



## Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler

### *Biochemical markers in cartilage injury and repair*

Dilek TAŞKIRAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Eklem kıkırdağı, normal kıkırdak fonksiyonlarının devamından sorumlu olan ve ekstraselüler matriks moleküllerinin metabolizmasını düzenleyen kondrosit hücrelerinin oluşturduğu özelleşmiş bir dokudur. Kondrositler ve sinoviositler metabolik açıdan oldukça aktif hücreler olup çeşitli hormon, sitokin, büyüme faktörü ve mekanik stres gibi faktörlere yanıt verirler. Fizyolojik koşullarda ekstraselüler matriksin sentezi ve yıkımı denge içindedir. Sentez ve yıkım süreçleri arasındaki dengenin bozulması osteoartrit ve romatoid artrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarına yol açar. Günümüzde bu hastalıkların tanısı klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konmaktadır. Ancak eklem kıkırdağındaki değişiklikler, radyolojik değişikliklerin gözlenmesinden çok önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kıkırdak hasarını hastalığın erken döneminde ortaya koyacak, hasarın ilerlemesini ve tedaviye verdiği yanıtı gösterecek yeni laboratuvar ölçümlerine gereksinim duyulmaktadır. Son yıllarda kıkırdak hastalıklarının tanı ve izleminde bazı kemik ve kıkırdak kaynaklı biyokimyasal belirteçlerin kullanımında artış görülmektedir. Bu yazıda, kıkırdak hasarının erken tanı ve izleminde kullanılacak biyokimyasal belirteçler güncel literatürün ışığında tartışılacaktır.

Articular cartilage is a highly specialized tissue composed of chondrocytes which regulate the metabolism of extracellular matrix molecules responsible for maintaining cartilage function. Chondrocytes and synoviocytes are metabolically highly active cells and respond to various factors such as hormones, cytokines, growth factors, and mechanical stresses. Under normal physiological conditions, degradation and synthesis of extracellular matrix molecules are maintained in a state of balance. Any disruption of this balance results in degenerative cartilage diseases such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Currently, diagnoses of both diseases are based on the assessment of a combination of clinical symptoms and radiological findings. However, degenerative changes in the articular cartilage occurs long before radiological changes are observed. Therefore, new laboratory tools are required to detect cartilage degradation in the early phase of the disease, to show the progression of cartilage destruction, and to assess response to treatment. In recent years, there has been an increase in the use of some biochemical markers derived from bone and cartilage for the diagnosis and follow-up of cartilage diseases. In this paper, the utility of these markers for early diagnosis and follow-up of cartilage injury is discussed in the light of the current literature.

### **Eklem kıkırdağının biyokimyasal yapısı ve metabolizması**

Eklem kıkırdağı, kondrositler ve bu hücrelerin heterojen bir şekilde dağılım gösterdiği ekstraselüler matriksten (ESM) meydana gelir. Damar ve sinir ya-

pılarına sahip olmayan eklem kıkırdağı oldukça aktif ve karmaşık bir metabolizmaya sahiptir. Eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %50-85'ini su, %15-22'sini tip II kollajen, %4-7'sini proteoglikan ve geri kalan kısmını ise diğer proteinler (tip VI, IX, XI, XII, XIV kollajen, fibronektin, laminin) oluşturur (Tablo 1).<sup>[1,2]</sup>

Kıkırdak matriksinin en önemli bileşeni tip II kollajen olup diğer kollajen tipleri gibi üçlü sarmal bir yapıya sahiptir. Tip II kollajen, kıkırdağa tensil özellik kazandırır ve proteoglikanları ekstraselüler matriks içinde immobilize eder. Kollajen molekülleri çapraz bağlarla bağlanarak fibrilleri, fibriller de kollajen liflerini yaparlar. Molekülleri arasındaki çapraz bağlantılar (hidroksilizin pridinolin çapraz bağlantıları) kollajenin tensil özelliğinden sorumludur.<sup>[1,3]</sup> Kollajen, kondrositlerde prokollajen olarak sentezlenir ve salgılandıktan sonra spesifik proteazların etkisiyle N- ve C- terminal propeptidler uzaklaştırılarak matür kollajen oluşur. Fizyolojik koşullarda kollajen turnover'ı oldukça yavaş olup yıkımdan sorumlu enzimler metalloproteinazlardır (MMP).<sup>[1,4]</sup>

Proteoglikanlar (agrekan), yüksek molekül ağırlıklı, karmaşık yapıda makromoleküller olup tipik olarak ortada bir kor proteine bağlanmış glikozaminoglikan (GAG) zincirlerinden meydana gelir. Proteoglikanların genel olarak hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması ve morfogenezinde önemli rolleri vardır.<sup>[1,2,5]</sup> Agrekan, hiyaluronan bağlayıcı bölge ile hiyaluronana bağlanarak büyük molekül kütleli agregatları yapar. Bir glikoprotein olan link proteini de hiyaluronanla etkileşerek daha büyük agregatları oluşturur. Agregasyon ile proteoglikanların mobilizasyonu önlenir ve ekstraselüler matrikse sağlamlık kazandırılır (Şekil 1). Agrekan, agrekanaz enzimi ile yıkıma uğratarak küçük proteoglikan fragmanlarına dönüştürülür.<sup>[1,2]</sup>

Agrekanın yapısındaki glikozaminoglikanlar (GAG), çeşitli uzunluklardaki tekrarlayan disakkarit ünitelerinden (heksozamin, üronik asid) meydana gelmiş polianyonik zincirlerdir. Eklem kıkırdağında bulunan GAG'ler; kondroitin sülfat (CS), keratan sülfat (KS) ve hiyaluronik asittir (HA). Glikozaminoglikan zincirleri yapılarındaki serin-ksiloz üniteleriyle agrekanın yapısındaki kor proteinine bağlanırlar. Keratan sülfat ve CS bağlanma bölgelerinde farklı antijenik yapı mevcut olup bu yapılar KS ve CS epitopu adı verilir. Glikozaminoglikan molekülleri polianyonik yapıda olmalarından dolayı yüksek miktarlarda su tutarak kıkırdağa elastisite ve fibröz elemanlarını destekleme olanağı verirler.<sup>[1,2,4,6]</sup>

Hiyaluronan, tüm dokularda bulunmakla birlikte konnektif dokuda yüksek miktarda saptanan lineer yapıda bir polisakkarittir. Kıkırdaқта proteoglikan

agregatının temel yapısını oluşturur, kıkırdağa stabilite ve elastisite kazandırır. Sinovyal sıvıya salınarak eklemler üzerinde bir lubrikant gibi görev görür. Enflamasyonda çeşitli faktörlerin (sitokinler, prostaglandinler, büyüme faktörleri) etkisiyle sentezi artar.<sup>[1,2,5]</sup>

Metabolik olarak son derece aktif hücreler olan kondrositler, ortamdaki hormonlara, sitokinlere, çeşitli farmakolojik ajanlara ve mekanik uyarılara duyarlı olup bu özellikleriyle ESM'nin fizyolojik sentez ve yıkımından sorumludur. Biyokimyasal ve genetik faktörler beraberinde mekanik stres, kondrosit-matriks ilişkisinin bozulmasına ve kondrositlerin metabolik yanıtının değişmesine neden olarak kıkırdak lezyonlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır.<sup>[7]</sup> Dejeneratif eklem hastalıklarının başında gelen osteoartritin erken döneminde kondrositlerde geçici bir proliferatif yanıt, ESM sentezinde artış, sitokin ve proteinaz enzim aktivitelerinde artış gözlenir. Kondrositlerde gözlenen bu aktivite artışı erken dönemde ortaya çıkan "doku onarımı yanıtı" olarak kabul edilir. Osteoartritin ileri döneminde ise özellikle tip II kollajen ve agrekan sentezindeki azalma ile kıkırdağın tensil özellikleri bozulur ve kıkırdak dejenerasyonunu geri dönüşü olmayan bir evreye sokar.<sup>[1,2,4]</sup>

Dejeneratif kıkırdak lezyonlarının gelişiminde ESM yıkımından sorumlu proteinaz yapısındaki MMP enzimlerinin rolü vardır. Bu enzimlerin aktivitesi için  $Cu^{2+}$  ve  $Zn^{2+}$  iyonlarına gereksinim vardır. Bugün için 27 farklı MMP olduğu bilinmekle birlikte kıkırdak için önemli olanlar MMP-1, MMP-3, MMP-8 ve MMP-13'tür. Bu enzimler etkilerini kollajenin sarmal yapısını bozarak ve agrekanın yapısındaki kor proteini yıkarak gösterirler.<sup>[8]</sup> Fizyolojik koşullarda enzimlerin yıkıcı etkileri doku metalloproteinaz inhibitörü adı verilen (TIMP) moleküllerle baskı altında tutulur. Bu inhibitör moleküller,

**Tablo 1.** Eklem kıkırdağının biyokimyasal yapısı (% yaş ağırlık)

Su (%50-85)	
Kollajenler (%15-22)	Tip II, IX, XI, VI, X, XII, XIV
Proteoglikanlar (%4-7)	Agrekan, biglikan, dekorin, link proteini, hiyaluronan
Kollajen dışı proteinler	Kıkırdak oligomerik matriks proteini, ankorin, kondroadherin, fibronektin, tenaskin, trombomodulin

enzim-inhibitör kompleksleri oluşturarak MMP'leri etkisiz hale getirirler.<sup>[8,9]</sup>

Kondrosit metabolizmasında bazı sitokinlerin de düzenleyici rolleri vardır. Bu sitokinlerden özellikle interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) kondrosit ve sinoviyositlerden salınan sitokinler olup, proteoglikan ve kollajen sentezini inhibe ederler. Son yıllarda yapılan birçok çalışma IL-1'in proteoglikan sentezinin inhibisyonu yönündeki etkisinin nitrik oksit (NO) aracılığıyla olduğunu destekler niteliktedir.<sup>[9-11]</sup>

Sitokinlerin yanı sıra, yine kondrosit ve sinoviyositlerden salınan bazı büyüme faktörleri proteolitik enzimlerin inhibisyonu, proteoglikan ve kollajen sentezinin uyarılması ve hasar gören kıkırdak dokusunun onarımında ve korunmasında görev yaparlar. Bunlardan platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) kıkırdağın onarımında önemli role sahip büyüme faktörleridir.<sup>[1]</sup>

Fizyolojik koşullarda kıkırdak matris yapımı ve yıkımı (turnover) oldukça yavaş seyreder. Ekstraselüler matris çok heterojen bir yapı olduğu için moleküllerin turnover hızı birbirinden farklıdır. Kollajen ve proteoglikan yapılarının yıkımı proteinaz enzimleri aracılığıyla ekstraselüler düzeyde olur. Yıkım sonucu açığa çıkan proteoglikan fragmanları kondrositlerce alınır, yine enzimlerle ileri yıkma uğrayarak eklem aralığına ve sinovyal sıvıya salınır. Proteoglikan ve hiyaluronik asidin sinovyal sıvıdaki yarı ömrü yaklaşık 12 saat kadar bulunmuştur. Sinovyal sıvıdaki fragmanlar buradan kana ve lenfatik

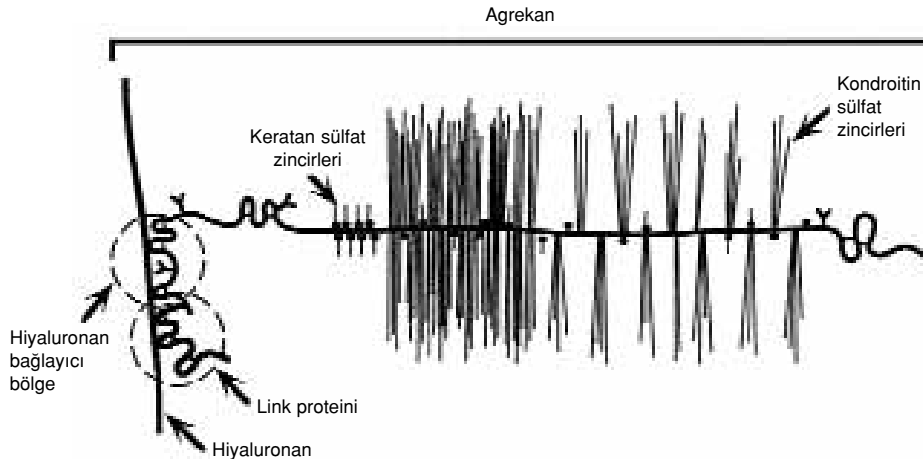
dolaşıma geçer, karaciğer tarafından alınarak dolaşımdan temizlenir.<sup>[8]</sup>

### Kıkırdak dokusuna özgü moleküler belirteçlerin ölçümünün amacı

Son yıllarda kıkırdak patolojilerinin erken tanınmasını sağlayacak “belirteç” ölçümü çalışmaları gündemde olup, deneysel artroz modelleri ve klinik çalışma grupları ile hangi molekülün belirteç olarak kullanılabileceği yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Kıkırdağın moleküler belirteçleri; fizyolojik koşullarda ve kas-iskelet sistemini ilgilendiren hastalıklarda, enflamasyon, doku hasarı ve onarımı gibi metabolik değişiklikleri ve kemik, kıkırdak ve sinovya arasındaki bağlantıları anlamamıza yardım eden yapılardır. Bu yapılar, kollajen, proteoglikan ve ESM'yi oluşturan protein yapısında olan ya da olmayan tüm moleküller olup, çeşitli kıkırdak patolojilerinde ve aynı patolojinin değişik evrelerinde artma veya azalma gösterirler.<sup>[4,5,7,12,13]</sup>

Eklem patolojilerinde belirteç ölçümünün en önemli amacı kıkırdak hasarının henüz radyolojik olarak saptanmadığı erken dönemde tanınabilmesidir. Radyolojik olarak eklem dejenerasyonunun saptandığı ve artroz tanısının konduğu dönem çoğunlukla gerçekte moleküler açıdan kıkırdak hasarının ileri dönemidir. Erken tanının yanı sıra hastalığın aktivitesinin takibi ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tahmini ve tedaviye yanıtın anlaşılabilmesi belirteç ölçümünün amaçları arasındadır.<sup>[6,12-14]</sup>

Diğer bazı hastalıkların tanınmasında ve takibinde kullanılan belirteçlerde olduğu gibi kıkırdak



Şekil 1. Eklem kıkırdağında bulunan agrekanın yapısı.

belirteç ölçümlerinin geçerli olabilmesi için bazı kriterlerin göz önünde tutulması gerekir. Öncelikle ölçülen belirtecin hangi tipteki patolojiyi yansıttığının bilinmesi gerekir (biyolojik özgüllük). Çünkü doku hasarı, doku tamiri, anabolik veya katabolik süreçler ya da hücre ve doku düzeyindeki patolojiler için farklı tipte belirteçler söz konusudur. Bir diğer önemli kriter ölçülen belirtecin gerçekten ölçülmek istenen belirteç olup olmadığıdır (biyolojik duyarlılık). Bu nedenle ölçüm yönteminin doğruluğu iyi araştırılmalı ve koşullara göre en uygun yöntem seçilmelidir. Ayrıca belirteç ölçümü sonuçları klinik bulgularla, radyolojik bulgularla ve ağrı-fonksiyon skorlaması ile korelasyon göstermeli ve hastalığın şiddetindeki en küçük değişmeyi ortaya koyabilmelidir.

### Belirteç ölçümünün standardizasyonu

Kıkırdak patolojilerinin erken tanı ve izleminde belirteç ölçümünün klinik yararının anlaşılabilmesi için öncelikle kullanılan ölçüm yönteminin standardizasyon işleminin yapılmış olması gerekir. Bunun için öncelikle örneklerin (kan, sinovyal sıvı, idrar) alınması ve saklanması bir protokole bağlanmalıdır. Bazı belirteçlerin fiziksel aktivite, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalı ve örneğin alınma saati ve koşulları iyi belirlenmelidir. Belirtecin metabolizmasını ilgilendirmesi nedeniyle hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonları iyi sorgulanmalıdır. Standart bir örnek farklı laboratuvarlarca çalışılarak sonuçları karşılaştırılmalı ve farklı sonuçların nedenleri araştırılmalıdır. Temel ve klinik araştırmacılar ölçülecek belirtecin seçiminde görüş birliği içinde olmalı ve belirtecin metabolizması ve testin biyolojik özellikleri göz önünde tutulmalıdır.

Tüm bu koşulların yerine getirilmesine karşın belirteç ölçümü ile ilgili bazı sorunlar araştırmacıları ve klinisyenleri zor durumda bırakmaktadır. Uygulamada karşılaşılabilecek sorunların başlıcaları şu şekilde sıralanabilir:

1- Kıkırdak patolojileri heterojen seyrettiği için “tek” bir belirteçten söz edilememektedir. Dolayısıyla hastalığın çeşitli dönemlerinde farklı belirteçlerin ölçümü daha anlamlı olmaktadır.

2- Referans verilerin azlığı nedeniyle sonuçların karşılaştırılmasında zorluk çekilmektedir. Testlerin

geniş gruplara uygulanarak normal değerlerin artırılması gereklidir.

3- Kan ve idrar ölçümleri tüm vücut kıkırdak turnover’ını yansıttığı için çok anlamlı görülmemektedir.

4- İdeal uygulama için şüpheli eklemden sinovyal sıvı alınmalıdır. Ancak küçük eklemlerde bu işlem zorluk yaratmaktadır.

5- Kıkırdak turnover’ı dinamik bir süreç olduğu için belirteç düzeyleri bireyler arasında ve aynı bireyde zaman içinde farklılıklar gösterebilir.

Kıkırdak patolojilerinde kullanılacak belirteçlerle ilgili farklı sınıflamalar yapılmaktadır. Bunlar direkt (belirli bir dokudaki değişimi gösterenler) ve indirekt belirteçler (daha genel değişikliğe işaret edenler); köken aldıkları dokulara göre (kıkırdak, sinovyum, kemik gibi) veya sentez ve yıkımı gösteren belirteçler şeklinde olabilmektedir. Dejeneratif kıkırdak hastalıklarının gelişiminde ve seyrinde kıkırdak kadar kemik ve sinovyal dokunun da katkılarının olduğunu düşünecek olursak belirteçleri köken aldıkları dokulara göre sınıflamak uygun olabilir (Tablo 2).<sup>[4,6]</sup> Ancak burada kıkırdak metabolizmasının dinamik süreçleri göz önünde tutularak belirteçler kıkırdak matriksinin yıkımını ve sentezini gösterenler şeklinde ele alınacaktır.

**Tablo 2.** Kıkırdak, kemik ve sinovyumdan kaynaklanan biyokimyasal belirteçler

#### Kıkırdak

- Kollajen amino ve karboksi propeptid tip II (PIINP ve PIICP)
- Kollajen amino ve karboksi telopeptid tip II (CTX-II)
- Kollajen yıkım ürünleri (C2C, C1-2C)
- Proteoglikan yıkım ürünleri
- Keratan sülfat epitopu
- Kondroitin sülfat epitopu (CS 846)
- Kıkırdak oligomerik matriks proteini (KOMP)
- Pridinolin çapraz bağlantıları (hidroksilzilpridinolin)

#### Kemik

- Kollajen amino ve karboksi propeptid tip I
- Kollajen amino ve karboksi telopeptid tip I
- Osteokalsin
- Kemik sialoprotein
- Alkalen fosfataz

#### Sinovyum

- Kollajen amino ve karboksi propeptid tip I ve III
- Kollajen amino ve karboksi telopeptid tip I ve III

## Kıkırdak yıkımını gösteren belirteçler

Bu konudaki ortak görüşler tip II kollajenin yıkım ürünlerinin osteoartrit ve romatoid artrit gibi dejeneratif hastalıkların tanı ve izleminde belirteç olarak kabul edilebileceği yönündedir. Artrit gelişiminin başlangıcında, kollajenaz aktivitesindeki artış sonucu kollajen yıkıma uğrar ve üçlü sarmal yapıdan “neopepitop” olarak adlandırılan yeni yapılar ortaya çıkar. Kollajen metabolizmasındaki bu değişiklikler eklem kıkırdağında henüz klinik ve radyolojik değişiklikler başlamadan çok önce başlamaktadır. Kollajenin yıkımı sonucu oluşan yıkım ürünleri C2C, C1-2C ve CTX-II olup bu ürünler laboratuvarında monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılarak immunoassay yöntemi (ELISA) ile ölçülebilir. Bunlardan C2C tip II kollajene özgü olup C1-2C daha çok tip II, fakat aynı zamanda tip I kollajen yıkımını gösterir (Tablo 2).<sup>[8]</sup>

CTX-II ise tip II kollajenin yıkımı sonucunda ortaya çıkan C-terminal telopeptidi olup kıkırdak hasarının önemli bir göstergesi olabileceğini destekleyen birçok klinik çalışma vardır.<sup>[15-19]</sup> Garnero ve ark.<sup>[17]</sup> diz ekleminde osteoartrit gelişen hastalarda yapılan idrar CTX-II ölçümünün eklem hasarının prognozunu tayin edilmesinde faydalı olabileceğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacıların bir başka çalışmasında ise yine osteoartrit olgularında idrarda CTX-II düzeylerinin ölçümünün eklem kıkırdağının hızlı dejenerasyonunun belirleyicisi olarak kullanılabileceğine ilişkin bulgular elde edilmiştir.<sup>[18]</sup>

Kıkırdak yıkımının belirlenmesinde yararlı olabilecek bir diğer belirteç pridinolin çapraz bağlantılarının ölçümüdür. Bu çapraz bağlantılar lizilpridinolin (LP) ve hidrosilizilpridinolin (HP) olmak üzere iki tanedir ve tip II kollajen moleküllerini birbirine bağlayarak kıkırdağa tensil özellik kazandırır. Bunlardan HP kıkırdağda yoğun olarak bulunurken, LP daha çok kemikte gözlenir. Kıkırdağa özgü kollajenler olan tip II, IX ve XI bu çapraz bağlantılara sahiptirler ve birbirleriyle ilişkileri bu bağlarla olmaktadır. İdrarda artmış olarak saptanan pridinolin çapraz bağlantıları kıkırdak ve kemikte bulunan tip I ve II kollajenin yıkımını yansıtır.<sup>[13]</sup> Çeşitli çalışmalarda romatoid artrit ve osteoartrit gibi dejeneratif hastalıklarda artmış pridinolin düzeyleri gösterilmiştir. Ancak buradaki önemli bir nokta bu yapıların kemikteki kollajenden de kaynaklanabileceğidir. Bu nedenle çalışmanın longitudinal olarak planlanması ve HP/LP oranının değerlendirilmesi daha sağlıklıdır.

Kıkırdak oligomerik matriks proteini (KOMP), kıkırdak ve kıkırdak dışı dokularda (tendon) bulunan kollajen yapısında olmayan bir başka önemli belirteçtir,<sup>[14,20-22]</sup> kıkırdak matriksi içinde tip II kollajene bağlanır ve kondrositlerle matriks ilişkisini düzenler. Kıkırdak oligomerik matriks proteini düzeyleri OA ve RA'nın erken dönemlerinde yükselmekte, ileri dönemlerinde ise azalmaktadır. Bu yönüyle KOMP düzeylerinin daha çok kıkırdak matriksteki artmış sentez ve yıkımın (turnover) bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.<sup>[13]</sup>

Kıkırdak yıkımı sırasında agrekan metabolizması da değişiklik göstermekte ve bu molekülün yıkım ürünleri de belirteç olarak kullanılabilir.<sup>[3,23-27]</sup> Metalloproteinaz aktivitesindeki artışa bağlı olarak proteoglikan yıkımının göstergesi olan proteoglikan fragmanları çeşitli eklem patolojilerinde sinovyal sıvı örneklerinde ölçülmüş ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.<sup>[26]</sup> Bir başka çalışmada ise ön çapraz bağ tamiri öncesinde ve sonrasında ölçülen sinovyal sıvıdaki proteoglikan fragmanları düzeylerinin ameliyat sonrası bir yıllık dönem boyunca yüksek kalmaya devam ettiği ve matriks homeostazının bir yıldan önce sağlanamadığı gözlenmiştir.<sup>[27]</sup> Bunu yanı sıra sinovyal sıvı keratan sülfat ve keratan sülfat epitopu (5D4) düzeylerinin immüno-lojik testlerle ölçümünün de kıkırdak yıkımını gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği yönünde bulgular vardır.<sup>[28]</sup>

Kıkırdak yıkımının bir diğer göstergesi kıkırdak glikoproteini olan YKL-40'dır. Bu molekül kondrosit, sinovyal fibrositler ve makrofajlarda sentezlenmekte olup otoantijen olabileceği hakkında görüşler vardır. Özellikle HLA-DR (+) bireylerde T lenfositini stimüle ettiği ve RA gelişiminde etkili olduğu yönünde bulgular vardır. Romatoid artritli hastalarda serum YKL-40 düzeyi ile kıkırdak hasarı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir.<sup>[29]</sup>

## Kıkırdak sentezini gösteren belirteçler

Eklem kıkırdağında ağırlıklı olarak bulunan tip II kollajen kondrositlerde prokollajen olarak sentezlenir ve birçok posttranslasyonel modifikasyona uğrar. Sonrasında ekstraselüler sıvıya salınır ve burada prokollajen karboksi ve amino propeptidleri (sırasıyla PIICP ve PIINP) ana yapıdan ayrılarak matür kollajen sentezi tamamlanır. Ekstraselüler sıvıya salınan prokollajen propeptid yapıları eklem kıkırdağın-

da kollajen sentezinin (*in vivo-in vitro*) önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup düzeyleri kıkırdak dokusu, serum ve sinovyal sıvıda ölçülebilmektedir. Diz yaralanması olan kişilerin sinovyal sıvılarında osteoartrit gelişimi henüz radyolojik olarak saptanmadan hemen önce propeptid düzeyi maksimum düzeylere ulaşmaktadır.<sup>[30]</sup>

Kıkırdak sentezinin bir diğer göstergesi Kondroitin sülfat epitopu (CS 846) olup düzeyleri özellikle proteoglikan senteziyle ilişki göstermektedir. Çeşitli eklem patolojilerinde sinovyal sıvıdaki CS 846 epitopu düzeyleri yüksek bulunmuştur.<sup>[31]</sup> Mansson ve ark.<sup>[32]</sup> ise CS 846 epitopu düzeylerinin romatoid artrit hastalığında eklem yıkımının yavaş ilerlediğini gösteren bir belirteç olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir.

Buraya kadar özetlenen belirteçler çoğunlukla kıkırdağın kendisinden kaynaklanan yapılardır. Oysa kıkırdak hasarı sırasında kemik metabolizmasında da değişiklikler olmakta ve kemiğe ait moleküller de vücut sıvılarında artış göstermektedir. Bunlardan en çok araştırılanı kemik sialoproteini (BSP) aktif osteoblastların bir ürünü olup mineralize kıkırdak ve subkondral kemik dokusunun birleşme bölgelerinde bulunmaktadır. Genel görüşe göre artmış serum BSP düzeyi kemik matriks turnover'ını yansıtmaktadır.<sup>[33]</sup> Kıkırdak oligomerik matriks proteini ve BSP'nin birlikte ölçümünün kronik diz ağrılı olgularda OA gelişimini belirleyebilecek bir prognostik belirteç olabileceği konusunda kanıtlar vardır.<sup>[34]</sup> Belirteç olabilecek bir diğer molekül ise osteokalsin olup kemikte nonkollajen matriksin önemli bir bileşenidir. Mineralizasyon sırasında matrikse salınır. Ölçümü kemik oluşumu hakkında bilgi verir. Subkondral kemik metabolizmasını göstermesi açısından önemli kabul edilmektedir.

### Belirteç ölçümünün hedefleri

Belirteç teknolojisinin hedefi, kıkırdağın farklı tabakalarında (yüzeysel, orta ve derin) meydana gelen değişiklikleri ve bunun ötesinde hücre düzeyindeki (periselüller, intersellüler matriks) metabolik değişiklikleri saptayabilecek belirteçlerin geliştirilmesidir. Böylelikle kıkırdağın farklı ve spesifik organizasyonu ve hastalıkların seyri sırasındaki değişiklikler daha iyi anlaşılabilir. Bir diğer hedef ise, belirteç ölçümlerini tarama testlerine dönüştürerek normal bireylerde bu testlerinin yapılması ve osteo-

oartrit veya romatoid artrit gelişme riskinin saptanması ve buna uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesidir.

Sonuç olarak özetlemek gerekirse, bugüne dek yapılan çalışmalar, kıkırdak metabolizmasını gösteren bir çok molekülün, kıkırdak patolojilerinin tanısında ve tedavilerinin izleminde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bir molekülün belirteç olabilmesi için biyolojik ve metodolojik açıdan duyarlı ve özgül olması gerekir. Ayrıca belirteç ölçümleri randomize ve longitudinal çalışmalarla hem normal nüfusta hem de büyük hasta gruplarında yapılmalıdır. Bu şekilde belirteç ölçümü dejeneratif kıkırdak hasarının tanısına olduğu kadar tedavi öncesi ve sonrası dönemlerinin değerlendirilmesine de önemli katkılar sağlayabilecektir.

### Kaynaklar

1. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1916-26.
2. Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Lavery S. Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391 Suppl):S26-33.
3. Lohmander LS, Roos H, Dahlberg L, Lark MW. The role of molecular markers to monitor disease, intervention and cartilage breakdown in osteoarthritis. *Acta Orthop Scand Suppl* 1995;266:84-7.
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. Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:641-6.
6. 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;42:279-309.
7. Poole AR. Can serum biomarker assays measure the progression of cartilage degeneration in osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:2549-52.
8. Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T, Lavery S, Mwale F, Kojima T, et al. Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 2:ii78-81.
9. Taskiran D, Stefanovic-Racic M, Georgescu H, Evans C. Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:142-8.
10. Stefanovic-Racic M, Taskiran D, Georgescu HI, Evans CH. Modulation of chondrocyte proteoglycan synthesis by endogeneously produced nitric oxide. *Inflamm Res* 1995;44 Suppl 2:S216-7.
11. Stefanovic-Racic M, Morales TI, Taskiran D, McIntyre LA, Evans CH. The role of nitric oxide in proteoglycan turnover by bovine articular cartilage organ cultures. *J Immunol* 1996;156:1213-20.
12. Anastasiades T, Rees-Milton K. Biochemical markers for

- osteoarthritis: from the present to the future and back to the past. *J Rheumatol* 2005;32:578-9.
13. Woitge HW, Seibel MJ. Molecular markers of bone and cartilage metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:218-25.
  14. Wollheim FA. Early stages of osteoarthritis: the search for sensitive predictors. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1031-2.
  15. Christgau S, Garnero P, Fledelius C, Moniz C, Ensig M, Gineyts E, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone* 2001;29:209-15.
  16. Jung M, Christgau S, Lukoschek M, Henriksen D, Richter W. Increased urinary concentration of collagen type II C-telopeptide fragments in patients with osteoarthritis. *Pathobiology* 2004;71:70-6.
  17. Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M, 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.
  18. 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.
  19. Garnero P, Geusens P, Landewe R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S54-8.
  20. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 1999;42:2356-64.
  21. Neidhart M, Muller-Ladner U, Frey W, Bosserhoff AK, Colombani PC, Frey-Rindova P, et al. Increased serum levels of non-collagenous matrix proteins (cartilage oligomeric matrix protein and melanoma inhibitory activity) in marathon runners. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:222-9.
  22. Larsson E, Erlandsson Harris H, Lorentzen JC, Larsson A, Mansson B, Klareskog L, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein, fibrinogen and hyaluronan distinguish inflammation and cartilage destruction in experimental arthritis in rats. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:996-1000.
  23. Lohmander LS, Dahlberg L, Ryd L, Heinegard D. Increased levels of proteoglycan fragments in knee joint fluid after injury. *Arthritis Rheum* 1989;32:1434-42.
  24. Lohmander LS, Roos H, Dahlberg L, Hoerner LA, Lark MW. Temporal patterns of stromelysin-1, tissue inhibitor, and proteoglycan fragments in human knee joint fluid after injury to the cruciate ligament or meniscus. *J Orthop Res* 1994;12:21-8.
  25. Lohmander LS. The release of aggrecan fragments into synovial fluid after joint injury and in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1995;43:75-7.
  26. Taşkıran E, Taşkıran D, Özkayın N, Kutay FZ, Lök V. Çeşitli diz patolojilerinin eklem kıkırdağı üzerindeki yıkıcı etkileri. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1996;30:373-6.
  27. Taskiran E, Taskiran D, Duran T, Lok V. Articular cartilage homeostasis after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998;6:93-8.
  28. Herrero-Beaumont G, Guerrero R, Sanchez-Pernaute O, Acebes C, Palacios I, Mas S, et al. Cartilage and bone biological markers in the synovial fluid of osteoarthritic patients after hyaluronan injections in the knee. *Clin Chim Acta* 2001;308:107-15.
  29. Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, et al. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:828-31.
  30. 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.
  31. Lohmander LS, Ionescu M, Jugessur H, Poole AR. Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:534-44.
  32. Mansson B, Carey D, Alini M, Ionescu M, Rosenberg LC, Poole AR, et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 1995;95:1071-7.
  33. Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M, Karmatschek M, Horn E, Ludwig H, 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.
  34. 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.