(3):286-94. [Crossref](#)
36. Usha PR, Naidu MUR. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Investig* 2004;24(6):353-63. [Crossref](#)
37. Fuggle NR, Cooper C, Oreffo RO. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res* 2020;32(4):547-60. [Crossref](#)
38. Carbonare DL, Bertacco J, Marchetto G. Methylsulfonylmethane enhances MSC chondrogenic commitment and promotes pre-osteoblasts formation. *Stem Cell Res Ther* 2021;12(1):1-12. [Crossref](#)
39. Oesser S, Adam M, Babel W. Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999;129:1891-5. [Crossref](#)
40. Castrogiovanni P, Trovato FM, Loreto C. Nutraceutical supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2042. [Crossref](#)
41. Müller RD, John T, Kohl B. IL-10 overexpression differentially affects cartilage matrix gene expression in response to TNF- α in human articular chondrocytes in vitro. *Cytokine* 2008;44:377-85. [Crossref](#)
42. Ma C, Yu M, Huang Z, Wang J, Zhao X, Kang C, et al. Oral administration of hydrolysates of cartilage extract in the prevention of osteoarthritis. *JFF* 2021;78:104376. [Crossref](#)
43. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Eurasian J Med* 2016;48(2):95. [Crossref](#)

44. McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: A pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(4):399-405. [Crossref](#)
45. Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3029. [Crossref](#)
46. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2014;28(11):1625-31. [Crossref](#)
47. Tabari Shahandasht N, Bolandi M, Rahmati MA. Review of non-pharmacological oral supplements containing nutrients and micronutrients in the treatment of osteoarthritis. *J Chemic Health Risks* 2021;11(0).
48. Bartels EM, Folmer VN, Bliddal H. Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(1):13-21. [Crossref](#)
49. Gil-Quintana E, Fenaux M, Nuez ML. Short-term effects of ovomet®, eggshell membrane. Joint pain: A double-blind and placebo study. *J Osteopor Phys Act* 2018;6(2). [Crossref](#)
50. Blasco J, Aguirre A, Gil-Quintana E. The effect of daily administration of 300 mg of Ovomet® for treatment of arthritis in elderly patients. *Int J Clin Rheumatol* 2016;11(5):77-81.
51. Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. Harpgophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2004;4:13. [Crossref](#)