

## Çeşitli diz patolojilerinin eklem kıkırdağı üzerindeki yıkıcı etkileri

Emin Taşkiran<sup>(1)</sup>, Dilek Taşkiran<sup>(2)</sup>, Nadir Özkayın<sup>(3)</sup>, Fatma Z. Kutay<sup>(4)</sup>, Veli Lök<sup>(5)</sup>

*Erişkin eklem kıkırdağı sınırlı onarıma yeteneğine sahiptir. Yapım ve yıkımdaki denge matriks proteinlerinin eklem sıvısından ölçümleriyle ortaya konabilmektedir. Bu çalışmada oldukça sık karşılaşılan değişik diz eklemi patolojilerinin eklem kıkırdağı üzerine olan yıkıcı etkileri eklem sıvısından proteoglikan yıkılım ürünleri ölçülerek araştırıldı. Menisküs lezyonlu 36 olgu (Grup I), kronik ön çapraz bağ-menisküs lezyonu gösteren 15 olgu (Grup II), izole subakut-kronik ön çapraz bağ lezyonlu 8 olgu (Grup III), patellar ağrılı 14 olgu (Grup IV), gonartrozlu 13 olgunun (Grup V) 86 patolojik dizi çalışma kapsamına alındı. Aynı olguların 9 kontralateral normal dizi kontrol (NK) olarak kullanıldı. Tüm patolojik olgu gruplarında yıkılım ürünlerinin düzeyi NK'den anlamlı olarak yüksek bulundu. Ön çapraz bağ-menisküs grubunun değerleri izole menisküs grubundan anlamlı olarak yüksekti. Bu erken bulgular eklem için patolojilerden eklem kıkırdak turnoverinin önemli ölçüde etkilendiğini ortaya koymaktadır. Kıkırdak yapım ve yıkılımdaki bu dengesizliğin osteoartroza neden olup olmayacağını ortaya koymak için uzun süreli monitorizasyona gereksinim vardır.*

**Anahtar kelimeler:** Proteoglikanlar, kıkırdak matriks, diz eklemi

### **The detrimental effects of different knee pathologies on the joint cartilage**

*The adult joint cartilage has limited regeneration capacity. The balance between synthesis and degradation can be determined by the measurement of matrix proteins in the synovial fluids. In this study, the detrimental effects of different knee pathologies were investigated by measuring the proteoglycans degradation products in synovial fluids. Eighty six patients with unilateral knee pathologies were included in the study and classified as follow; meniscal lesion (Group I, n=36), chronic ACL and meniscal lesion (Group II, n=15), isolated subacute chronic ACL lesion (group III, n=8), patellar pain (Group IV, n=14), gonarthrosis (Group V, n=13), normal control (NC, n=9). The level of proteoglycan degradation products in pathological knees was significantly higher than those in the normal knees. Group II had statistically significantly higher values than group I (p<0.05). These data show that the cartilage matrix turnover is strongly effected by the internal derangement of the knee joint. Long-term monitorization is needed to clarify whether the imbalance of cartilage matrix turnover can eventually cause the osteoarthritis.*

**Keywords:** Proteoglycans, cartilage matrix, knee joint

Erişkin eklem kıkırdağı sınırlı onarıma yeteneğine sahiptir ve iç ortam dengesinin korunduğu koşullarda sürekli bir yapım ve yıkım halindedir (5). Fizyolojik olan bu yapım ve yıkım travmatik, yangısal veya idiyopatik olaylardan etkilenir. Eğer bu etkilenme yapım ve yıkımın sürekli bir dengesizliği haline dönüşürse osteoartroza giden olaylar zinciri gelişir (4, 5). Gerek sekonder gerekse primer artroza yol açan olaylar özellikle ortopedistin tanı koymasını sağlayan radyolojik bulguların ortaya çıkmasından yıllar önce başlamaktadır (1). Günlük uygulamada ortopedik cerrah tanıyı büyük sıklıkla radyolojik bulgular manifest hale geldikten sonra koymaktadır. Bu durum etiyojinin aydınlatılmasını güçleştirdiği kadar konservatif yöntemlerin geliştirilmesi ve uygulanmasını zorlaştırmaktadır (5). Kısaca eklem için ortam dengesini bozarak osteoartroza yol açabilen çeşitli diz patolojilerinin eklem kıkırdağı üzerine olan etkilerini erken evrelerde klinik muayene ve rutin radyolojik incelemelerle ortaya koymak olası görünmemektedir. Bu rutin tanı yöntemlerinin yerine göreceli olarak daha duyarlı olan kemik sintigrafisi, MRI, ofis-artroskopi ve patolojinin doğrudan geliştiği kıkırdak dokusunun yıkılım ürünlerinin

biokimyasal yöntemlerle ölçülmesi gibi yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (1, 3, 4, 5, 6, 7). Sinovyal sıvıda kıkırdak yıkılım ürünlerinin ölçülmesi son yıllarda giderek artan bir ilgi uyandırmıştır (2, 4, 7, 8, 11, 14, 15). Kıkırdak matriksin önemli bölümünü oluşturan ve kondrosit fonksiyonu hakkında da dolaylı bilgi veren proteoglikanların ölçümleri daha kolay olduğu için üzerinde en çok durulan yapılar olmuşlardır (5). Gerek sekonder gerekse primer osteoartrozda normal dizlere göre artmış proteoglikan yıkılım ürünlerinin bulunması son yıllarda bu ürünlerin osteoartrozun erken habercisi olduğu yolundaki görüşleri kuvvetlendirmiştir (4, 5, 11, 14). Sinovyal sıvıdan başka sistemik dolaşımında geçen bu ürünlerin dolaşımdan eliminasyonları hızlı olduğu için kısmen yavaş elimine edildikleri sinovyal sıvıdan ölçümleri daha gerçekçi sonuçlar vermektedir (1, 3, 6). Bu çalışmanın amacı sıklıkla cerrahi girişim gerektiren ve tanıları artroskopi ve MRI ile doğrulanmış çeşitli diz patolojilerinde sinovyal sıvıdaki proteoglikan yıkılım ürünlerini ölçerek bu patolojilerin kıkırdak üzerindeki yıkıcı etkilerini araştırmaktır.

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

(2) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Biyokimya Uzman Doktor, Fizyoloji Doktora Öğrencisi.

(3) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

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

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

## Hastalar ve yöntem

Artroskopik cerrahi endikasyonu konmuş çeşitli diz patolojileri bulunan 86 olgunun 86 patolojik ve 9 normal dizi çalışma kapsamına alındı. Olgular kronik izole menisküs lezyonu (Grup I), kronik ön çapraz bağ+menisküs lezyonu (Grup II), izole subakut-kronik ön çapraz bağ lezyonu (Grup III), patellar ağrı (Grup IV) ve gonartroz (Grup V), şeklinde gruplandırıldılar. Gonartrozlu olgular Ahlback kriterlerine göre Tip II, Tip III, yada Tip IV grubundandı. Gonartrozlu olgular sayı fazla olmadığı için kendi aralarında klasifiye edilmediler. Grup I'de 36 olgu, Grup II'de 15 olgu, grup III'de 8 olgu, Grup IV'de 14 olgu, Grup V'de 13 olgu, bulunmaktaydı. Tüm gruplardan karışık olmak üzere 9 olgunun asemptomatik, klinik ve radyolojik olarak normal 9 dizi kontrol grubu kapsamına alındı. Tüm eklem sıvıları yapılacak artroskopik girişim öncesi spinal yada genel anestezi altında elde olundu. Önce diz eklem boşluğu 20 cc kadar izotonik serumla şişirildi. Suprapatellar ve infrapatellar bölgeler sıvazlanarak eklem pasif ya da aktif olarak 20 kez fleksiyon ve ekstansiyon yaptırıldı. Daha sonra yıkama sıvısı dışarı alındı. Effüzyonlu dizlerin önce effüzyonu boşaltıldı ve sonra aynı işlem onlara da uygulandı. Alınan yıkama sıvıları santrifüje edilerek süpernatantları çalışma gününe dek -20°C'de saklandı. Yıkama sıvılarındaki proteoglikan yıkılım ürünleri motifiye dimethylmethylen blue (DMB) yöntemi ile ölçüldü (3). Köpek balığından elde edilen kondroitin sülfat 1-100 µg/ml konsantrasyonlarında hazırlanarak standart ölçümler gerçekleştirildi. 50 µg/ml'ye kadar olan değerler linear olup daha yüksek proteoglikan konsantrasyonlarında presipitasyona bağlı olarak linearete kaybolmaktaydı. Bu nedenle 50 µg/ml üzerindeki değerler distile su ile dilue edilerek çalışıldı. Sonuçlar µg/ml olarak ifade edildi. Tüm olgulardan elde olunan veriler tek faktörlü varyans analizi (ANOVA-single factor), student's t-testi ve basit korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

## Bulgular

Yapılan varyans analizinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu anlaşıldı. İki ortalama farkının önemlilik testi (student-t testi) bütün patolojik dizlerdeki yıkılım ürünlerinin kontrol dizlerden anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koydu ( $P < 0.05$ ) (Tablo 1). Grup II'deki değerler grup I'deki değerlerden anlamlı olarak yüksekti. Grup II ile Grup III arasında an-

Olgu grupları	olgu sayısı	Cinsiyet K/E	Yaş	Proteoglikan düzeyi (µgr/ml)
NK	9	3/6	32 (17-52)	17.29 ± 3.6
Grup I	36	8/28	34 (15-58)	47.15 ± 3.6
Grup II	15	3/12	27 (17-48)	58.97 ± 3.7
Grup III	8	1/7	20 (17-24)	66.72 ± 10.5
Grup IV	14	9/5	35 (21-48)	43.21 ± 8.8
Grup V	13	11/2	54 (42-78)	40.92 ± 4.7

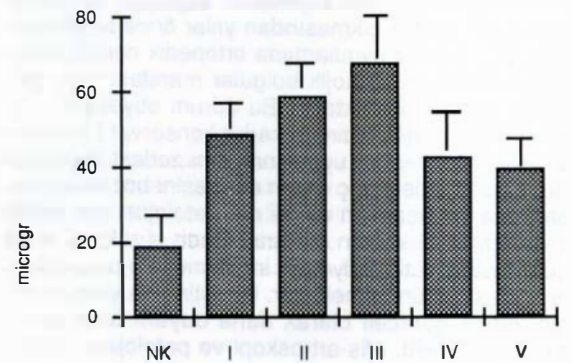
Tablo 1: Olgu gruplarının cinsiyet, yaş ve proteoglikan düzeyleri sonuçlar standart hataları ile birlikte verilmiştir.

NK: Normal-Kontrol, Grup I: izole menisküs, Grup II: ön çapraz bağ ve menisküs, Grup III: izole ön çapraz bağ, Grup IV: patellar ağrı, Grup V: gonartroz

lamlı fark bulunamadı. Diz önu ağırlı (Grup IV) olgular Tip I veya Tip II kondromalazi göstermelerine rağmen bulunan değerler birbirinden çok farklıydı. Bu nedenle bu grubun ortalaması grup II'den çok düşük olmasına rağmen ( $43.21 \pm 8.8$ ) ön çapraz bağ-menisküs grubuyla (Grup II) anlamlı bir fark elde olunamadı. Tablo ve grafiklerden de anlaşılacağı gibi kondromalazi ve izole ön çapraz bağ grupları en yüksek standart hatayı göstermekteydiler. Yaşla yıkılım ürünlerinin miktarı arasınada anlamlı bir korelasyon kurulamadı ( $0.5 > r > 0.5$ ). İzole ön çapraz bağ yırtığı grubu dışındaki tüm olgu gruplarının semptom süresi en az 6 aydı. Ancak hiçbir olgu grubunda klinik evreleme, fonksiyonel puanlama ya da radyolojik evrelemeyle proteoglikan yıkılım ürünlerinin arasında korelasyon çalışmasına gidilmedi. Bunun en önemli nedenleri değişken sayısının fazlalığı ve gruplardaki örnek sayılarının azlığıydı.

## Tartışma

Kuru ağırlığının çoğu kollajen (%70) ve proteoglikanlardan (%20) oluşan eklem kıkırdığı da vücuttaki diğer yapılar gibi sürekli bir yapım ve yıkılım halindedir (5). Bu yapım ve yıkılım sağlıklı dizde bir denge halindedir ve yaşla önemli ölçüde etkilenir (1, 2, 4, 5). Kıkırdığın turnover'i diyebileceğimiz bu olayın hızı eklem boşluğuna salınan yıkılım ürünlerinin kantitatif olarak ölçülmesiyle ortaya konabilir. İşte bu nedenle sinovyal sıvıdan kıkırdak yıkılım ürünlerinin ölçülmesi son yıllarda olası bir erken tanı yöntemi olarak sunulmaktadır (2, 3, 6). Kıkırdak matriksin kuru ağırlığının Tip II kollajenden sonra en büyük kısmını oluşturan proteoglikanlar da ölçümleri nisbeten kolay olduğu için üzerinde en sık durulan matriks komponentleri olmuşlardır (1, 2, 3, 4, 5, 7). Menisküs ve bağ lezyonları gibi travmatik eklem patolojilerinin eğer sağaltılmazsa artroza yol açabileceği görüşü yaygın olarak kabul edilen bir görüştür (7). Bu görüşlere temel oluşturan bilgiler çoklukla uzun süreli olgu-kontrol (retrospektif) az olarak da prospektif çalışmalardan gelmektedir (9, 10, 12, 13, 16, 17, 19). Ancak cerrahi yöntemlerle sağaltılan olgularda da yüksek oranda artroz gözlenmesi (9, 10, 13, 16, 19), konservatif olarak sağaltılan izole ön çapraz bağ lezyonlarının artroza ne-



Şekil 1: Normal ve olgu gruplarının proteoglikan düzeyleri NK: Normal-Kontrol, Grup I: izole menisküs, Grup II: ön çapraz bağ ve menisküs, Grup III: izole ön çapraz bağ, Grup IV: patellar ağrı, Grup V: gonartroz

den olduğu hipotezinin yeterince kanıtlanamaması ortopedik cerrahi çelişkiye düşmektedir (13). Son yıllarda çeşitli diz patolojilerinde artmış proteoglikan yıkılım ürünlerinin bildirilmesi özellikle sekonder osteoartrozun erken tanısı konusunda ilgi uyandırmıştır (7, 14). Sinovyal sıvıdan yapılan bu ölçümlerin diz içi patolojilerle yakın korelasyon göstermesi adı geçen biokimyasal yapıların kıkırdak dokusunun markerları gibi algılanmasına yolaçmaktadır (6, 8, 18). Lohmander ve ark. travmatik eklem patolojilerini yaralanmadan itibaren uzun süre monitorize etmeyi başarmışlar ve bu hastaların yıkılım ürünlerini normal kontrol olgulara göre yaralanmadan 1-2 yıl geçmesine rağmen yüksek bulmuşlardır. Yine artrozlu ve diz önu ağırlı olgularda da proteoglikan yıkılım ürünlerinin düzeyi kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur (7). Acaba yüksek bulunan proteoglikan yıkılım ürünleri yalnızca eklem kıkırdığı kökenlimi veya eklem içi diğer yapıların içeriğinde de proteoglikanlar yer almaktadır mı? Menisküslerin biokimyasal yapılarında da çok düşük düzeylerde proteoglikanların yer aldığı bilinmektedir (20). Bugün için yıkılım ürünlerinin kökenini doğrudan yöntemlerle ortaya koymak olası görünmemektedir. Ancak bu konudaki klinik kanıtlar eklem kıkırdığının bu ürünlerin temel kaynağını oluşturduğu şeklinedir (5, 6 8). Olgularımızın yıkılım ürünleri düzeyi tüm gruplarda Lohmander'in olgularına göre düşük bulunmuştur. Bu olay bizim tüm gruplardan sıvı alma işlemi sırasında uyguladığımız dilüsyondan kaynaklanmaktadır. Lohmander ise ancak sıvı almayı başaramadığı olgularda izotonik serumla yıkama yöntemini kullanmaktadır (7). Ancak effüzyonlu dizlerden alınan sıvıların dilüe edilmemesinin standart hataları artıracağı unutulmamalıdır. Bizim eklemi 20 cc izotonik serumla yıkayarak sinovyal sıvı elde etmemizin öncelikli nedeni kontrol dizlerden yeterli sıvı almadaki zorluktur. Diğer neden ise eklemin yalnızca kontrol dizler için uyguladığımız bu yöntemi homojeniteyi sağlamak amacıyla bütün olgu gruplarında uyguladık. Yine dilüsyonu aynı tutmak amacıyla effüzyonlu dizlerin önce effüzyonları boşaltıldı. Sonra aynı yöntem zaman daha düşük standart hatalara yol açacağı kanısındayız. Bu çalışmada izole ön çapraz bağ grubunun en yüksek ortalama göstermesini subakut olgularında bu grupta içerilmesi olarak gösterebiliriz. Ancak Grup I dışındaki grupların olgu sayılarının kısmen düşük olması patolojilerin derecesiyle proteoglikan yıkılım ürünlerinin düzeyi arasında sağlıklı bir korelasyon kurulmasının engellemiştir. bir diğer çelişkili gibi görünen durum artroz grubunun ortalamasının diğer gruplardan yüksek olmamasıdır (5). Kıkırdak matrisi turnoverinin yaşlanmayla kondrosit fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak azaldığı kanıtlanmıştır (5, 8). Bu yapım kadar yıkılımında azalmasına neden olmaktadır. Dikkat edilirse artroz grubunun yaş ortalaması diğer grupların çok üzerindedir (Tablo 1). Kontrol grubunda ise örnek sayısı düşük olduğu için yaşla yıkılım ürünlerinin kantitesi arasında bir korelasyon gözlenememektedir. Yıkılım ürünlerinin ilintili olduğu bir diğer değişkende eklem içindeki total kıkırdak kitlesidir. Eğer total kıkırdak kitlesinde azalma varsa yıkılım ürünleri de azalmış olarak görülecektir (5). Bizim kontrol grubumuzu bir dizindeki rahatsızlık nedeniyle artroskopi uygulanan olguların kontralateral nor-

mal dizleri oluşturmuştur. Lohmander bu konuda bizimle aynı görüşü paylaşmamaktadır (1). Ancak etik nedenlerle herhangi bir ekleminde patolojisi olmayan kişilerden örnek almak oldukça zordu.

## Sonuç

Bu çalışmadaki en açık ve net bulgu tüm patolojik grupların kontrol dizlerden yüksek bulunmasıdır. Bu kadar değişik patolojilerin tümünden eklem kıkırdığının etkileniyor görünmesi "diz içi ortam dengesi" (dizin homeostasisi) veya "eklem kıkırdığı iç ortam dengesinden" söz edilmesini haklı çıkarabilir. Ancak hangi tip patolojinin eklem kıkırdığını ne ölçüde etkilediğinin ortaya konabilmesi için olgu gruplarının uzun süreli monitorizasyonu ve diğer duyarlı tanı araçları (MRI, sintigrafi ve artroskopi) ile bulguların desteklenmesi gereklidir. Biz bu yöntemin yalnızca artrozun erken tanısında değil cerrahi tekniklerin eklem kıkırdığı üzerindeki etkilerini de ortaya konulabilmesi açısından yararlı olacağı kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Dahlberg L., Roos H., Heinegard D., Lark M.W.: Markers of Cartilage Metabolism in Joint in the Injured in the Injured and Uninjured Knee of the Same Patient. 40th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, New Orleans, Louisiana, p: 261, 1994.
2. Dahlberg, L., Ryd, L., Heinegard, D., Lohmander, S.L.: Proteoglycan Fragments in Joint Fluid. Influence of Arthritis and Inflammation. Acta Orthop Scand, 63 (4): 413-416, 1992.
3. Farndale R.W., Buttle D.J., Barrett A.J.: Improved Quantitation and Discrimination of Sulfated Glycosaminoglycans by Use of Dimethylmethylene Blue. Biochim Biophys Acta 883, 173-177, 1986.
4. Lohmander, S., Lark, M.W., Dahlberg, L., et al: Cartilage Matrix Metabolism in Osteoarthritis; Markers in Synovial Fluid, Serum and Urine. Clin Biochem, Vol: 25, 167-74, June 1992.
5. Lohmander, S.L.: Osteoarthritis: A Major Cause of Disability in the Elderly. Musculoskeletal Soft-Tissue Aging: Impact on Mobility, edited by Buckwalter, J.A., Goldberg, V.M., Woo, S.L-Y., AAOS, Rosemont, IL, November 1992.
6. Lohmander, S.L.: Markers of Cartilage Metabolism. Acta Orthop Scand, 62 (6), 623-632, 1991.
7. Lohmander, S.L.: Dahlberg, L., Ryd, L., Heinegard, D.: Increased Levels of Proteoglycan Fragments in Knee Joint Fluid after Injury. Arthritis Rheum Vol: 32, N: 11, P: 1434-1442 Nov.1989.
8. Lohmander, S.: Proteoglycans of Joint Cartilage. Bailliere's Clinical Rheumatology, Vol: 2, N: 1, p:37-62, April 1988.
9. McDaniel, W.J., Dameron, T.B.: The Untreated Anterior Cruciate Ligament Rupture. Clin Orthop, 172:158, 1983.
10. McDaniel, W.J., Dameron, T.B.: Untreated Ruptures of the Anterior Cruciate Ligament: a follow up study. J Bone Joint Surg, 62 (A): 696, 1980.
11. Messner, K., Gillquist, J., Björnsson, S., Lohmander, S.L.: Proteoglycan Fragments in Rabbit Joint Fluid Correlated to Arthrosis Stage. Acta Orthop Scand, 64 (3), 312-316, 1993.
12. Noyes, F.R., Moor, P.A., Matthews, D.S., Butler, D.L.: The Symptomatic anterior Cruciate-Deficient Knee. 1. Long-term functional disability in athletically active individuals. J Bone Joint Surg 65 (A): 154, 1983.
13. O'Brien, W.R., Warren, R.F., Friedrich, M. et al.: Degenerative Arthritis of the Knee Following Anterior Cruciate Ligament Injury: a multicenter, long-term follow up study. Presented at the 56th Annual Meeting of the AAOS, Las Vegas, 1989.
14. O'Byrne E.M., Doughty J.R., Spirito S., Roberts E.D.: Elevated Synovial Fluid Proteoglycans Levels Precede Development of Cartilage Pathology in Rabbit Meniscectomy Models of Osteoarthritis. 40th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, New Orleans, Louisiana, p: 458, 1994.

15. Ratcliffe, A., Doherty, M., Maini, R.N., Hardingham T.E.: Increased Concentrations of Proteoglycan Components in the Synovial Fluids of Patients with Acute but not Chronic Joint Disease. *Ann Rheum Dis*, 47: 826-832, 1988.
16. Satku, K., Kumar, V.P., Ngoi, S.S.: Anterior Cruciate Ligament Injuries: to counsel or to operate? *J Bone Joint Surg*, 68 (B): 458, 1986.
17. Sherman, M.F., Warren, R.F., Marshall, J.L., Savatsky, G.J.: A Clinical and Radiographical Analysis of 127 Anterior Cruciate Insufficient Knees. *Clin Orthop*, 227: 229, 1988.
18. Taşkıran E., Taşkıran D., Kutay F.Z., Lök V. Sinovial sıvıdaki kırıldak matriks yıkılım ürünlerinin osteoartrit olgularının erken tanı ve izlemindeki önemi. *Acta Orthop Traum Turc* 29, 455-458, 1995.
19. Walla, D.J., Albright, J.P., Mc Anley, E. et al.: Hamstring Control and the Unstable Anterior Cruciate Ligament-Deficient Knee. *Am. J Sports Med*, 13 (1): 34, 1985.
20. Woo, S.L.Y., An, K.N., Arnoczky, S.P. et al.: Anatomy, Biology and Biomechanics of Tendon, Ligament and Meniscus. *Orthopaedic Basic Science*, edited by Simon, S.R., AAOS, chapter 2, P: 45-87, 1994.

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