

Sinoviyal sıvıdaki kıkırdak matriks yıkılım ürünlerinin osteoartrit olgularının erken tanı ve izlenimindeki önemi

Emin Taşkiran⁽¹⁾, Dilek Taşkiran⁽²⁾, Fatma Z. Kutay⁽³⁾, Veli Lök⁽⁴⁾

Osteoartrit, kıkırdak matrikste yapım ve yıkım olayları arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan ilerleyici bir hastalık olup, günümüzde tanısı klinik ve radyolojik bulgularla ancak geç evrelerde konulabilmektedir. Primer veya sekonder osteoartritte, kıkırdak yaralanmalarına bağlı olarak eklem aralığına salınan kıkırdak yıkılım ürünleri artmakta ve bu ürünlerin biyokimyasal analizi kıkırdak hasarı hakkında bilgi vermektedir. Bu yazıda kıkırdak matriksinin turnoverini gösteren biyokimyasal markerlerin osteoartritin erken tanısında ve tedavinin izleminde kullanılabilirliği tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Osteoartrit, proteoglikanlar, kollajenler, kıkırdak matriks, sinovial marker

The significance of measurement of cartilage matrix degradation products by synovial fluid analysis in the early diagnosis and monitorization of osteoarthritis

Osteoarthritis, is a slowly progressive disease that is caused by an imbalance between synthesis and breakdown of cartilage matrix. Diagnosis is commonly performed clinically and radiologically during the late stages of disease. In both primary and secondary arthritis, the degradation products of cartilage matrix released into the synovial fluid is found elevated and can be detected using sensitive biochemical methods before the radiological findings manifest. In this paper, the matrix molecules and fragments used as the markers of cartilage turnover in the early diagnosis and monitorization of osteoarthritis will be discussed.

Keywords: Osteoarthritis, proteoglycans, collagens, cartilage matrix, synovial markers

Osteoartrit (osteoartroz, artroz), yavaş gelişim gösteren, kronik seyirli ve etiolojisinde çok sayıda etkenin sorumlu olduğu bir eklem hastalığıdır. Günümüzde ileri yaşlarda yarattığı sakatlık problemi nedeniyle toplum ve sosyal yaşam açısından da önemli sorunlara neden olmaktadır (2, 9, 18).

Osteoartrit tanısı klasik olarak, klinik bulguları destekleyen radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ile konulmaktadır. Ancak özellikle herhangi bir makroturma atağına bağlı olmaksızın gelişen primer osteoartritte radyolojik bulgular açık hale gelmeden yıllar önce başlamakta ve patoloji çoğu zaman erken olarak ortaya konamamaktadır. Oysa erken tanı, eklemde destrüksiyona uğramadan konservatif yöntemlerle tedavisini sağlayabilecektir. Ancak radyolojik bulgular açık hale gelmeden önce tanının non-invaziv yöntemlerle konması zordur. Günümüzde kıkırdak biyokimyası alanında yapılan yoğun çalışmalar, eklem ve eklem içi yapılar hakkında ayrıntılı bilgiler vermektedir. Bu çalışmalar bir yandan osteoartritin etiopatogenezini aydınlatmaya çalışırken bir yandan da hastalığın erken evrelerde tanınmasını sağlayacak biyokimyasal tanı ve izlem yöntemlerinin geliştirilmesini hedeflemektedir. Henüz araştırma aşamasında olan bu çalışmalarda, serum ve sinoviyal sıvılarda kıkırdak matriks yapım ve yıkım hızını yansıtacak biyokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Bu yazıda, normal ve osteoartritte kıkırdak dokusundaki metabolik olaylara kısaca değinildikten sonra osteoartritin erken tanısını amaçlayan sinoviyal sıvıdaki kıkırdak markerlerinin tanımlaması yapılacak ve bu konudaki son çalışmalar sunulacaktır.

Eklem kıkırdağının biyokimyasal özellikleri

Eklem kıkırdağı, özelleşmiş kıkırdak hücreleri olan kondrositlerin heterojen bir şekilde dağılmış olduğu ekstrasellüler matriksten meydana gelmektedir. Ekstrasellüler matriksin en önemli bileşenleri proteoglikanlar kollajenler, su ve düşük düzeylerde bulunan protein ve glikoproteinlerdir. Tüm bu bileşenler ekstrasellüler matrikse biyokimyasal ve mekanik özelliklerini vermektedirler (2, 5, 8, 9, 18).

Eklem kıkırdağının sentezi ve devamlılığı kondrositlerce sağlanmaktadır. Bu hücreler metabolik olarak aktif olup ortamda çözünmüş mediatörler olarak bulunan büyüme faktörlerine, interlökinlere ve farmakolojik ajanlara, mekanik yüklenmelere ve hidrostatik basıncadaki değişikliklere duyarlıdır (5).

Normal eklem kıkırdağının biyokimyası incelendiğinde yaş ağırlığının %65-80'in su, %10-20'sinin Tip II kollajen, % 4-7'sinin agrekan olduğu görülmektedir. Bu makromoleküllerin yanısıra %5 oranında küçük moleküllü proteoglikanlar, kollajenler (Tip V, VI, IX, X, XI) link, protein, fibronektin ve lipidler bulunmaktadır (2, 4, 5, 8, 15, 16, 18).

Kollajenler, eklem kıkırdağını oluşturan en önemli yapısal bileşenler olup kıkırdağın kuru ağırlığının yaklaşık %70'ini yaparlar. Günümüzde genetik olarak farklı 29 zincire sahip 15 farklı kollajen tipi belirlenmiştir. Eklem kıkırdağındaki total kollajenin %90-85'i Tip II kollajen, geri kalan küçük bir bölümü de Tip V, VI, IX, X ve XI kollajendir. Bu farklı kollajen tiplerinde en önemli ortak özellik üçlü sarmal yapının bulunma-

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(2) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(3) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(4) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

sıdır. Kollajenlerin eklem kıkırdağındaki en önemli fonksiyonları dokuyu tensil özellikler kazandırmak ve proteoglikanları ekstrasellüler matriks içinde immobilize etmektir (2, 5, 8, 11, 18).

Proteoglikanlar oldukça karmaşık yapıda makromoleküller olup tipik olarak ortada 2000 aminoasit içeren bir kor proteinine bağlanmış halde bulunan 80-100 adet kondrotin sülfat, 30 adet keratan sülfat zinciri içermektedir. Proteoglikanlar, bazen protein-polisakkaridler veya bazı genetik hastalıkları tanımlarken mukopolisakkaridler olarak da isimlendirilir. Kıkırdak proteoglikanlarının %80-90'ı agrekan olarak bilinen, bir bağlayıcı protein (link protein) aracılığı ile hialüronik aside bağlanarak agregatlar oluşturmuş yapılarıdır. Agregatlar halinde bulunan proteoglikanları ileri derecede hidrofilitirler. Proteoglikanlar büyük ve karmaşık yapıları nedeniyle proteoglikan-proteoglikan ağını ve kollajen-proteoglikan etkileşimini sağlarlar; ayrıca eklem kıkırdağında su moleküllerinin tutulmasından sorumlu tutulurlar (2, 5, 11, 13, 18, 19).

Eklem kıkırdağının metabolizması

Metabolizma, özetle sentez (anabolizma) ve yıkım (katabolizma) olaylarını kapsayan bir kavram olarak tanımlanabilir. Eklem kıkırdağı da kendisini oluşturan yapısal moleküllerin sürekli olarak yıkılıp yeniden sentezlendikleri metabolik olarak aktif dokudur.

Eklem kıkırdağı diğer dokularla karşılaştırıldığında oksijenin oldukça düşük düzeylerde kullanıldığı; bu nedenle glikolitik olayların hakim olduğu bir dokudur. Kondrositler, anaerobik koşullarda protein yapıları ve glikozaminoglikanları sentezleyip, ardından bu yapıları uygun kor proteinlerine ekleyip ekstrasellüler matrikse salınmalarını sağlamaktadırlar. Bütün bu işlevleri nedeniyle kondrositler ekstrasellüler matrikste sentez ve yıkım olaylarının dengeli bir şekilde yürütülmesinden sorumlu tutulmaktadırlar. Dengenin korunması ise kondrositlerin çevreden gelen kimyasal ve mekanik uyarılara verdikleri yanıtlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (2, 5).

Fizyolojik koşullarda kıkırdak matriksinin turnoveri oldukça yavaş olup, ortalama yarı ömrü ayları hatta yılları almaktadır. Kıkırdak turnoveri, yıkımda ve yapımında görevli birtakım matriks molekülleri sayesinde düzenlenmektedir. Bunlardan yıkımda etkili olan ve kondrositlerden ve sinoviositlerden salgılanan proteolitik enzimler (proteinazlar) önemli role sahiptirler. Bu enzimler, aktivite olabilmeleri için Cu^{2+} ve Zn^{2+} elementlerine gereksinim göstermeleri nedeniyle "metalloproteinazlar" olarak isimlendirilirler. Eklem kıkırdağı için önemli olan metalloproteinazlar; stromelisin, kollejenaz, jelatinaz ve katepsinlerdir. Kollejenaz; Tip II ve Tip X kollajen üçlü sarmal yapısını yıkıma uğratan bir enzim olarak tanımlanmıştır. Gelatinaz ise kollajenaz tarafından bozulmuş olan sarmal yapıların açığa çıkardığı zincirlerini bozan bir enzimdir. Stromelisin, Tip II ve Tip IX'nın sarmal olmayan yapılarına ve agrekanın yapısındaki kor proteinine karşı etkili olmaktadır. Bu enzimlerin dokularındaki etkinlikleri çeşitli faktörlerle aktive ya da inhibe olmaları ile sağlanmaktadır (2, 4, 5, 7, 18).

İkinci bir grup enzim olan katepsinler ise agrekan molekülünü yıkarak etkili olmaktadır. Başlıca katepsin B ve D olmak üzere 2 tipte enzim tanımlanmıştır. Eklem kıkırdağı, proteolitik enzimler dışında yine kondrositler ve sinoviositlerce sentezlenen ve salgının İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi çözünmüş halde bulunan ve hedef dokularda metabolik faaliyetlerin düzenlenmesinden sorumlu 'sitokin' adı verilen mediatörlerin etkisi altındadır. Özellikle IL-1, osteoartrit ve romatoid artrit olgularında yoğun bir şekilde araştırılmış bir sitokin olup proteoglikan ve kollajen sentezini inhibe etmesi nedeniyle bu hastalıkların etiopatogenezinde sorumlu tutulmuştur (2, 4, 5, 8, 18).

Eklem kıkırdağının yapım faaliyetlerinin düzenlenmesinden 'büyüme faktörleri' olarak ifade edilen düzenleyici moleküller sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerden osteoartrit etiolojisinde rol oynayanları plaket kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) dır. Bu faktörlerin başlıca fonksiyonları proteolitik enzimleri inhibe etmek, proteoglikan sentezini stimüle etmek, hasara uğramış kıkırdak bölgelerinde iyileşmeyi hızlandırmaktır (2, 5, 8, 18).

Kartilaj matriks proteinlerinin primer olarak yıkımları ekstrasellüler olarak gerçekleşmektedir. Yıkım sonucu açığa çıkan proteoglikan fragmanları kondrositlerce alınıp intrasellüler lizomal enzimlerce yıkıma uğratılmakta ve eklem boşluğuna verilmektedir. Eklem boşluğuna salgılanan matriks molekülleri sinoviyal hücrelerce alınıp ileri bir yıkıma uğratılmakta veya sinoviyal sıvı aracılığı ile lenfatik dolaşıma verilmektedir. Kalan fragmanların büyük bölümü kan dolaşıma ulaşmakta ve karaciğer hücrelerince dolaşımdan temizlenmektedir (2, 4, 18, 19).

Osteoartritte kıkırdak metabolizması

Osteoartrit araştırmalarında elde edilen belki de en ilginç sonuçlardan biri osteoartriti dokulardan elde edilen kondrositlerin normal dokulardan elde edilen kondrositlere göre metabolik olarak daha aktif olduğudur. Proteoglikan ve kollajen sentez hızının ölçüldüğü bu çalışmalarda ortaya çıkan bir diğer sonuç da metabolik aktivitenin hastalığın şiddeti ile paralel olarak artması olmuştur (1, 2, 3, 10, 18).

Osteoartriti dokuda kollajen sentezi artmış olmakla birlikte, kollajenin matriks bütünlüğünü sağlayıcı özellikleri kaybolmuştur. Daha ilerki çalışmalar osteoartriti dokularda, özellikle onarım bölgelerinde Tip II kollajen sentezinin Tip I kollajene göre artmış olduğunu; böylelikle onarım dokusunda hyalen kartilajın fibrokartilaja göre daha önemli rol üstlendiğini göstermiştir (18).

Osteoartrit dokusunda kondrositlerin matriks onarımını başlatmaları nedeniyle proteoglikan sentezi artmıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar osteoartriti dokularda ilk olarak gelişen biyokimyasal yanıtın proteoglikan sentezindeki artış olduğunu göstermiştir. Buna karşın bir diğer önemli bulgu da sentezdeki artışa rağmen dokunun azalmış olduğudur. Bu da sen-

tez hızındaki artışla birlikte proteoglikan yıkılım hızının da artmış olmasına bağlanmaktadır (2, 18). Proteoglikan yıkılım hızının artması osteoartrit etiyopatogenezindeki en önemli biyokimyasal değişiklik olarak kabul edilmekte ve bu olay osteoartritli dokudaki proteolitik enzimlerin aktivitelerinin yükselmesi ile ilişkili görülmektedir (2, 4, 5, 6, 8).

Daha önce de belirtildiği gibi sitokinlerin, özellikle IL-1 ve TNF- α 'nın kollajen ve proteoglikan yıkımını arttırmaları nedeniyle dejeneratif ve inflamatuvar eklem hastalıklarının etiyopatogenezindeki önlemleri bir çok çalışma ile ortaya konmuştur (2, 4, 8, 18).

Bütün bu bulgular göz önünde tutulduğunda kıkırdak dokusunun devamlılığı sentez ve yıkılım hızındaki dengeye bağlıdır ve eklem kıkırdağının dejenerasyonu da bu dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Kıkırdak metabolizmasının monitorizasyonu

Genel olarak, eklem kıkırdağını ilgilendiren patolojilerde kıkırdak turnoverini gösteren markerların başlıcaları şu şekilde özetlenebilir:

1. Sitokinler
2. Proenzimler
3. Aktif proteinazlar
4. Proteinaz inhibitörleri
5. Proteinazlar tarafından açığa çıkarılan matriks fragmanlar
6. Kıkırdak bileşenlerine karşı organizma tarafından geliştirilen antikorlar.

Bu markerler 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 yıkılım ürünlerinin daha duyarlı yöntemlerle ölçümünü sağlamıştır (5, 7, 10, 11, 13, 14, 15, 16).

Günümüzde bu yöntemler kullanılarak inflamatuvar ve dejeneratif eklem hastalıklarında serum ve sinoviyal sıvılarda proteoglikan yıkılım ürünleri ölçülebilmektedir. Saxne ve ark. romatoid artritli hastalardan elde edilen eklem sıvılarında hastalığın radyolojik evresiyle uyumlu olarak proteoglikan fragmanlarının yükseldiğini saptamışlardır (16, 17). Yine bazı diğer çalışmalarda sinovial sıvıdaki proteoglikan düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (1, 3, 10).

Osteoartrit araştırmalarında hayvanlarda geliştirilen deneysel artrit modelleriyle kıkırdak metabolizması çok çeşitli yönleriyle araştırılmaktadır. Bu modellerde genellikle kimyasal ajanlar (papain, kimopapain, ovalbumin) kullanılmakta ya da eklem içi yapılar cerrahi uygulayarak (ACL traksiyonu veya menisektomi) deneysel artrit geliştirilmektedir (10, 12, 14). Bu araştırmalardan birinde Messner ve ark. tavşanlarda cerrahi yolla geliştirdikleri deneysel osteoartrit modelinde sinoviyal sıvı proteoglikan fragmanlarında artrit şiddetiyle korelasyon gösteren artış saptamışlardır (10).

İnsandaki çalışmalar ise osteoartritin multifaktöriyel etiyolojisi ve bireysel farklılıklar nedeniyle bazı güçlükleri beraberinde getirmektedir. Osteoartritin erken tanısını ortaya koymaya yarayacak yöntemler, belirtilen nedenlerden ötürü primer osteoartrit olgularından çok posttravmatik osteoartrit olgularında denenmekte ve başarılı bulunmaktadır. Bu olguların tercih edilmesindeki sebepler; olayın başlangıç anının belirlenebilmesi, erken ve kesin tanının artroskopi ile konulabilmesi ve bu hastaların erken evrelerden itibaren izlenimlerinin mümkün olmasıdır. Posttravmatik osteoartriti olgularda ortaya çıkan kıkırdak yaralanmaları travma anında ve sonrasında yapılacak sinovial sıvı analizleri ile izlenerek gelecekteki ortaya çıkabilecek bazı dejeneratif değişiklikler önceden tahmin edilebilmektedir. Bu konuda oldukça önemli araştırmaları olan Lohmander ve ark. akut diz travmalı hastalarda (ACL rüptürü ve menisküs lezyonu) yaptıkları çalışmada proteoglikan antikor düzeylerinin travmanın şiddetiyle ilişkili olarak sinovial sıvıda ve serumda yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada, proteoglikan fragmanlarına karşı gelişen antikor düzeylerinin bazı hastalarda zamana bağlı bir şekilde düşerken bazı hastalarda yüksek kalmaya devam ettiği saptanmıştır. Bu kişiler ileride osteoartrit gelişimi açısından riskli grupta kabul edilmekte; ancak bu sonuçların uzun yılları kapsayan prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiği de belirtilmektedir (6). Lohmander ve ark. bir başka çalışmalarında akut diz travmalarından sonra sinoviyal sıvı örneklerinde proteoglikan ve metalloproteinazlardan stromelinin düzeylerinde normal sinoviyal sıvılara göre anlamlı artış saptamışlar ve bu düzeylerin travmanın üzerinden 17 yıl geçmiş olgularda bile korunduğu gözlemişlerdir. Bu sonuçlar, hastaların eklem kıkırdağlarındaki destrüksiyonu göstermesi açısından osteoartritin erken tanısında ve uzun yılları kapsayan izleminde anlamlı bulunmuştur (7).

Sonuç

Günümüzde osteoartrit tanısı klasik olarak semptomlar, klinik bulgular ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır. Bu yöntemlerin yanısıra sintigrafi, manyetik rezonans görüntüleme ve artroskopi gibi daha kesin ve güvenilir yöntemler de kullanılmaktadır.

Eklem boşluğuna salınan kıkırdak matriks moleküllerinin yıkılım ürünlerinin ölçümü, kıkırdak matriks turnoverinin izlenmesine yardımcı olduğu gibi osteoartritin tanısı, izlemi ve prognozunu ortaya koyması açısından da ümit verici bulunmaktadır. Bu konuda sayısı hızla artan çalışmalar, bu ölçümlerin osteoartritin cerrahi ve farmakolojik ajanlarla tedavisinin izleminde de kullanılabilmesini bildirmektedir. Diğer testlerle karşılaştırıldığında maliyet açısından oldukça ekonomik olan bu analizlerin tanısasal amaçlı kullanılabilmesi için yeterli sayıda olgunun sinoviyal sıvılarının uzun yıllar boyunca belirli aralarla incelendiği çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Bensouyad, A., Hollander, A.P., Dularay, B., Bedwell, A.E., Cooper, R.A.: Concentrations of glycosaminoglycans in synovial fluids and their relation with immunological and inflammatory mediators in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 49: 301-307, 1990.
2. Musculoskeletal soft tissue aging: Impact on mobility, edited by J.A. Buckwalter, V.M. Goldberg, S.L. Woo. *American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 99-111, 1993.
3. Dahlberg, L., Ryd, L., Heinegard, D., Lohmander, S.: Proteoglycan fragments in rabbit joint fluid correlated to arthrosis stage. *Acta Orthop. Scand.* 64 (3): 312-316, 1993.
4. Lohmander, S.: Markers of cartilage metabolism in arthrosis. A review. *Acta Orthop. Scand.* 62 (6): 623-632, 1991.
5. Lohmander, S.: Proteoglycans of joint cartilage. Structure, function, turnover and role as markers of joint disease. *Bailliere's Clin Rheumatol.* Vol. 2 No. 1, 1988.
6. Lohmander, S., Dahlberg, L., Ryd, L., Heinegard, D.: Increased levels of proteoglycans fragments in knee joint fluid after injury. *Arthritis Rheum.* Vol. 32. No. 11, 1989.
7. Lohmander, S., Hoerrner, L.A., Dahlberg, L., Roos, H.: Stromelysin, tissue inhibitor of metalloproteinases and proteoglycan fragments in human knee joint fluid after injury. *J Rheumatol* 20 (8): 1363-1368, 1993.
8. Lohmander, S., Lark, M.W., Dahlberg, L., Roos, H.: Cartilage matrix metabolism in osteoarthritis; markers in synovial fluid, serum and urine. *Clin Biochem* 25 (3): 167-174, 1992.
9. Malemud, C.J.: Markers of osteoarthritis and cartilage research in animal models. *Curr Opin Rheumatol.* 5 (4): 494-502, 1993.
10. Messner, K., Gillquist, J., Björnsson, S., Lohmander, S.: Proteoglycan fragments in rabbit joint fluid correlated to arthrosis stage. *Acta Orthop. Scand.* 64 (3): 312-316, 1993.
11. Moller, H.J., Larsen, F.S., Ingemann-Hansen, T.: Eilea for the core protein of the cartilage large aggregatig, proteoglycan, aggrecan: Comparison with the concentrations of immunogenic keratan sulphate in synovial fluid, serum and urine. *Clin Chim Acta* 225 (1): 43-55, 1994.
12. Pritzker, K.P.: Animal models for osteoarthritis: Processes, problems and prospects. *Ann Rheum Dis.* 53 (6): 406-420, 1994.
13. Poole, A.R., Ionescu, M., Suan, A., Dieppe, P.A.: Change in cartilage metabolism in osteoarthritis are reflected by altered serum and synovial fluid levels of the cartilage proteoglycan aggrecan. Implication for pathogenesis. *J Clin Invest* 94 (1): 25-33, 1994.
14. Ratcliffe, A., Beauvais, P.J., Saed-Nejad, F., Shurety, W.: Synovial fluid analysis detect and differentiate proteoglycan metabolism in canine experimental models of osteoarthritis and disuse atrophy. *Agents Actions Suppl.* 39-P: 63-67, 1993.
15. Ratcliffe, A., Blingham, M.E., Saed-Nejad, F., Muir, H., Hardingham, T.E.: Increased release of matrix components from articular cartilage in experimental canine osteoarthritis. *J Orthop Res* 10 (3): 350-358, 1992.
16. Saxne, T., Heinegard, F., Wollheim, F.A.: Therapeutic effects on cartilage metabolism in arthritis as measured by release of proteoglycan structures into the synovials fluid. *Ann Rheum Dis* 45 (6): 491-497, 1986.
17. Saxne, T., Heinegard, D., Wollheim, F., Pettersson, H.: Difference in cartilage proteoglycan levels in synovial fluid in early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Lancet* July 20: 127-128, 1985.
18. *Orthopaedic basic science*; edited by S.R. Simon.: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 4-18, Port City Press, 1994.
19. Thomas, D.P., Bard, D., King, B., Dingle, J.T.: Clearance of proteoglycan from joint cavities. *Ann Rheum Dis* 46: 934-937, 1987.

Yazışma adresi:
Uzman Dr. Emin Taşkıran
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Bornova, İzmir, Türkiye