



14 / Özel Sayı 1 / 2011 (51-56)
14 / Suppl 1 / 2011 (51-56)

F. Jale İRDESEL

İletişim (Correspondence)

F. Jale İRDESEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı, BURSA

Tlf: 0 224 295 08 41

e-posta: jale@uludag.edu.tr



DERLEME

OSTEOARTRİTTE TANI VE AYIRICI TANIDA LABORATUVARIN YERİ VE ÖNEMİ

Öz

Osteoartrit (OA) popülasyonda en sık hastalıklar arasındadır ve erişkinlerde sıklıkla ağrı ve disabilite nedenidir. Enflamatuvar olayların OA patogenezine katkısı bulunabildiği konusunda artan kanıtlar olmasına rağmen enflamatuvar artropatilerin aksine OA hala dejeneratif ya da nonenflamatuvar bir durum olarak sınıflandırılmaktadır.

OA'da esas tanısal yöntemler sadece hastalık yerleştiğinde kanıtlanan radyografik değişikliklerdir. Bu nedenle biyokimyasal belirteçler OA'yı preradyolojik evrede tanımak ve farklı OA alt tiplerini belirlemek için ideal olabilir.

OA'da biyokimyasal belirteçler tanı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, sonucun önceden tahmin edilmesi ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesi konularında yardımcı olabilir. Özellikle kırık ve kemik döngüsünü ve sinoviti yansıtan birçok belirteç öne sürülmüştür. Bunlar arasında kırık oligomerik matriks proteini, antijenik keratan sülfat, hyaluronan, YKL-40, tip III kollajen N-propeptid ve idrar glikozil-galaktozil piridinolin en ümit verici olarak ortaya çıkmıştır. Ancak bu moleküllerin serum veya idrar belirleyicilerinin karmaşık metabolizmaları nedeniyle yeterince yorumlanmaları güçtür.

Anahtar Sözcükler: Osteoartrit; Tanı; Laboratuvar Tanısı



REVIEW ARTICLE

THE ROLE AND IMPORTANCE OF LABORATORY IN DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OSTEOARTHRITIS

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is among the most frequent diseases in the population and a common cause of pain and disability in adults. Although there is an increasing body of evidence that inflammatory events may be involved in its pathogenesis, OA is still classified as a degenerative or non-inflammatory condition, in contrast to inflammatory arthropathies.

The main diagnostic methods in OA are still radiographic changes, which are only evident when disease is established. Thus biochemical markers would be ideal in order to diagnose OA in pre-radiological stages and to identify different subsets of OA.

Biochemical markers of OA may be useful in diagnosis; assessment of the disease activity; prediction of outcome; and evaluation of drugs effects. Many biomarkers have been proposed, in particular those reflecting cartilage and bone turnover and synovitis. Among these, cartilage oligomeric matrix protein, antigenic keratan sulphate, hyaluronan, YKL-40, type III collagen N-propeptide, and urinary glucosyl-galactosyl pyridinoline appear to be the most promising. However, serum or urinary determinations of these molecules are difficult to interpret adequately due to their complex metabolism.

Key Words: Osteoarthritis; Diagnosis; Laboratory Diagnosis



Osteoartrit (OA) eklem içindeki inflamatuvar etkenlerin biyokimyasal uyarısı ile sinovyal doku, kıkırdak ve subkondral kemikte yapısal ve işlevsel değişikliklerin başlaması sonucu gelişen çok faktörlü, dinamik bir hastalık sürecidir. En sık görülen hastalıklardan biri olan OA sıklıkla kalıcı sakatlığa yol açan ilerleyici bir bozukluktur.

OA tanısı klasik olarak, klinik bulguları destekleyen radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ile konulmaktadır. Ancak özellikle herhangi bir makrotravma atağına bağlı olmaksızın gelişen primer OA, radyolojik bulgular belirgin hale gelmeden yıllar önce başlamakta ve patoloji çoğu zaman erken olarak ortaya konamamaktadır. Hastalık seyri çoğunlukla yavaş olup uzun yıllara yayılmaktadır. OA'da radyolojik bulgular kıkırdak doku hakkında dolaylı olarak bilgi sağlayabilmekte, ilerleme konusunda güvenli bilgi elde edebilmek için 1-3 yıl beklemek gerekebilmektedir. Bu nedenle özellikle erken evrede radyolojik yöntemler duyarlı değildir (1,2). Oysa erken tanı, eklem harabiyete uğramadan konservatif yöntemlerle tedavisine olanak sağlayabilmektedir.

Bugüne kadar primer OA tanısında belirgin dikkati çeken bir laboratuvar bulgusu tanımlanmamıştır. OA'da hastalık aktivitesi hakkında – yüksek duyarlı CRP dahil – rutin laboratuvar tetkikleri kesin bilgi verememektedir. Enflamasyon bulgusu gösteren sinovital bir olguda CRP'nin kantitatif değerleri hafif artışlar gösterebilirse de genellikle normal değerler bulunur. Benzer biçimde anti-nükleer antikorlar, romatoid faktör ve kompleman bileşenlerinin de serum düzeyleri normaldir. Bu laboratuvar bulgular artrit seyreten diğer hastalıklardan ve metabolik bozukluklardan ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır (3).

OA'da sinovyal sıvı nonenflamatuvar karakterdedir. Soluk sarı renkte ve berraktır. Mononükleer hücre ağırlıklı, az sayıda lökosit bulunur. Sıvının viskozitesi normaldir. Alınan sinovyal sıvının fazla olması hastalık seyrininin daha kötü olacağını düşündürülebilir (3).

OA'da erken evrelerde tedavi girişimlerinin olumlu yanıtlar vermesi nedeniyle erken tanı için yeni tanısal yöntemler geliştirilmektedir. Son yıllarda kemik ve kıkırdak döngüsünü gösteren biyokimyasal belirteçlerin (BB) yüksek eklem degradasyon riskli hastaları belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (4). Bunların ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile uyumlu oldukları da bildirilmiştir (5,6). Bu belirteçlerin Diz OA'sında yalnızca kıkırdak yüzeyindeki değişikliği değil kemik ve çevre yumuşak dokudaki hasarın özgül formlarını da ayırt ettiği konusunda kanıtlar vardır. Bu nedenle farklı belirteç kombinasyonları hastalık prognozunda önemli bir rol oynayabilir.

Tanıda çok özgül laboratuvar yöntemlerin olmamasına karşın son zamanlarda OA'nın tanı ve izlemi için geliştirilen

miş pek çok BB vardır. Bu derlemede BB'in OA'daki yeri ve önemi üzerinde durulacaktır.

Biyokimyasal Belirteçlerin OA'daki Yeri

Eklem kemik, kıkırdak ve sinovyal dokunun oluşturduğu karmaşık bir yapıdır. Bu nedenle eklem ait dejenerasyonun derecesi belirlenirken bu üç yapıya ait belirteçlerin kullanılması yararlı olacaktır. Kemik, kıkırdak ve sinovyal dokuların ekstraselüler matriksini esas olarak kollajenler oluşturur. Bunlar tip I (kemik ve sinovyum), tip II (kıkırdak) ve tip III (sinovyum) kollajenlerdir. Kollajenler aggregan ve diğer glikoproteinlerle birlikte bulunurlar. Kıkırdak yapının yapım ve yıkım hızı yavaştır, bu nedenle kıkırdak yapının uzun bir yarı ömrü vardır. Normal şartlarda esas olarak kollajenlerden oluşan ekstraselüler matriks; yapım ve sürekli yenilenme arasında denge olmasını sağlar. Ancak yapım hızının yıkım hızını yakalayamadığı durumlarda kıkırdak yapı giderek bütünlüğünü kaybeder (7).

Genel olarak eklem kıkırdığını ilgilendiren patolojilerde kıkırdak döngüsünü gösteren belirteçlerin başlıcaları sitokinler, proenzimler, aktif proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, proteinazlar tarafından açığa çıkarılan matriks fragmanlar ve kıkırdak bileşenlerine karşı organizmanın geliştirdiği antikorlardır. Bu belirteçler içinde en fazla araştırılanları proteoglikanlar ve bunların proteolitik yıkımları sonucu açığa çıkan daha küçük yapıdaki fragmanları olmuştur. Proteoglikanların biyokimyasının ve immunolojik özelliklerinin bilinmesi proteoglikan komponentlerinin ve yıkım ürünlerinin daha duyarlı yöntemlerle ölçümünü sağlamıştır (8).

Günümüzde bu yöntemler kullanılarak inflamatuvar ve dejeneratif eklem hastalıklarında serum ve sinovyal sıvılarda proteoglikan yıkım ürünleri ölçülebilmektedir. Bazı çalışmalarda sinovyal sıvıdaki proteoglikan düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (8).

Deneysel artrit modelleriyle kıkırdak metabolizması çok çeşitli yönleriyle araştırılmaktadır. Bir çalışmada deneysel OA modelinde sinovyal sıvı proteoglikan fragmanlarında artrit şiddetiyle uyumluluk gösteren artış saptanmıştır (8).

Biyokimyasal Belirteçlerin OA'da Kullanım Amaçları

BB'nin OA'da kullanımının bazı amaçları vardır. Bunlardan biri OA ileri evreye gelmeden gelecekte oluşacak eklem harabiyetini önleyebilmek için hızlı kıkırdak yıkımı oluşan hastaların önceden belirlenmesidir. Çünkü radyolojik olarak eklem dejenerasyonunun saptandığı ve OA tanısının konduğu dönem çoğunlukla gerçekte moleküler açıdan kıkırdak hasarının ileri dönemidir. Erken tanının yanı sıra hastalığın aktivitesinin izlemi ve hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognoz tahmini ve kıkırdak koruyucu olarak geliştirilen



yeni ilaçların etkinliğinin izlemi için de kırıkta yıkımının izlenmesi gerekir (7,9).

OA'da BB ölçümlerin geçerli olabilmesi için bazı ölçütlerin göz önünde tutulması gerekir. Öncelikle ölçülen belirtecin hangi tipte patolojiyi yansıttığının bilinmesi gerekir. Çünkü doku hasarı, doku tamiri, anabolik veya katabolik süreçler ya da hücre veya doku düzeyindeki patolojiler için farklı tipte belirteçler mevcuttur. Ayrıca ölçülen belirtecin gerçekten ölçülmek istenen belirteç olup olmadığı önemlidir. Bu nedenle ölçüm yönteminin doğruluğu iyi araştırılmalı ve koşullara göre en uygun yöntem seçilmelidir. Ayrıca elde edilen BB ölçüm sonuçları hastalığın klinik, radyolojik bulguları ile ve ağrı-fonksiyon skorlaması ile uyumluluk göstermeli ve hastalığın şiddetindeki en küçük değişimi ortaya koyabilmelidir (9).

BB'nin klinik yararının anlaşılabilmesi için öncelikle kullanılan ölçüm yönteminin standardizasyonunun sağlanması gerekir. Örnek alım saati, alım ve saklanma koşulları, her bir belirtecin sirkadiyen ritmi bilinmelidir. Bazıları fiziksel aktivite, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenebilir. Kırıkta belirteçlerinden C-terminal çapraz bağlı tip II kollajen (CTX-II) ve serum kırıkta oligomerik matriks proteini (COMP) çok az sirkadiyen değişkenlik gösterir (7).

OA'nın ileri evrelerinde kırıkta dokuda büyük ölçüde hasar meydana geldiğinden çok düşük konsantrasyonda belirteç saptandığında yorum yapmak zorlaşacaktır.

Serum hyaluronik asit örneğinde olduğu gibi besinlerle BB düzeylerini değiştirebilir. Beslenme sonrası 1. saatte hyaluronik asit düzeyleri en tepe noktaya ulaşır. Bu nedenle OA'da BB'nin serum düzeyleri aç karnına bakılmalıdır. BB'nin metabolize edilmesi, böbrekten atılımı, ilaçlarla da etkilenebilir. İdrar CTXII düzeyi ibuprofen tarafından etkilenebilir (7).

COMP, kondroitin sülfat, idrar CTXII gibi bazı BB düzeyleri eklem patolojisi yanında yaş, cinsiyet ile de değişiklik gösterebilir. Ayrıca etnik köken, vücut kitle indeksi BB'nin bazal ölçüm değerlerini etkileyebilir.

OA'da kullanılacak BB ile ilgili farklı sınıflamalar yapılmaktadır. Bunlar direkt ve indirekt belirteçler, köken aldıkları dokulara göre (kırıkta, kemik ve sinovyal doku) veya sentez ve yıkımı gösteren belirteçler şeklinde olabilmektedir. OA gelişim ve seyrinde kırıkta kadar kemik ve sinovyal dokunun da katkılarının olduğu düşünülürse köken aldıkları dokulara göre sınıflamak daha doğrudur (9).

Kemik Belirteçleri

Tablo 1'de gösterilen kemik yapım ve yıkım belirteçleri, bölgesel subkondral kemik yapısındaki bozukluklardan etkilenebilir. Serum ve idrar konsantrasyonları yaş, menopoza, osteoporoz ve diğer kemik hastalıkları nedeniyle değişkenlik gösterebilir. Sonuçları etkileyebilecek bu kadar faktör olması

nedeniyle OA'da kemik belirteçleri uyumsuz sonuçlar vermektedir. Hızlı seyirli OA'lı olgularda idrar C terminal ve tip I kollajen telopeptid düzeyleri (CTX-1) yavaş seyirli olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (10). Kemik sialoprotein (BSP) aktif osteoblastların bir ürünü olup mineralize kırıkta ve subkondral kemik dokusunun birleşme bölgelerinde bulunmaktadır ve artmış serum BSP düzeyi kemik matriks dönüşümünü yansıtmaktadır (11). COMP ve BSP'nin birlikte ölçümünün kronik diz ağrılı olgularda OA gelişimini belirleyecek prognostik belirteç olabileceği konusunda kanıtlar vardır (12). Kemikte nonkollajen matriksin önemli bir bileşeni olan osteokalsin ise mineralizasyon sırasında matrikse salınır. Ölçümü kemik oluşumu konusunda bilgi verir. Subkondral kemik metabolizmasını göstermesi açısından önemlidir (9).

Kırıkta hasarı sırasında kemik metabolizmasında değişiklikler olmakta ve kemiğe ait moleküller vücut sıvılarında artmaktadır. Genel görüşe göre artmış serum BSP düzeyi kemik matriks döngüsünü yansıtmaktadır (9).

Kemik belirteçlerinin belirgin sirkadiyen ritim değişiklikleri göstermeleri ve uyumsuz sonuçların alınması nedeniyle son yıllarda kırıkta ve sinovyal doku belirteçleri üzerinde daha fazla yoğunlaşmıştır.

Kırıkta Yapım Belirteçleri

Eklem kırıktağında ağırlıklı olarak bulunan tip II kollajen kondrositlerde prokollajen olarak sentezlenir. Sonrasında ekstremler sıvıya salınır ve burada prokollajen karboksil ve aminopropeptidleri (sırasıyla PIICP ve PIINP) ana yapıdan ayrılarak matür kollajen sentezi tamamlanır. Bunlar eklem kırıktağında kollajen sentezinin önemli bir göstergesidir ve kırıkta dokusu, serum ve sinovyal sıvıda düzeyleri ölçülebilmektedir (7).

PIICP ve PIINP kırıktağında en yaygın bulunan tip II kollajen hakkında fikir verebilir (Tablo 1) (7).

Diz yaralanması olan bireylerin sinovyal sıvılarında OA gelişimi henüz pre-radyolojik dönemde propeptid düzeyi maksimum düzeylere ulaşmaktadır (13).

Garnero ve ark tarafından yapılan bir çalışmada OA'lı hastaların serum PIIANP düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (8). Serum PIIANP düzeyleri ile birlikte idrar CTX-II düzeylerinde artış olması eklem harabiyetinin daha hızlı geliştiğini gösterebilir. PIICP düzeyleri erken OA tanısının konulması açısından umut vermektedir.

YKL-40

Kırıkta yapım belirteçlerinden olan YKL-40'ın bir diğer adı da glikoprotein 39'dur. İleri dönem OA'da serum ve sinovyal sıvılarda yüksek miktarda bulunur. Kalça OA'da serum düzeylerinin arttığı saptanmıştır. YKL-40 düzeyleri başta enflamasyon olmak üzere diğer patolojilere bağlı olarak da yükselir. Bu nedenle enflamasyon belirteci olarak kabul edilebilir (7,15).

**Tablo 1-** OA'da Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler

| | Yapım | Yıkım |
|--|--|--|
| KEMİK | | |
| Tip I kollajen | N ve C propeptidler (PICP ve PINP) | Piridinolin (PYD), Deoksi piridinolin C ve N telopeptid (CTX-I, NTX-I) |
| Kollajen olmayan proteinler | Osteokalsin, Kemik alkalin fosfataz | Sialoprotein (BSP) Tartrata dirençli asit fosfataz (TRAP) |
| KIKIRDAK | | |
| Tip II kollajen | N ve C propeptidler (PIICP, PIIANP, PIIINP) | PYD, CTX-II Tip II kollajen a fragmanları |
| Agrekan | Kondroitin sülfat epitoplari | Keratan sülfat epitoplari |
| Agrekan ve kollajen olmayan proteinler | Glikoprotein-39 (YKL-40) Kıkırdak kökenli retinoik asit duyarlı protein | COMP SLRPs |
| SİNOVYAL DOKU | | |
| Tip III kollajen | Tip II N propeptid (PIINP) | PYD, CTX-I, NTX-I, Glikozil-galaktozil-piridinolin (Gly-Gal-Pyd) |
| Kollajen olmayan proteinler | Hyaluronan, YKL-40, COMP | |
| Proteazlar ve inhibitörleri | Doku matriks proteinazlar (TIMP 1,2) | Matriks metalloproteinazlar (MMP 1,2,3,9) |
| Sistemik enflamasyon | Yüksek duyarlı CRP | |

Kıkırdak Yıkım Belirteçleri

Kartilaj Oligometrik Matriks Proteini (COMP)

Yıkım belirteçleri içerisinde en bilinen belirteç COMP'tur. Artan düzeylerinin OA'nın ilerlediğini gösterdiği düşünülmektedir. COMP sadece kıkırdaktan değil, sinovyal hücreler, tendon fibroblastları ve osteoblastlar tarafından da sentezlendiği için artışı kıkırdak yıkımına bağlı olabileceği gibi sinovyal enflamasyona bağlı da olabilir. Diz OA'nde serum COMP düzeyi ile sinovit derecesi uyumludur ancak OA'nın derecesi ile uyumlu olmadığı gösterilmiştir. COMP'un özgüllüğünün olmayışı OA/RA'da eklem hasarındaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanımını kısıtlayabilir(3,7,9).

TİP II Kollajen Yıkım Ürünleri

Tip II kollajen yıkım ürünlerinin OA ve RA tanısı ve izleminde belirteç olarak kullanılabilmesi konusunda ortak görüş hakimdir(3,7).

C2C ve C1-2C, tip II kollajenin spesifik kollajenazlarla yıkımı sonrası oluşan yeni epitoplardır. Bu nedenle kıkırdak yıkımı hakkında direkt fikir verebilir. C1,2C düzeyleri OA'lı kıkırdakta normal kıkırdak dokuya göre daha yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (7).

CTX-II de tip II kollajen yıkım ürünüdür ve kıkırdak hasarının önemli bir göstergesidir. İdrar CTX-II düzeyleri RA ve OA'da yükselir ve yüksek düzeylerin eklem erozyonu ile uyum-

luluk gösterdiği saptanmıştır (16). Garnero ve ark. diz OA'lı hastalarda idrar CTX-II ölçümünün eklem hasarının prognozunda belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermişler ve eklem kıkırdagının hızlı dejenerasyonunun belirleyicisi olarak kullanılabileceğine ilişkin bulgular elde etmişlerdir (17).

Bir başka çalışmada ise idrar CTX-I ve CTX-II ve serum COMP düzeylerinin diz OA'nın erken evrelerinde fokal kıkırdak lezyonlu hastaları ayırt edilebileceği belirlenmiştir (18).

Kıkırdak türevi belirteçler açısından Bettica ve ark. idrar CTX-I ve diz OA gelişimi arasında ilişki bulmuşlardır(10). İdrar CTX-II de diz ve kalça OA ilerlemesini gösteren iyi bir belirteç olarak bildirilmiştir (19-21).

Oligosakkaritler

Kondroitin sülfat ve keratan sülfat agregan proteinine bağlanan oligosakkaritler olup kıkırdak yapım ve yıkımının değerlendirildiği ilk moleküllerdir. Bu oligosakkaritlerin agregana bağlanmaları molekülün uzunluğuna ve sülfatlanmasına göre değişir, dolayısıyla kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Uzun süreli hastalıkta ve belirgin kıkırdak kaybında dolaşımda yüksek konsantrasyonda bulunur. Her ne kadar kıkırdak dokuda en yüksek konsantrasyonda olsa da kondroitin sülfat ve keratan sülfat epitoplari kıkırdak dışında, ekstraselüler matriksin agregan dışındaki moleküllerinin yapısında da bulunabilir. Bu nedenlerle oklinik değerlendirme ve tedavi izleminde belirteç olarak kullanımları oldukça kısıtlıdır.



Biglikan, dekorin, fibromodulin ve lumikan ise kırıkdağın küçük-lösinden zengin proteoglikanlardır (SLRPs). Agrekan gibi kırıkdağ yapının büyük molekülü yanında bu küçük proteoglikanların da yıkımı, aktif OA olduğunu düşündürür (7).

Sinovyal Doku Yapım Belirteçleri

Hyaluronan

Yüksek moleküler ağırlıklı sülfat içermeyen glikozaminoglikandır (GAG). Serum hyaluronan düzeyi yüksek olan OA'lı hastalarda radyolojik ilerlemenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Belirgin sirkadiyen ritim göstermesi nedeniyle günlük pratikte belirteç olarak kullanışlı değildir (7).

Yüksek Duyarlı CRP

OA kondrosit metabolizmasındaki defekte bağlı gelişmekte ve bu nedenle doğası gereği RA'da görülen yaygın sistemik belirtiler görülmemekle birlikte OA'da akut faz proteinlerine artan bir ilgi vardır. Yüksek duyarlı CRP düzeylerinin hızlı ilerleyen kalça ve diz OA'da prognozu kestirme özelliği olabileceği bildirilmiştir. İlerlemiş kalça ve diz OA'lı hastalarda yüksek duyarlı CRP ve OA şiddet ve boyutu arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada OA'nın boyutuyla olmasa da ileri OA'lı hasta grubunda ağrı şiddeti ile yüksek duyarlı CRP arasında ilişkili bulunmuştur (22).

Normal popülasyonda IL-6, TNF-a ve CRP düzeylerinin radyografik diz OA'sında yardımcı bir belirteç olup olamayacağını belirlemek amacıyla planlanan bir çalışmada K/L sınıflamasına göre radyolojik diz OA'sının prevalans ve insidansı ile IL-6'nın dolaşan kandaki düzeyleri arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur (23).

Sinovyal Doku Yıkım Belirteçleri

Matriks Metalloproteinazları (MMP)

Daha çok RA ile ilgili olan çalışmalarda ölçülmüştür. Metalloproteinaz enzim grubu, hem agrekan hem tip II kollajene etki yaparak ekstraselüler matriks elemanlarında yıkıma neden olabilir (7).

Metalloproteinazların doğal inhibitörü olan doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) hem kondrositlerden hem de sinovyal hücrelerden salınırlar. Kalça veya diz OA'lı hastalarda sinovyal sıvı ve serum MMP-1 ve MMP3 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. MMP-1 ve MMP-3 düzeylerinin sadece RA ve OA'da değil sistemik lupus eritematozus gibi diğer enflamatuvar durumlarda da yüksek saptanabileceği bildirilmiştir (7,24).

Glikozin-Galaktozin-Piridinolin

Ekstraselüler matriks içinde kollajen tip II fibrilleri üçlü alfa heliks şeklinde yerleşir. İnsan sinovyasında bol miktarda bulunurken kırıkdağ ve diğer dokularda çok düşük düzey-

lerde bulunurlar. Diz OA'da idrar Glc-Gal-Pyd düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (7, 25).

Sinovyal belirteç olarak kullanılan hyaluronan, YKL-40 ve N propeptid tip III prokollajen sinovyal dokuya özgü değillerdir.

Diğer Belirteçler

Obezite ile ilişkili metabolik değişiklikler OA için olası nedensel etmenlerdendir. Leptin temel olarak adipozitlerden salınır ancak kondrositlerden de salınır ve üretimi OA'lı olguların kırıkdağında artar. Sinovyal sıvıda leptin düzeyleri KMY ile ilişkilidir bu nedenle bu OA patogenezinde olası metabolik bir faktördür.

Obezite ile ilişkili kalça OA'da leptin ve IL-6 gibi belirteçlerin rolü açık değildir. Bunu belirlemek için yapılan bir çalışmada metabolik ve enflamatuvar mekanizmaların kalça OA etyolojisinde rolü olabileceği ve kemik kompozisyonu ve kalça eklem aralık daralması arasındaki ilişkinin özellikle kadınlarda leptin aracılığıyla olduğu belirlenmiştir (26).

Sonuç olarak OA'nın erken tanı ve tedavi izlemi konusunda BB ve özellikle tip II kollajen yapım, yıkım ve sinovyal doku belirteçleri önemli katkılar sağlar. Potansiyel olarak OA ilerleyişini önceden tahmin edebilen araştırma düzeyinde birçok BB vardır ancak ilerlemeler yavaştır. Bir molekülün belirteç olabilmesi için biyolojik ve metodolojik açıdan duyarlı ve özgül olması gerekmektedir. COMP, antijenik keratan sülfat, hyaluronan, YKL-40, tip III kollajen N-propeptid ve idrar glikozil-galaktozil piridinolin en ümit vadeden BB olarak dikkati çekmektedir. Diz OA'da MRG ile belirlenen kırıkdağ kaybını önceden gösteren tek belirteçin serum COMP olduğu ifade edilmektedir (27). Ancak BB ile ilgili yapılan daha kapsamlı randomize ve kontrollü araştırmalarla OA'sında erken tanı, prognoz ve tedavi yanıtını belirleme konularında yararlı bilgiler sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kirwan JR, Elson CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. *J Rheumatol* 2000;27:834-36.
2. Vignon E, Garnero P, Delmas P, et al. Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES): Osteoarthritis Section. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis: an update on biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:289-93.
3. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42(4):279-309.
4. Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis



- and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2000;43:953-68.
5. Bruyere O, Collette J, Kothari M, et al. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging and biochemical markers: a one-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1050-4.
 6. Wang Y, Ebeling PR, Harina F, O'Sullivan R, Cicuttini FM. Relationship between bone markers and knee cartilage volume in healthy men. *J Rheumatol* 2005;32:2200-4.
 7. Göğüş FN, Sepici V. Osteoartritte kullanılan biyolojik belirteçler. In: Saridoğan M (Ed). Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, pp 89-93.
 8. Taşkıran E, Taşkıran D, Kutay FZ, Lök V. Sinoviyal sıvıdaki kırık matris ürünlerinin osteoartrit olgularının erken tanı ve izlenimindeki önemi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1995;29:455-8.
 9. Taşkıran D. Kırık yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41-Suppl 2:6-12.
 10. Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from Chingford study. *Arthritis Rheum* 2002;46:3178-84.
 11. Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M, et al. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3289-94.
 12. Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37:46-50.
 13. Lohmander LS, Yoshihara Y, Roos H, Kobayashi T, Yamada H, Shinmei M. Procollagen II C-propeptide in joint fluid: changes in concentration with age, time after knee injury, and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1765-9.
 14. Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC, et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2613-24.
 15. Christgau S, Cloos PAC. Cartilage degradation products as markers for evaluation of patients with rheumatic disease. Clinical keys for evaluation of patients with rheumatic disease. *Clinical and Applied Immunol* 2004;4:277-94.
 16. Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M, et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict x-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1609-14.
 17. Garnero P, Conrozier T, Christgau S, Mathieu P, Delmas PD, Vignon E. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:939-43.
 18. Streich NA, Zimmermann D, Schmitt H, Bode G. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency. *Int Orthop* 2011 Jan 11 (PMID:21221577).
 19. Mazieres B, Garnero P, Gueguen A, et al. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis: the ECHODIAH Cohort. *Ann Rheum Dis* 2006;65:354-9.
 20. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zienstra SM, et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004;50:2471-8.
 21. Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:27-32.
 22. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Gunther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):200-5.
 23. Livshits G, Zhai G, Hart DJ, Kato BS, Wang H, Williams FMK, Spector TD. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(7): 2037-45.
 24. Lohmander LS. Markers of altered metabolism in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;70:28-35.
 25. Garnero P, Piperno M, Gineys E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:619-26.
 26. Stannus OP, Jones G, Quinn SJ, Cicuttini FM, Dore D, Ding C. The association between leptin, interleukin-6, and hip radiographic osteoarthritis in older people: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R95.
 27. Dieppe PA, Cushnaghan J, Shepstone L. The Bristol 'OA 500' study: progression of osteoarthritis over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:87-97.