

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**OSTEOARTRİT HASTALARINDA SERUM YKL- 40
VE YÜKSEK-DUYARLIKLIL CRP (hsCRP)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FERİDE SERT

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SİMİN ROTA

DENİZLİ - 2008

İş bu çalışma, Jürimiz tarafından BİYOKİMYA ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Bünyamin KAPTANOĞLU



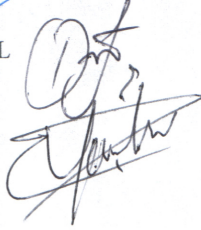
Üye : Prof. Dr. Süleyman DEMİR



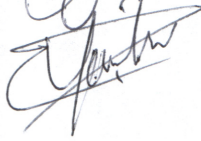
Üye : Doç. Dr. Hülya AYBEK



Üye : Doç. Dr. Doğançün YÜKSEL

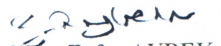


Üye : Yrd. Doç. Dr. Yaşar ENLİ



Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

21/05/2008


Prof. Dr. Zafer AYBEK
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım s¼recinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danıŐmanım Prof. Dr. Simin ROTA'ya, uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. B¼nyamin KAPTANOĞLU'na, Prof. Dr. Diler ASLAN'a, Prof. Dr. S¼leyman DEMİR'e, Doç. Dr. H¼lya AYBEK'e, Yrd. Doç. Dr. Yaşar ENLİ'ye; tez çalıŐmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı d¼nem arkadaşlarım Dr. Mehmet T¼RK ve Dr. Ramazan AKBAY baŐta olmak üzere, Dr. Murat ÇELİKER'e, Dr. Őahika ÖZEN'e, Dr. Funda ERCAN'a, Dr. Didem PINARBAŐILI'ya, Dr. Koray KORKMAZCAN'a, Dr. Emine KAVALCI'ya, Dr. Fatih YAMAN'a, Dr. Cafer GÖNEN'e ve Dr. Mahmut ŐENYURT'a; tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Mehmet ZENCİR'e, Dr. Özlem ERCİDOĞAN'a, Dr. Özg¼r ÖNAL'a ve Dr. Ertan DARIVERENLİ'ye teŐekkür ederim. Uzmanlık eğitimim ve tez d¼nemimde her t¼rl¼ fedakarlık ve desteğini benden esirgemeyen canım annem, babam, kardeŐim'e ve anlayıŐla hep yanımda olan sevgili eŐim Uzm. Dr. Selahattin SERT ve biricik kızım Yağmur'a teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
OSTEOARTRİT	2
OSTEOARTRİTİN SINIFLANDIRMASI	3
OSTEOARTRİTİN KLİNİK TABLOSU	4
OSTEOARTRİT RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
EKLEM KIKIRDAĞININ YAPISI	5
OSTEOARTRİTDE ETYOPATOGENEZ-PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	6
OSTEOARTRİTİN TANISI.....	8
OSTEOARTRİTİN TEDAVİSİ.....	10
YKL-40.....	11
YKL-40 YAPISI.....	12
YKL-40 SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	13
HASTALIKLARDA YKL-40 DÜZEYİ.....	15
C-REAKTİF PROTEİN (CRP).....	16
CRP'NİN YAPISI.....	18
YÜKSEK DUYARLIKLILIK CRP (hsCRP).....	18
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	52
ÖZET.....	55
SUMMARY.....	57
KAYNAKLAR.....	59

TABLolar ÇİZELGESİ

	SAYFA
Tablo 1: Hollanda toplumunda 2000 yılında pratisyen hekimlerce değerlendirilen osteoartrit olgularının prevalans ve insidansı.....	3
Tablo 2: ACR tarafından oluşturulan osteoartrit sınıflaması	4
Tablo 3: Osteoartritteki Kellgren-Lawrence evreleme sistemi.....	8
Tablo 4: Tutulan eklem göre (el, kalça, diz) OA tanısındaki ACR kriterleri	9
Tablo 5: Hasta grubu ile kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 6: Hasta grubu ile kontrol grubunun YKL-40, hsCRP, 30. dakika ve 60. dakika ESH düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 7: Grupların YKL-40 ve hsCRP düzeyleri.....	33
Tablo 8: Grupların VKİ , 30. dakika ve 60. dakika ESH düzeyleri.....	34
Tablo 9: YKL-40, hsCRP, 30. dakika ESH, 60. dakika ESH ve VKİ değişkenlerinin korelasyon katsayıları.....	35

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	SAYFA
Şekil 1: Kıkırdak matriksi.....	5
Şekil 2: Her bir protomerin ligand bağlayıcı yerindeki iki kalsiyum atomu ve lektin kıvrımlarını gösteren kristal yapının şerit diyagramı.....	18
Şekil 3: ELISA ile YKL-40 ölçümü.....	25
Şekil 4: YKL-40 kalibrasyon eğrisi.....	26
Şekil 5: hsCRP kalibrasyon eğrisi.....	28
Şekil 6: Kontrol ve hasta gruplarında serum YKL-40 dağılım grafiği.....	31
Şekil 7: Kontrol ve hasta gruplarında serum hsCRP dağılım grafiği.....	31
Şekil 8: Evrelendirme ile serum YKL-40 düzeyleri arasındaki korelasyon..	36
Şekil 9: Evrelendirme ile VKİ arasındaki korelasyon.....	36
Şekil 10: Serum YKL-40 düzeyleri ile serum hsCRP düzeyleri arasındaki korelasyon.....	37
Şekil 11: Serum hsCRP düzeyleri ile 30. dakika ESH düzeyleri arasındaki korelasyon.....	38
Şekil 12: Serum hsCRP düzeyleri ile 60. dakika ESH düzeyleri arasındaki korelasyon.....	39

GİRİŞ

Osteoartrit toplumda oldukça sık görülen hastalıklardandır ve yaşlı bireylerde gözlenen aktivite kısıtlayıcı nedenlerin en önemlilerinden biridir (1, 2). Klinik olarak eklem ağrısı, hassasiyet, hareket kısıtlılığı, krepitus, eklem aralığında efüzyon ve değişen derecelerde lokal enflamasyon ile karakterizedir (3).

Günümüzde 70 yaş üzerindeki erişkinlerin yaklaşık %40'ında diz osteoartriti gelişmektedir. Bu hastaların %80'inde hareket kısıtlılığı gözlenirken, %25'i günlük aktivitelerini yapamamaktadırlar (2, 3). Ayrıca, 2030 yılında 65 yaş üstü kişilerin toplumun %22 sini oluşturması beklendiğinden, osteoartrit çok yakın bir gelecekte yaşlanan toplumun çok büyük bir bölümünü etkileyecek ve toplumsal bir sağlık sorunu haline gelecektir (2).

YKL-40 kondrositler, sinoviyal hücreler, makrofajlar ve nötrofillerden salınır (4). Çeşitli çalışmalarda osteoartrit gibi enflamatuvar ve dejeneratif eklem hastalıklarında, sinoviyal sıvı ve serum YKL-40 düzeylerinin, eklem kıkırdak yıkımını ve sinoviyal enflamasyonunun derecesini gösteren bir belirteç olabileceği bildirilmektedir (3, 4, 5).

Yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP)'nin, osteoartritin ciddiyeti ve aktivitesini gösteren bir belirteç olabileceğini gösteren yayınlar son dönemlerde artmaktadır (3, 4, 6). Bir akut faz belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile YKL-40 düzeyleri arasında ilişkinin varlığı konusunda da çeşitli yayınlar bulunmaktadır (4, 6). Ancak osteoartritin Kellgren- Lawrence evrelemesi yapılarak, her bir evrede YKL-40 ve hs-CRP'nin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmadaki amacımız; değişik evrelerdeki diz osteoartriti olan hastalarda YKL-40 ve hsCRP düzeylerini incelemek ve YKL-40 ile hsCRP arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte yıkım ve tamir olayları arasındaki normal dengenin bozulması sonucu gelişen dinamik bir hastalık sürecidir (7). Eklem kıkırdağı yıkımına bağlı olarak eklem fonksiyon kaybı ile seyreder. Etiyolojisi bilinmeyen ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır (8). Klinik olarak eklemlerde ağrı, lokal hassasiyet, hareketlerde kısıtlılık, krepitasyon, bazen effüzyon ve sistemik belirti vermeyen değişik derecelerde lokal enflamasyon varlığı ile karakterizedir (7). Osteoartrit toplumda oldukça sık görülen hastalıklardan biri ve yaşlı kişilerde görülen aktivite kısıtlayıcı nedenlerin en önemlilerindedir (1, 2). Dünyada bilinen en yaygın eklem hastalığıdır ve en yaygın artrit formudur (9, 10). Batı toplumunda ağrı, fonksiyon kaybı ve sakatlığın en sık sebeplerinden biridir (9). Batı ülkelerinde önümüzdeki 20 yılda osteoartrit prevalansının %40 civarında olması beklenmektedir ki, bu yüzde ile osteoartrit, maluliyet sebepleri arasında dördüncü sıraya taşınmaktadır. Toplumların yaşlanması göz önüne alındığında, önümüzdeki on yıllık dönemde osteoartrit prevalansında artış beklenmektedir (11). İtalyan toplumunda 65 yaş ve üzeri kişilerde yapılan gözlemsel bir kohort çalışmada; semptomatik el osteoartriti prevalansı kadınlarda %21 erkeklerde %16, diz osteoartriti prevalansı kadınlarda %26 erkeklerde %12, kalça osteoartriti prevalansı ise kadınlarda %14 erkeklerde %8 olarak bulunmuştur (2, 12). Türkiye’de osteoartrit prevalansı ile ilgili olarak yapılmış bir çalışmaya rastlamadık.

Hollandada yapılan bir çalışmada, 2000 yılında osteoartritin bir prevalans ve insidans değerlendirmesi yapılmıştır (13). Bu veriler Tablo 1’de verilmiştir

Tablo 1: Hollanda toplumunda 2000 yılında pratisyen hekimlerce değerlendirilen osteoartrit olgularının prevalans ve insidansı (13).

	Prevelans (her 1000 kişi)		İnsidans (yılıda her 1000 kişi)	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Toplam OA	25,90	52,90	3,01	6,74
Kalça OA	9,63	19,61	0,90	1,60
Diz OA	12,16	27,18	1,18	2,80
Diğer OA	6,79	14,27	0,96	2,49
OA olgu sayısı				
Toplam OA	204,000	425,700	23,700	54,200
Kalça OA	75,900	157,800	7,100	12,900
Diz OA	95,800	218,700	9,300	22,600
Diğer OA	53,500	114,900	7,500	20,100

OA: Osteoartrit

Herkes tarafından kabul edilen kesin bir osteoartrit tanımı henüz yapılamamış olmasına rağmen, 1994 yılında Ulusal Sağlık Konferansı Enstitüsü (*National Institutes of Health Conference*)’da yapılan ayrıntılı tanımda; osteoartritin, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin sentez ve yıkımını bozan biyolojik ve mekanik olaylar sonucunda geliştiği belirtilmiştir (3, 10).

Osteoartrit; genetik, metabolik, travmatik sebepler gibi pek çok faktör tarafından başlatılabilmekte ve hareketli eklemlerdeki bütün dokuları etkilemektedir (3, 10).

Osteoartritte başlı başına en çok etkilenen eklemler diz, kalça, el, omurga ve ayak eklemleridir. El bileği, omuz ve ayak bileğinde daha az sıklıkta osteoartrit gelişmektedir. Ancak, yük taşıyan büyük eklemlerde daha sık olduğundan ve bu eklemlerde geliştiğinde pahalı cerrahi tedavi gerektiren önemli problemlere neden olduğundan ilgi daha çok kalça ve diz osteoartriti üzerine yoğunlaşmıştır (9).

OSTEOARTRİTİN SINIFLANDIRMASI

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR - *American College of Rheumatology*) tarafından, birincil ve ikincil osteoartrit için bir sınıflama şeması oluşturulmuştur (Tablo 2) (10, 14).

Tablo 2: ACR tarafından oluşturulan osteoartrit sınıflaması (10, 14).

İdiyopatik (Birincil)	Bölgesel (örneğin; eller, ayaklar, dizler ve diğer eklemler) Yaygın (yukarıda listelenen üç veya daha fazla eklem grubu)
İkincil	Travma sonrası Konjenital veya gelişimsel hastalıklar Bölgesel (örneğin, kalça displazisi) Yaygın (örneğin; kondrodizplazi, kalıtsal metabolik hastalıklar) Kalsiyum depo hastalıkları Diğer kemik ve eklem hastalıkları (örneğin; avasküler nekroz, romatoid artrit, paget hastalığı)
Diğer hastalıklar	Endokrin hastalıklar Nöropatik (Charkot) artropati

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology*)

Bugün birincil osteoartritin etiolojisi kesin olarak bilinmemekte, bu nedenle hastalık idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır (15, 16).

OSTEOARTRİTİN KLİNİK TABLOSU

Osteoartritin en sık görülen semptomu istirahat ile geçen eklem ağrısıdır. Nadiren eklemden effüzyon ve şişlik olabilir. Non-enflamatuvar artrit tipinde bir eklem hastalığı olduğu için eklemden kızarıklık ve ısı artışı olmaz (16). Osteoartrit başlangıçta yavaş ve sinsi seyirlidir. Çoğu kez, radyolojik olarak osteoartrit özellikleri gösteren birçok eklemden hiçbir klinik yakınma olmayabilir. Hastalık semptom vermeye başladığında ise gözlenen yakınmalar; ağrı, tutukluk, hareket kısıtlılığıdır (7).

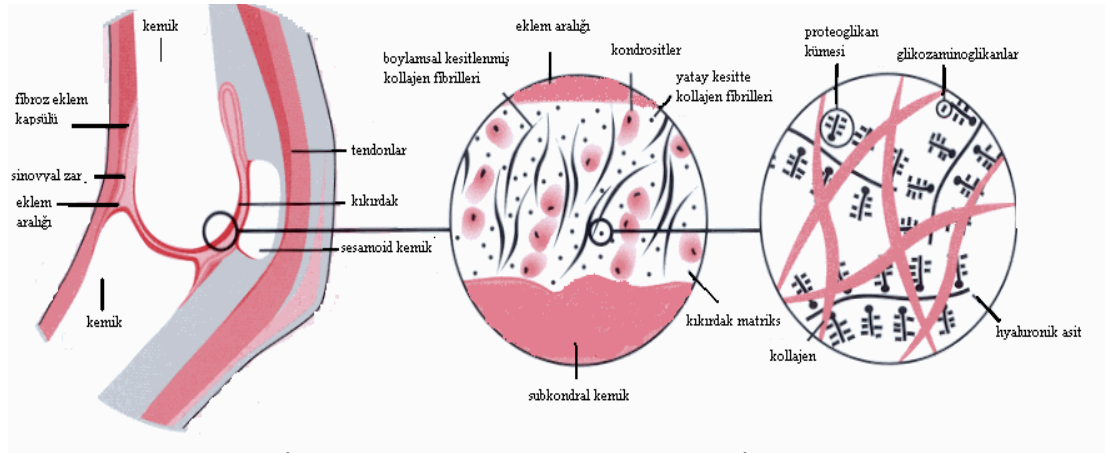
OSTEOARTRİT RİSK FAKTÖRLERİ

1. Obezite
2. Yaş ve cinsiyet (>65yaş↑, E<K)
3. Genetik faktörler
4. Hormonal faktörler
5. Periartiküler kas güçsüzlüğü
6. Fiziksel egzersiz azlığı
7. Konjenital ve gelişimsel bozukluklar

8. Travma
9. Eklemdeki bozukluklar ve daha önceki eklem hastalıkları
10. Meslek ve işe bağlı zorlanmalar (17).

EKLEM KIKIRDAĞININ YAPISI

Eklem kıkırdağı olağanüstü bir doku ve bir mühendislik harikası olarak tanımlanmaktadır (18). Büyük oranda su ve elektrolit içermektedir (19) Kollajen ve proteoglikandan oluşan bir matriks içinde gömülü bulunan kondrositlerden oluşmuş özel bir yapısı vardır (10) (Şekil 1). Eklem kıkırdağı hyalen kıkırdak yapısındadır ve ana yapısal proteini kıkırdağa özgül olan tip II kollajendir (10, 16, 19, 20). Tip II kollajen diğer kollajenler gibi üçlü sarmal yapıdadır ve tip IX ve XI kollajen gibi matriksin diğer makromoleküllerine bağlanabilme yeteneğine sahiptirler. Tip IX ve XI kollajenler az miktarda bulunurlar ancak kıkırdağın sağlamlılığında çok önemlidirler (10, 18). Her bir tip IX kollajen molekülü, en az bir tane tip II kollajen molekülüne kovalen olarak bağlıdır (19). Hyaluronik asit dışında bütün glikozaminoglikanlar (GAG), bir proteine kovalen olarak bağlanarak proteoglikan birimlerini oluştururlar (21). Proteoglikan pek çok kondrotin ve keratan sülfat zincirlerinin bağlandığı merkezi bir protein içermektedir ve bir bağlayıcı protein aracılığı ile hyaluronon iskeletine bağlıdır (10, 20) (Şekil 1). Bu kondrotin ve keratan sülfat zincirleri, karboksil ve sülfat grupları nedeniyle negatif yüklüdür (20). Agregan olarak adlandırılan proteoglikan molekülü büyük bir makromolekül olarak kıkırdak matriksinde bulunur ve kıkırdağın sertliğine katkı sağlar (10, 18). Eklem yüzeyinde düşük miktarlarda bulunan agregan seviyeleri, kıkırdağın derinlerine doğru daha da artmaktadır (20).



Şekil 1: Kıkırdak matriksi (22).

Erişkinlerde genel olarak eklem kıkırdağı hücresele bakımdan fakirdir; ancak %2'si hücreler tarafından oluşturulur. Kıkırdağın kalınlığı değişkendir. Genellikle yük taşıyan eklemlerde en kalındır. Eklem kıkırdağının yüzeyi tam olarak düzgün değildir. Eklem hareketi esnasında yüzeylerin kolayca kayabilmesi için lubrikant maddelere gerek vardır. Eklem içindeki sinovyal zarın salgıladığı sıvı eklem içinde bu kayganlığı sağlar. Kıkırdak dokusu, kan damarları, lenfatikleri ve sinir uçlarını içermez. Damarlanması olmadığından, gelişim tamamlandıktan sonra bu doku yeterli onarım kapasitesine de sahip değildir (18). Beslenmesi sinovyal sıvıdan diffüzyonla olur. Sinovyal hücreler tarafından salgılanan hyaluronik asit sinovyal sıvıya eklenir ve sıvının visköz karakterini verir. Sinovyal sıvı açık saman sarısı renkte hafif alkali, protein içeriği plazmadan biraz daha az, ancak albümin/globülin oranı daha yüksektir. Santimetre küpte 100 hücreden daha az hücre içerir ve bunların çoğu küçük lenfositlerdir (16).

OSTEOARTRİTDE ETYOPATOGENEZ-PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Osteoartrit yakın zamana kadar yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak gelişen ve oluşum mekanizmasının “aşınma ve yıpranma” olduğu öne sürülen dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmekte iken, günümüzde çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın bir arada olduğu metabolik olarak aktif, dinamik bir süreç olarak değerlendirilmektedir (7).

Osteoartrit patofizyolojisi; mekanik, hücresele ve biyokimyasal süreçlerin birleşimini içermektedir. Bu süreçlerin etkileşimleri eklem kıkırdağının mekanik özellikleri ve içeriğinde değişikliklere neden olur (15). Osteoartrit görülen eklemlerdeki hastalık süreci; eklem kıkırdağı ile birlikte, subkondral kemik ve sinovyal zarın sentez ve yıkım dengesindeki değişimleri içermektedir. Kıkırdak matriks döngüsü, sağlıklı kişilerde dengelenmiş bir sentez ve yıkım olaylarını içeren bir süreçtir. Osteoartritte bu homeostatik denge azalmış oluşum veya artmış katabolizma nedeni ile bozulur (10)

Yaşla birlikte dejeneratif süreç daha belirgin olur ve altmış yaşın üzerindeki toplumun büyük bölümünde osteoartritle sonuçlanır. Bu dejenerasyon normal

kullanım sonucu bir eskime değildir, mekanik sebepler oldukça önemlidir. Moleküler hasar ve fiziksel güçlerin kontrolündeki yetersizlik, birlikte osteoartrit gelişiminden sorumludurlar (18).

Osteoartritte, kıkırdak matriksi birkaç farklı proteazlarla (metalloproteazlar, serin proteazlar ve tiyol proteazlar) yıkılır. Osteoartritte, eklem kıkırdağında kollajenazlarla olan tip II kollajen kırılmaları ve denatürasyon artar. Bu değişikliklere matriks metalloproteaz (MMP) ve agrekanaz enzimleri ile olan agrekan yıkımı da eşlik eder (18). Eklem kıkırdağındaki anabolik ve katabolik süreç arasındaki dinamik dengede sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli hücre dışı haberci proteinler de rol oynamaktadır. IL-1 ve TNF- α 'nın kıkırdak bozulma sürecini en fazla etkileyen sitokinler olduğu bildirilmiştir (7).

Metalloproteazların matriks yıkımında temel etken olduğu düşünülmektedir. Eklem kıkırdağındaki matriks moleküllerinin hücre dışı parçalanmasında kondrositlerden salınan serbest radikallerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak, osteoartrit patogenezindeki bu mekanizmanın detayları bilinmemektedir (8).

Eklem kıkırdağının yüzeyel tabakalarında ortaya çıkan bölgesel fibril oluşumu ve ayrılmalar osteoartritin en erken belirtisidir (7). Normal pürüzsüz görünümdeki eklem kıkırdağı yerine, pürüzlü ve aşınmış bir eklem kıkırdağı oluşur (17). Bu değişiklikler eklem yüzeyinin üzerinde veya yakınında başlar ve giderek daha da derinlere ilerleyerek sağlıklı kıkırdağa gider. Sonuçta kalsifiye olmuş katmana ve subkondral kemiğe ulaşır. Kollajenin kontrollü perisellüler döngüsü yaklaşık 35 yaşına kadar devam eder. Bu yaştan sonra yerini kollajen hasarına bırakır (18, 23). Eklem yüzeyinin kollajen fibrilleri ile olan erken dönmedeki fibril oluşumu bozulur, proteoglikanlar kaybolur ve kıkırdağın derinlerine ulaşan yarıklar (fissür) oluşur. Bu proteoliz artışı ile birlikte matriks sentezi de artar (tip II kollajen, agregan ve pek çok diğer matriks proteinleri). Fakat yeni sentezlenen bu moleküllerin de çoğu yıkılır. Ayrıca, proteoglikan içeriğinin kıkırdağın derin katmanlarındaki artışı, eklem yüzeyinde ve yüzeye yakın kısımlardaki azalışı ile giden kapsamlı bir yeniden yapılanması da gerçekleşir (18). Enzimatik matriks yıkımı ile kıkırdağın hacmi iyice azalır ve sonunda kıkırdak iyice kaybolarak kemik açıkta kalır (7). Bu dejeneratif

değişikliklere bağlı olarak, kondrositler ileri farklılaşmaya giderek hipertrofik olurlar. Osteoartritteki hasarlı kırıkta oluşan bütün bu olaylar, sıklıkla bu bölgelerde kondrosit kümeleri veya klonları oluşumuyla seyrederek. Sonunda bu hipertrofik hücreler apoptozise giderler (18).

OSTEOARTRİTİN TANISI

Osteoartritin tanısı, çoğunlukla detaylı öykü ve tam bir fizik muayene ile konur (15). Eklemde başlayan ağrının aktiviteyle artması ve istirahatte azalması, ağrının yıllar içinde artıp buna hareket kısıtlılığı ve eklem deformitelerinin eklenmesi tipiktir (16). Eklem tutulumu genellikle simetrikdir (15).

Osteoartrit hastalarının değerlendirmesinde gerekli olan en uygun tetkikler arasında, başlıca radyolojik değerlendirme gelmektedir. Radyografilerde gözlenen yapısal morfolojik değişimler, osteoartritin ilerlemesini değerlendirmede halen birincil değişimler olarak kabul edilmektedir (2). Radyografilerde gözlenen eklem aralığındaki daralma, osteofit oluşumu, subkondral skleroz ve metafizyel kistler bu hastalığın tanısını koydurur (16). Ancak, radyolojik değişimlerin olmaması osteoartrit tanısını dışlamaz veya osteoartritle uyumlu radyolojik değişimleri olan pek çok hasta asemptomatik olabilir. Başka bir deyişle, semptomların olmadığı bir hastada, radyolojik değişimlerin bulunması osteoartrit tanısını koydurmaz (15).

Pek çok epidemiyolojik çalışmada osteoartrit vakaları, 1957'de Kellgren ve Lawrence tarafından tipik radyolojik görünümünün varlığı değerlendirilerek yapılan tanımlamaya göre seçilirler (10).

Tablo 3: Osteoartritteki Kellgren-Lawrence evreleme sistemi (24).

Osteoartrit değerlendirmesindeki radyografik kriterler		
Evre 0	Yok	Osteoartrit bulgusu yok
Evre 1	Şüpheli	Küçük osteofitler, şüpheli anlamlılık
Evre 2	Minimal	Belirgin osteofitler, zarar görmemiş eklem aralığı
Evre 3	Orta	Orta derecede eklem aralığı daralması
Evre 4	Ciddi	Skleroz ve subkondral kemik ile çok bozulmuş eklem aralığı

Osteoartrit teşhisinde en sık kullanılan tanısal kriterler, ACR tarafından ortaya konmuş olan kriterlerdir. Bu kriterlere göre, son bir ay içerisinde pek çok gün eklem ağrısı yakınmasının olması, klinik osteoartrit varlığının gösterilmesinde en önemli dahil etme ölçütüdür (9). Bu kriterler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Tutulan ekleme göre (el, kalça, diz) OA tanısındaki ACR kriterleri (9, 25).

El	Klinik	OA tanısı için gerekli koşullar
	1. Son 1 ay içerisinde pek çok gün olan el ağrısı, acı veya sertlik	1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 3, 5
	1. Seçilmiş 10 el ekleminde ≥ 2 'nda sert doku genişlemesi*	
	2. ≥ 2 MCP (metakarpal) eklemdede şişlik	
	3. ≥ 2 DIP (distal interfalangial) eklemdede sert doku genişlemesi	
	4. Seçilmiş 10 el ekleminde ≥ 1 'nda deformite	
Kalça	Klinik ve radyografik	
	1. Son 1 ay içerisinde pek çok gün olan kalça ağrısı	1, 2, 3 veya 1, 2, 4 veya 1, 3, 4
	2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ≤ 20 mm/saat (laboratuvar)	
	3. Radyografik femoral ve/veya asetabular osteofitler	
	4. Radyografik kalça eklem-aralığı daralması	
Diz	Klinik	
	1. Son 1 ay içerisinde pek çok gün olan diz ağrısı	1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5
	2. Aktif eklem hareketlerinde krepitasyon	
	3. ≤ 30 dakika devam eden sabah tutukluğu	
	4. ≥ 38 yaş	
	5. Fizik muayenede kemik büyümesi	
	Klinik ve radyografik	
	1. Son 1 ay içerisinde çoğu gün olan diz ağrısı	1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6
	2. Eklem kenarlarında osteofitler (radyografi)	
	3. OA deki tipik sinovyal sıvı	
	4. ≥ 40 yaş	
	5. ≤ 30 dakika devam eden sabah tutukluğu	
	6. Aktif eklem hareketlerinde krepitasyon	

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology*)

*: Seçilmiş on eklem; bilateral ikinci ve üçüncü PIP (proksimal interfalangial) eklemler, ikinci ve üçüncü DIP (distal interfalangial) eklemler, birinci CMC (karpometakarpal) eklemlerdir.

Radyografi direkt olarak belirgin kemik değişimlerini tanımlayabilir ancak bu değişimler hastalığın ileri dönemlerinde oluşur (26). Bu radyolojik değişiklikler hastalık yerleştğinde belirgin olduğundan, radyoloji öncesi evrelerde osteoartritin tanısını koymak ve farklı alt tiplerini belirleyebilmek için biyokimyasal belirteçlerin uygun olabileceği düşünülmektedir (27).

Kıkırdak ve kemikten salınan çoğu matriks molekülünün kendisinin veya yıkım ürününün bulunması ile bu moleküller biyokimyasal ve immünolojik olarak vücut sıvılarında tespit edilebilir hale gelmişlerdir (18). Son zamanlara kadar osteoartritte çok anlamlı olmadığı düşünölen bu laboratuvar araştırmalarının, kıkırdak değişiminin derecesi ve/veya ciddiyeti hakkında önemli bilgiler sunacağı düşünülmektedir (2, 27).

Yapısal değişimleri gösteren bu belirteçler, doku döngüsü sırasında biyolojik sıvılara salınan moleküllerdir (19, 26). Serum, sinovyal sıvı ve idrarda saptanabilirler. İdrarda bulunan moleküller, esas olarak kemik metabolizması ile ilişkili iken; serumda bulunanlar eklem dışındaki kıkırdak ve daha pek çok dokudan kaynaklanabilirler (28). Bu belirteçler radyografik değerlendirmeden daha hızlı değişim gösterdiklerinden, hastalık riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde daha yararlı olabilecekleri düşünülmektedir (19, 26).

Bu amaçla çeşitli maddeler öne sürölmüş olmasına rağmen, osteoartritte birkaç tanesi gerçek hastalık belirteci olarak düşünülmektedir. *Cartilage oligomeric matrix protein* (COMP), *antigenic keratan sulphate* (AgKS), *hyaluronic acid* (HA), *human cartilage glycoprotein-39* (YKL-40), *type III collagen N-propeptide* (PIIINP) ve *glucosyl-galactosyl pyridinoline* (PYD) umut verici olanlarıdır. Kabul gören bu belirteçler serum, sinovyal sıvı ve idrarda ölçülebilirler (2).

OSTEOARTRİTİN TEDAVİSİ

Tedavinin ana amacı, ağrıyı azaltıp aktiviteyi geliştirerek osteoartritin kişiler ve toplum üzerindeki etkilerini azaltmaktır (15, 29). Böylelikle ağrı ve diğer

semptomlar kontrol edilerek hayat kalitesi artırılmaya çalışılır (7). Sekonder osteoartitlerde bunlara ek olarak mevcut neden ortadan kaldırılmaya çalışılır (16).

Konservatif tedavide; egzersizler, aktivite değişikliği ve istirahat uygun şekilde ve uygun aralıklar ile kullanılır (16). Hastalar osteoartrit hastalığı süresince eğitilir ve kilo vermesi önerilir (7, 15).

İlaç tedavisinde amaç ağrının giderilmesidir. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, ucuz ve etkili olmaları nedeniyle tercih edilir (16, 29). Son yıllarda yerine koyma tedavisi olarak kullanılan kıkırdak ana maddesinin yapı taşları glukozaminoglikanlar veya kondroitin sülfat şeklinde oral preparatlar bulunmaktadır.

Eklem içine viskosuplementasyon enjeksiyonları şeklinde hyaluronik asit uygulamaları özellikle diz ekleminde, diz içi patolojisi bulunmayan hastalarda, erken osteoartrit evrelerinde kullanılabilir (16). Yine ağrıyı geçici olarak azaltan eklem içine steroid enjeksiyonları da kullanılabilir (7).

Cerrahi yaklaşımlar başka bir tedavi seçeneğidir (16). Total eklem artroplastileri ileri evre osteoartritlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleridir (10).

YKL-40

YKL-40; amino asit dizisi kitinaz protein ailesine benzeyen ancak kitinaz aktivitesi içermeyen, yakın geçmişte bulunan bir glikoproteindir (5, 30). İlk olarak inek sütünde bulunmuştur (5). Bu proteinin YKL-40 olarak adlandırılması, üç N-terminal aminoasidinin Tirozin (Y), Lizin (K) ve Lösin (L) olmasından ve moleküler büyüklüğünün 40 kDa büyüklüğünde olmasında kaynaklanmaktadır (4, 31). Proteinin değişik isimleri bulunmaktadır: 1992'de Johansen ve Ark. YKL-40, 1993'de Hakala ve Ark. *Human Cartilage glycoprotein-39* (HC gp39), 1994'te Morrison ve Ark. *Breast regressing protein 39 Kd* (brp-39), 1995'de Shackelton ve Ark. *38-kDa heparin-binding glycoprotein* (gp38k), 1997'de Rehli ve Ark. *Chitinase-3-like-1* (CHI3L1), 1998'de Harvey ve Ark. *Chondrex* ve 2003'te Mohanty

ve Ark. 40 kDa mammary gland protein (MGP-40) olarak adlandırmışlar. Gelecekte adlandırmada bir görüş birliğine ulaşılması beklenmektedir (31).

YKL-40 YAPISI

İnsanlarda YKL-40, 383 amino asit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır ve moleküler büyüklüğü 40 kDa dır. İlk olarak 1997’de insanda YKL-40’ı kodlayan gen izole edilmiştir (31). Bu proteini kodlayan gen, 1q32.1 de bulunmaktadır ve 7948 baz çifti içermektedir (32). Molekülün kristalografik yapısı bilinmemektedir ancak biyolojik etkilerine aracılık eden hücresele reseptörleri henüz belirlenmemiştir (31, 32). Amino asit sekans analizleri ile YKL-40’ın glikozil hidrolaz ailesi 18’in üyesi olduğu gösterilmiştir. Bu aile enzimler, proteinler ve değişik türlere ait kitinazlardan oluşmaktadır. YKL-40, bakteriyel kitinazlarla ve diğer yedi “memeli kitinaz benzeri proteinler” ile büyük bir amino asit dizi benzerliği göstermektedir (30, 31, 33). Bu proteinler; insan ovidakt-spesifik glikoprotein (OGP), insan kitotriosidaz, insan YKL-39, asidik memeli kitinazı (AMCase) olarak da adlandırılan insan TSA 1902, eozinofil kemotaktik sitokin (ECF-L) olarak da adlandırılan fare YM1, fare kitinaz benzeri protein 2 ve fare proteini MGC58999’dur (31).

YKL-40 iki globüler parçadan oluşur: bir trioz-fosfat isomeraz (TIM) kıvrımı içeren (β/α)₈ yapısından oluşan büyük bir merkezi parça ve antiparalel beş β ipliği ve bir α heliksten oluşan küçük bir α/β parça oluşur. Küçük parça β 7 ipliği ve α 7 heliks, arasındaki kıvrımda yerleşmiştir. Bu nedenle YKL-40’ın aktif bölümü eldiven görünümündedir (31). Kitinazların glikolitik aktiviteleri için gerekli olan amino asitler; aspartik asit (Asp), glutamik asit (Glu) dur. YKL-40 da Glu yerine lösin (Leu) bulunduğundan, glikolitik aktiviteye sahip değildir (33, 34).

YKL-40, glukozaminlerin çoğunun N-bağlı kompleks oligosakkaritlerle birleştiği bir glikoproteindir. Yapısında glikozilasyon bulunması, YKL-40’ın iki hedef arasında çapraz bağlanma yaparak fonksiyonunu gerçekleştirebileceğini göstermektedir (33). YKL-40 heparine de bağlanmaktadır (31, 33, 34). Amino asit dizi analizleri ile bir heparin bağlayıcı iki tane de olası hyaluronik asit bağlayıcı bölgesi olduğu gösterilmiştir (31, 33).

YKL-40 SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

YKL-40 ile ilgili pek çok soru cevaplanmayı beklemektedir (31). YKL-40'ın fonksiyonu henüz tam olarak açıklanamamıştır, ancak çeşitli biyolojik fonksiyonlarının olduğu ileri sürülmektedir (8, 31). Bu proteinin doku dağılımı, karbonhidrat polimerlerine bağlanarak dokunun yeniden yapılanmasında işlevi olduğunu göstermektedir (8, 34). Mevcut çalışmalar göstermektedir ki hücre dışı matriksin yeniden yapılanması, akut ve kronik enflamasyon, kanser, fibrozis gibi patolojik gelişimlerin olduğu durumlarda YKL-40 sentezi artmaktadır (31, 34, 35).

YKL-40'ın aktif nötrofiller, monositler, eklemdeki kondrositler, farklılaşmanın ileri dönemlerindeki makrofajlar, fibroblast benzeri sinovyal hücreler ve farklılaşmış damar düz kas hücrelerinden salgılandığı in-vitro olarak gösterilmiştir. Bu hücreler üzerinde büyüme faktörü olarak görev yaptığı çalışmalarla da gösterilmiş. İn vivo olarak da, YKL-40 mRNA veya proteininin; enflamasyon, fibrozis ve yıkım sırasında aynı hücrelerden üretildiği gösterilmiştir (32, 33). Ancak, YKL-40 mRNA'sı yenidoğanda ve erişkin insan kıkırdağında gösterilememiştir (8, 30, 36).

Normal erişkin eklemde YKL-40 sinovyal hücrelerde üretilir, osteoblast veya kondrositlerde üretilmez. Osteoartritte ise kondrositlerden salınarak kıkırdak fibrillenmesinin düzeyini yansıtır. YKL-40'ın kondrositler ve osteoblastlardan salınımı, uyarı durumunda olmaktadır. Böylece YKL-40'ın matriksin yeniden yapılanmasındaki rolü desteklenmiş olmaktadır (37).

YKL-40'ın tek bir heparin bağlayıcı bölgesi olmasına rağmen fibronektinden daha büyük bir afinite ile heparine bağlanır. Hücre dışı matriks veya hücre yüzeylerinde heparin benzeri moleküller ile etkileşime girer. YKL-40'ın muhtemel fizyolojik ligandının, heparinden çok heparan sülfat olduğu gösterilmiştir. Bu bağlanma özellikleri nedeniyle, YKL'ın fonksiyonunun hücre dışı matriksdeki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (31).

Bakteriyel kitinazlardaki amino asit dizilerine benzerliği nedeniyle YKL-40 kitine yüksek bağlanma afinitesine sahiptir. Ancak kitinaz aktivitesi bulunmamaktadır (30, 31, 33).

YKL-40'ın iki tane potansiyel hyaluronik asit bağlama bölgesi bulunmasına rağmen hyaluronik asite bağlanıp bağlanmadığı bilinmemektedir (31, 38). Hyaluronik asit, tekrarlanan N-asetil glukozamin ve D-glukuronat ünitelerinden oluşan düz bir polisakkarittir. Pek çok dokunun hücre dışı matrisinde bulunur. Eklem kıkırdağı, enflamasyonlu sinovyal zardaki sinovyal hücreler, hasarlı damarlardaki düz kas hücreleri, karaciğer fibrozisindeki yıldız hücreler, deri dokusundaki fibroblastlar ve kanser hücreleri tarafından sentezlenir. Embriyogenez, morfogenetik süreç, hücre çoğalması, dokunun yeniden yapılanması, akut ve kronik enflamasyonda fizyolojik rolleri vardır (31, 39). Hücre dışı matrikste, hyaluronik asit veya onun öncüsünü substrat olarak tanıyarak sentezini engelleyebileceği düşünülmektedir. Böylece lokal hyaluronik asit seviyeleri etkilenir ve enflamasyon, fibrozis, aterogenez ve metastazlarda dokunun yeniden yapılanması da etkilenmiş olur (31).

Kanserde YKL-40'ın biyolojik fonksiyonu bilinmemektedir. Ancak in vivo kanıtları henüz olmamakla birlikte; YKL-40'ın, *malign* hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasında görev aldığı, kanser hücrelerinin apoptozisini engellediği, anjiyogenezi uyardığı, hücre dışı doku yapılanmasını etkilediği ve tümör etrafındaki fibroblastları uyardığı düşünülmektedir (33, 40). YKL-40 fibroblastlar tarafından üretilmez ancak fibroblast, sinovyal hücreler ve kondrositler için bir büyüme faktörüdür. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I gibi fonksiyon göstererek fibroblastların büyümelerini uyarır (33, 41). YKL-40'ın vasküler endotel hücrelerinin yeniden organizyonunu ve migrasyonunu uyararak anjiyogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (33, 40, 41). Damar düz kas hücreleri için bir migrasyon ve adezyon faktörüdür (33, 40).

YKL-40'ın biyolojik etkilerine aracılık eden hücrel reseptörler henüz bilinmemektedir. Ancak sitoplazmik sinyal iletim yollarının aktivasyonları, YKL-40'ın bir veya birkaç sinyal elemanı ile etkileşime girdiği göstermiştir. Ayrıca doku yapılanması ve yıkımı sırasında da hücre dışı matriksi koruyarak antikatabolik etki gösterdiği savunulmaktadır (33).

HASTALIKLARDA YKL-40 DÜZEYİ

Doku fibrozisine sebep olan patolojik durumlar ile akut ve kronik enflamasyon durumlarında YKL-40'ın görev aldığı düşünülmektedir. Enflamasyon, hücre dışı matriksin yeniden yapılanması, fibrozis gelişimi ile karakterize akut ve kronik hastalıklarda YKL-40'ın biyolojik belirteç olarak klinik anlamının olup olmadığı araştırılmaktadır (31).

Yapılan çalışmalarda; *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi ve *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemisi olan hastaların %75'inden fazlasında, yaşla uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek serum YKL-40 düzeyleri bulunmuştur. Bu hastalarda antibiyotik tedavisinden sonra, YKL-40 seviyelerinin düştüğü hatta 7-14 gün içinde normal düzeye indiği gözlenmiştir (31, 42). Enflamatuvar uyarıyı takiben serum düzeylerinin %25' den fazla arttığı gözlemlendiğinden bir akut faz proteini olarak düşünülmektedir (31).

Sağlıklı bireyler ve inaktif romatoid artritli hastalarla karşılaştırıldığında aktif romatoid artrit ve osteoartritli hastalarda, serum YKL-40 düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Sinovyal sıvı ve serum düzeyleri karşılaştırıldığında, bu proteinin lokal olarak eklemde üretildiği tespit edilmiştir (4, 5, 36). Doku kültürlerinde kendiliğinden YKL-40 salınımının, osteoartritli kıkırdakta normal kıkırdaktan daha fazla olduğu gösterilmiştir (34). Bu nedenlerle YKL-40'ın osteoartrit ve romatoid artritte bir enflamasyon belirteci olabileceği düşünülmektedir (4).

Hepatik enzim aktivitesi ile YKL-40 arasında da bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (5, 37). Bu bilgiler ışığında, bu proteinin hepatik fibroziste kullanışlı bir belirteç olabileceği savunulmaktadır. Yine metastatik meme kanseri, kolorektal kanser, sarkoidoz, skleroderma ve toplum kökenli pnömonide de yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (31, 37, 42).

Kemik, beyin, meme, kolon, akciğer, böbrek, over, prostat, uterus malign tümörleri ve germ hücrelerinde YKL-40'ın sentez ve salınımı olmaktadır. YKL-40'ı kodlayan genin, çeşitli epitelyum ve mezenkimal tümörlerde arttığı tespit edilmiştir. Meme, kolon-rektum, beyin (glioblastoma), böbrek, akciğer, deri (melanom), over,

pankreas, prostat'ın primer veya metastatik solid tümörlerde, papiller tiroid karsinomda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (32, 33). Ayrıca, yüksek serum ve plazma YKL-40 düzeyleri kanser için spesifik değildir. Romatoid artrit, dev hücreli arterit, enflamatuvar barsak hastalığı ve karaciğer fibrozisi gibi enflamatuvar hastalıklarda da normalin üzerinde bulunmuştur (32, 33, 36, 43). Karaciğer metastazlarında da yüksek serum YKL-40 seviyelerine sıklıkla rastlanmıştır (31, 44).

C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Frances, akut hastalığı olan bireylerin serumlarında, *S.pneumoniae*'nin hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanıp çökelti oluşturan bir protein yapısı tanımlamışlardır (45, 46). 1941'de, bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve C-reaktif protein (CRP) adı verilmiştir (47). Sistemik enflamasyona yanıt veren duyarlı, özgül olmayan bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve doku hasarının sistemik bir belirteci olarak kullanılmaktadır (48). Enflamatuvar hastalıkta artacak olan ilk akut faz proteinlerinden ve aynı zamanda en dramatik düzey artışı gösterenlerden biridir (47). Serum CRP düzeyi enflamatuvar, enfeksiyöz ve neoplastik hastalıklarda hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanışlı bir biyolojik belirteçtir (49). Rutin olarak organik hastalıkların takibinde, enfeksiyon tedavisine yanıtın izlenmesinde, immünesi baskılanmış hastalarda araya giren enfeksiyonların belirlenmesinde, akut faz yanıtı olmayan veya hafif yanıtı olan birkaç özel hastalıktaki araya giren enfeksiyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır (50).

Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz uyarının ilk 24-48 saati içinde CRP düzeyleri sağlıklı kişilerdeki düzeyin 3000 katına kadar yükselebilmektedir (48). Hastalıkların hepsinde olmasa da pek çoğunda, dolaşımdaki CRP değerleri; alttaki enflamasyon ve/veya doku hasarını akut faz cevabı gösteren diğer parametrelerden daha doğru yansıtmaktadır.

C-reaktif protein en duyarlı akut faz reaktanlarından biri olarak uzun zamandır bilinmektedir. Plazma düzeyi genellikle miyokard enfarktüsü, stres, travma, enfeksiyon, enflamasyon, cerrahi veya neoplastik proliferasyon sonrası çok artmaktadır (47).

C-reaktif protein, çoğunlukla IL-6'nın transkripsiyonel kontrolünde hepatositlerden salgılanmaktadır. Karaciğerde yeni CRP sentezi tek bir uyarı sonrası hızla başlar, yaklaşık altı saatte serum düzeyleri 5 mg/L üzerine çıkar ve 48 saat sonra da en yüksek düzeye yükselir (51). Karaciğer bozukluğu CRP üretimini bozar (50). CRP fosfotidilkolin, modifiye düşük dansiteli lipoprotein, hasarlanmış hücre zarı veya apoptotik hücreler gibi ligandlara bağlandığında; C1q ve/veya faktör H tarafından algılanır ve kompleman yolunu aktive eder (50). CRP'nin kalıtsal immünite, proenflamatuvar patofizyolojik etkiler ve otoimmüitenin korunmasında da rol oynadığı belirtilmektedir (50, 52). Son yapılan çalışmalarda, CRP'nin nötrofil adezyonunda, sitokin ve nitrit oksit üretiminde, aterosklerozun ilerlemesinde proaterojenik özellikleri olduğu gösterilmiştir (53).

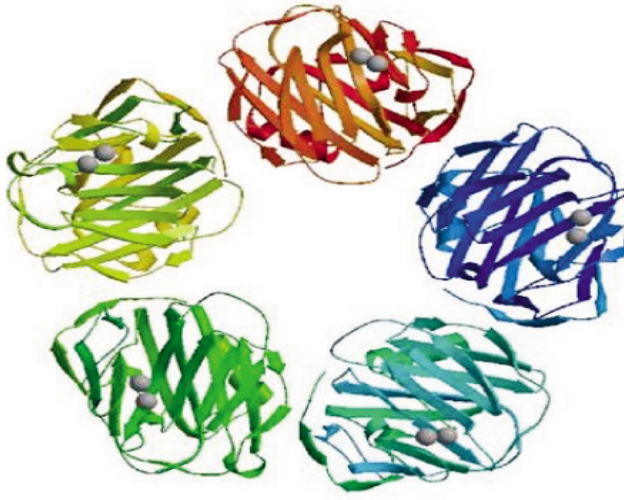
C-reaktif protein'in plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Bu süre ve sağlık ve hastalıkta sabittir. Bu nedenle dolaşımdaki CRP düzeyinin tek belirleyicisi sentez hızıdır (51). Sentez hızı da, CRP üretimini uyaran patolojik durumların şiddetini gösterir. Artmış üretimi yapan uyarı tümüyle bittiğinde dolaşımdaki CRP düzeyi hızla düşer, neredeyse plazmadaki CRP klirens değerine ulaşır (54). C-reaktif protein'in sentez hızına, duyarlılığına ve normal aralığına bakıldığında, genel toplumdaki her bir birey; travma, enflamasyon, küçük veya subklinik enflamasyonda olabilecek nadir yükselmeler dışında sabit bir CRP düzeyine sahiptir. Serum CRP düzeylerinde mevsimsel bir değişim gözlenmemektedir (55). Ayrıca diüurnal değişimi yoktur ve diyetten etkilenmez (50). CRP düzeylerinin, etnik grup ve cinsiyet farkı göstermediği bildirilmiştir (49, 56).

İkizlerde yapılan çalışmalarda, yaş ve vücut kütle indeksinden bağımsız olan serum CRP düzeylerinde önemli bir kalıtsal etki olduğu gösterilmiştir (55). C-reaktif protein düzeyleri üzerindeki genetik etkiler incelendiğinde, genetik geçiş oranının yaklaşık %40 ile %50 arasında olduğu bildirilmiştir (49).

İnterlökin-1 ve interlökin-6'daki genetik polimorfizmler ile CRP üretimi arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. C-reaktif protein geninin intronundaki GT tekrarlarının, normal bireylerdeki ve sistemik lupus eritematozuslu hastalardaki temel CRP düzeylerindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (55).

CRP'İN YAPISI

C-reaktif protein kalsiyum bağı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraksin ailesinin bir üyesidir (57, 58). Moleküler büyüklüğü 120 kDa dur (49). İnsan CRP molekülü büyüklüğü benzer beş polipeptid alt ünitesinden oluşur. Her bir polipeptid ünitesi 206 aminoasid kalıntısı içerir. Bu beş protomer kovalent olmayan bağlarla halkasal biçimde bağlanarak pentamerik simetri oluştururlar (57). Her bir protomer iki katlı β tabakadan oluşan tipik “lektin kıvrımı” içermektedir. İki kalsiyum iyonunun bağlandığı spirallerden oluşan ligand bağlayıcı bölüm konkav yüzde yerleşmiştir. Diğer yüzde bir tek α heliks bulunmaktadır (50).



Şekil 2: Her bir protomerin ligand bağlayıcı yerindeki iki kalsiyum atomu ve lektin kıvrımlarını gösteren kristal yapının şerit diyagramı (50).

YÜKSEK DUYARLIKLIL CRP (hsCRP)

Yüksek duyarlıklı CRP, klasik CRP den farklı bir analit izlenimi yaratmasına rağmen gerçekte farklı değildir. Kullanılan ölçüm yönteminin daha düşük düzeyleri tespit edebildiğini belirten bir CRP ölçüm yöntemidir (3, 59).

Yüksek duyarlıklı CRP düşük derecede sistemik enflamasyonun duyarlı bir belirteçidir. Sistemik enflamatuvar durumlar olarak bilinen akut enfeksiyonlar yanında; boy, vücut kütle indeksi, diyabet, sigara ve alkol tüketimi gibi özelliklerin de hsCRP düzeyini etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle hsCRP düzeyleri yorumlanırken bu özellikler göz önüne alınmalıdır (60, 61).

Son zamanlarda CRP ölçümünde daha duyarlı immün yöntemlerinin kullanılması ile üç farklı hastalık grubunda klinik açıdan önemli bilgiler ortaya çıkarılmıştır. Bu hastalık grupları; koroner kalp hastalıkları ve aterosklerozun diğer komplikasyonları, osteoartrit ve neonatal enfeksiyonlardır (54).

1970'li yıllardan önce sadece kalitatif olarak sonuç veren lateks agglütinasyon yöntemleri kullanılmakta idi. Ancak bu yöntemlerle, herhangi bir düzeydeki enflamasyonun varlığı pozitif sonuç verdiği için ayırıcı tanı testi olarak kullanılamamıştır. 1980'li yıllarda otomatize nefelometrik, türbidimetrik ve floresan polarizasyon immün ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin ölçüm aralığı 3-200 mg/L arasında değişmektedir. Ancak toplumdaki serum CRP düzeylerinin %90'ı 3 mg/L'nin altında olduğundan referans değerler içinde bu yöntemlerle ölçüm yapılamamıştır (62). Bu saptama sınırı, enfeksiyonların ve enflamatuvar hastalıkların tanı ve takibinde yeterli olsa da, koroner hastalık riski öngörümünde ve neonatal enfeksiyonların takibinde yetersiz kalmıştır (63).

Klinisyenler rutin hasta incelemelerinde, bilinen geleneksel risk faktörleri ile, koroner olay riskinin sadece %50-60'ını öngörebilmektedirler. Bu nedenle, bu riskleri öngörebilen CRP gibi güncel risk faktörlerinin araştırılması gereği ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1997 yılında 0,1-10 mg/L ölçüm aralığına sahip olan manuel bir enzim bağlı immünosorbent test (ELISA - *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) tekniği geliştirilmiştir (64). Bu deneylerin ticari lateks metodlarıyla iyi korelasyon gösterdiği sonraki çalışmalarda gösterilmiştir (63).

Görünürde sağlıklı olan bireylerde CRP düzeyleri hsCRP yöntemlerini gerektiren 0.2 mg/L'nin altında olabilmektedir (48).

Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi ve Amerikan Kalp Birliği'nin Ocak 2003 tarihli raporunda, risk tahmininde evrensel olarak kullanılan hsCRP için bir dizi klinik kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre; <1 mg/L düşük, 1-3 mg/L orta ve >3 mg/L yüksek vasküler risk olarak değerlendirilmiştir (65).

Zaman içinde hsCRP için immünokimyasal yöntemler ticari olarak geliştirilmiştir. Anti-CRP antikorların enzim ile işaretlenmesi (ELISA) veya floresan bileşiklerle işaretlenmesi, monoklonal veya poliklonal antikorların polistren boncuklara yapıştırılması gibi yöntemler kullanılmıştır (66). Bir çok prospektif çalışmada ve yöntem karşılaştırma deneylerinde kullanılan *Dade Behring's* tarafından üretilen *N High Sensitivity CRP* (immünonefelometrik) ölçümü referans yöntem olarak kabul edilmektedir (63, 64, 67). Bu yöntemin tespit limiti 0.18 mg/L dir (49). Yöntem IFCC standartlarına göre kalibre edilmiştir. Sık kullanılan diğer bir yöntem ise, güçlendirilmiş lateks immünotürbidimetrik yöntemidir.

Yüksek duyarlıklı CRP ölçümlerinin hepsi benzer duyarlılığa veya düşük tespit limitine sahip değildir. Klinik laboratuvarlarda düşük veya yüksek düzeyleri ölçme kapasitesine sahip olan tek bir CRP kiti ile ölçüm yapılması önerilmektedir. Bu şekilde ölçüm gerçekleştirilemiyorsa, yapılan CRP ölçümleri kardiovasküler hastalık riskini belirleme amaçlı kullanılmamalıdır (68).

Günümüzde kullanılan ölçüm yöntemlerinden arasında, ELISA'nın en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir (69). İmmünoradyometrik yöntem ile saptanabilen en düşük CRP düzeyi 0,05 mg/L, ELISA ile 0,007 mg/L dir (54, 68). Yüksek duyarlıklı CRP'nin gelecekteki miyokard enfarktüsü ve inme riski öngörüsündeki klinik kullanımını inceleyen pek çok özgün çalışmada, in-house ELISA yöntemi kullanılmıştır (68).

GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

ÇALIŞMA GRUBU

Temmuz 2006 - Temmuz 2007 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından tanısı konulan evre 1, 2, 3 ve 4 diz osteoartriti olan 38-79 yaş arası 64 kadın, 18 erkek, toplam 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer, aynı dışlama kriterlerine uyan ve diz ağrısı olmayan 30 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulunun onayı ve çalışmaya katılan kişilerin yazılı izni alındı.

ANKET

Çalışmaya katılan bireylerin anamnez ve fizik muayeneleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından ilk başvurularında yapılarak ACR kriterlerine göre (14) osteoartrit tanısı kondu.

Muayeneden hemen sonra hastalara anket yapıldı. Anket sırasında katılımcıların yaş, boy, kilo, aterosklerotik kalp hastalığı, diyabet, malignite, enflamatuvar artrit, diğer eklemlerde osteoartrit, bilinen karaciğer ve metabolik hastalıklar, tedaviye yönelik antienflamatuvar ve başka ilaç kullanımları detaylı bir şekilde sorgulandı. Muayene sonrasında hastalardan kan numuneleri alındı ve diz grafileri çektirildi. Diz grafisi sonuçları Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yorumlandı. Kellgren-Lawrence evreleme sistemi (9) kullanılarak radyolojik evrelemeleri yapıldı ve bu evreler anket formuna kaydedildi. Fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve anket formundan elde edilen bilgiler sonucunda, aterosklerotik ve koroner kalp hastalığı, diyabet, malignite, enflamatuvar artrit, diğer eklemlerinde osteoartrit, bilinen karaciğer ve metabolik hastalıkları olan, steroid tedavisi alan, son iki ay içinde antienflamatuvar tedavi alan hastalar ve akut enfeksiyon tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu da hasta grubundaki dışlama kriterlerine uyan, ancak diz ağrısı olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Çalışma için hasta grubunda 104 kişi, kontrol grubunda ise 31 kişi değerlendirmeye alındı. Hasta grubunda 22 kişi diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), aterosklerotik kalp hastalığı, peptik ülser ve psöriazis gibi kronik hastalıklardan herhangi biri saptandığı için çalışma dışı bırakıldı ve sonuçta 82 kişi çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise, 1 kişide akut enfeksiyon tespit edildi ve çalışma dışı bırakıldı, sonuçta 30 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

KULLANILAN CİHAZLAR

- Vorteks/Spin santrifüj (FVL-2400N, Biosan, Letonya)
- Santrifüj (ROTINA 35, Hettich Zentrifugen, Almanya)
- -20 °C Derin dondurucu (Beko, Türkiye)
- +4 °C Buzdolabı (Vestel, Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik pipet seti (1-10 µL, 10-100 µL, 100-1000 µL) (CLP, ABD)
- Çok kanallı otomatik pipet (30-300 µL) (CLP, ABD)
- Eritrosit sedimentasyon hızı ölçüm cihazı (Sedimatic 100, Analys Instrument, ABD)
- ELISA okuyucu (Digital and Analog System (das), İtalya)

KULLANILAN SARF MALZEMELER

- 10-100 µL, 20-200 µL, 100-1000 µL'lik pipet uçları (CLP, ABD)
- 1.5 mL'lik Eppendorf mikro tüpler (ISOLAB, Almanya)
- Jelli vakumlu düz tüpler (VACUTEST, İtalya)
- Na sitratlı sedimentasyon tüpleri (ESR-Vacuum Tube, Steck, ABD)

KULLANILAN REAKTİFLER

METRA YKL-40 ELISA KİTİ (QUIDEL, ABD)

- YKL-40 Standartları (A= 0 ng/mL, B= 20 ng/mL, C= 50 ng/mL, D= 100 ng/mL, E= 200 ng/mL, F= 300 ng/mL)
- Düşük/Yüksek kontroller
- Streptavidin kaplı stripler (her biri 8 kuyucuklu 12 adet strip)
- Durdurma çözeltisi (0,5 N NaOH)

- 10X Yıkama tamponu (koruyucu olarak %0,05 sodyum azid içeren tamponlanmış çözelti içinde noniyonik deterjan)
- Rekonstriksiyon tamponu (Koruyucu olarak %0,1 sodyum azid içeren tamponlanmış çözelti içindeki noniyonik deterjan)
- Substrat tamponu (Koruyucu olarak %0,05 sodyum azid içeren, diethanolamin ve magnezyum klorid çözeltisi)
- Substrat tabletleri (p-nitrofenil fosfat)
- Enzim konjugat (Alkalen fosfataza bağlanmış liyofilize poliklonal tavşan anti-YKL-40 antikoru)
- Yakalama çözeltisi (biyotinle bağlanmış monoklonal fare anti-YKL-40 antikoru içeren tamponlanmış çözelti)

hsCRP ELISA KİTİ (BIOMERICA, ALMANYA)

- Referans standart set; 1: 0 mg/L, 2: 0,005 mg/L, 3: 0,01 mg/L, 4: 0,025 mg/L, 5: 0,05 mg/L, 6: 0,1 mg/L
- Antikor kaplı kuyucuklar
- Örnek dilüenti
- Enzim konjugat reaktifi
- Tetrametilbenzidin (TMB) reaktifi
- Durdurma çözeltisi

YÖNTEMLER

Bireylerden kan örnekleri sabah 8.30-10.30 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlık sonrası alındı.

Eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü için Na sitratlı sedimentasyon tüplerine, hsCRP ve YKL-40 ölçümleri için vakumlu jelli düz tüplere kan alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırıldı. Düz tüplere alınan kanlar 20 dakika oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra, 2000 gravite (g)'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere ayrılarak analiz yapılana kadar -20 °C'de saklandı. 30. dakika ve 60. dakika ESH ölçümleri aynı gün hemen yapıldı.

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

Eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü Westergren yöntemi ile Sedimatic 100 cihazında yapıldı. ESH ölçümleri iki kez yapılarak, 30. dakika ESH ve 60. dakika ESH değerleri kaydedildi.

YKL-40

YKL-40 düzeyleri “Metra YKL-40 EIA” kiti ile serumdan manuel yöntemle çalışıldı. Kullanılan yöntem Sandwich ELISA immün yöntemidir.

YKL-40 REAKTİFLERİNİN HAZIRLANMASI

Kit analiz öncesi 2-8 °C’de saklandığı için, tüm reaktifler ölçüm öncesi 18-28 °C’ye getirildi.

Çalışmanın yapılacağı 24 saat içinde 10X yıkama tamponunu 1:10 seyreltilerek 1X yıkama tamponu hazırlandı.

Çalışmadan bir gece önce (çalışmanın yapılacağı 24 saat içinde) liyofilize enzim konjugat, belirtilen miktardaki rekonstriksiyon tamponu ile sulandırılarak enzim konjugat çözeltisi hazırlandı. Kullanılana kadar 18-28 °C’de saklandı.

Çalışmadan 3 saat önce substrat tamponu 18-28 °C’ye getirildi ve kullanımdan önce 1 saat içinde çalışma substrat çözeltisi hazırlandı. Substrat tamponu şişelerinin her birinin içerisine 1 tane substrat tableti eklendi ve 30-60 dakika tabletlerin erimesi beklendikten sonra kullanıldı.

YKL-40 ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Dondurularak saklanmış hasta serumları oda ısısına getirildi. Çözünmesi tamamlandıktan sonra vortekslendi ve çalışıldı.

Plakdaki streptavidinle kaplı 96 kuyucuğa, standart, kontrol ve serum örneklerinden 20 µL pipetlendi. Daha sonra bunların üzerine 100 µL yakalama çözeltisi eklendi ve 18-28 °C’de 60±5 dakika inkübe edildi. Böylelikle yakalama çözeltisi içindeki biyotine bağlanmış monoklonal fare anti-YKL-40 antikorunun

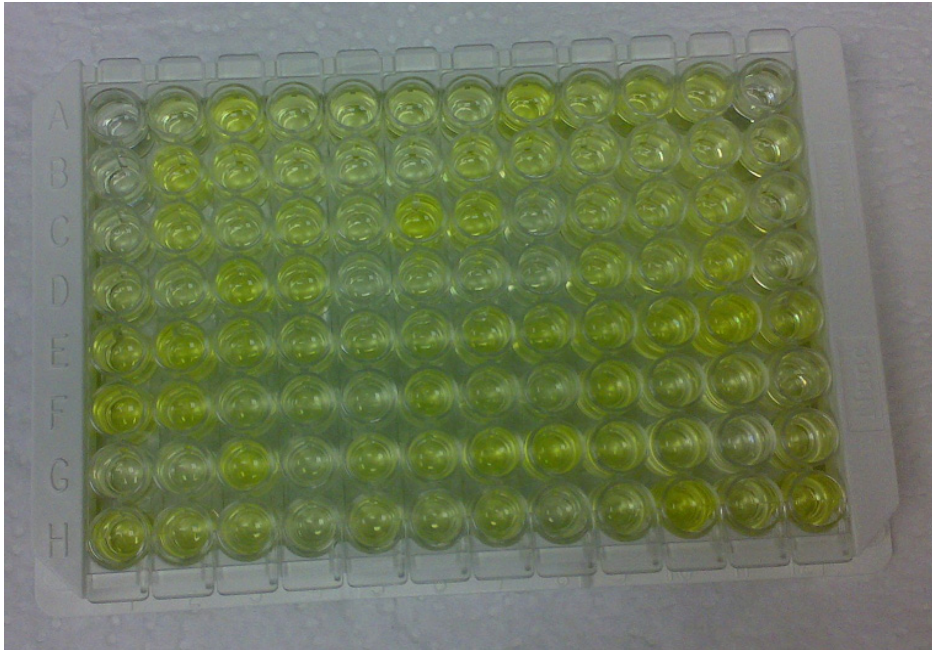
kuyucuk içindeki streptavidine bağlanması ve standart, kontrol ve hasta serumları içindeki YKL-40'ı yakalaması sağlanmış oldu

İnkübasyon sonrası kuyucuklar en az 250 µL 1X yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı. Yıkama ile bağlanmamış olan antikorlar uzaklaştırıldı.

Yıkama sonrası sulandırılmış enzim konjugat çözeltisinden her bir kuyucuğa 100 µL eklendi ve sonrasında 18-28 °C'de 60±5 dakika inkübe edildi. Enzim konjugat çözeltisi içerisinde bulunan, alkale fosfataza bağlı poliklonal tavşan anti-YKL-40 antikorunun, yakalanmış olan YKL-40'a bağlanması da bu basamakta gerçekleşmiş oldu.

İnkübasyon sona erdikten sonra kuyucuklar boşaltıldı ve 1X yıkama tamponu ile yeniden 4 kez yıkama yapıldı.

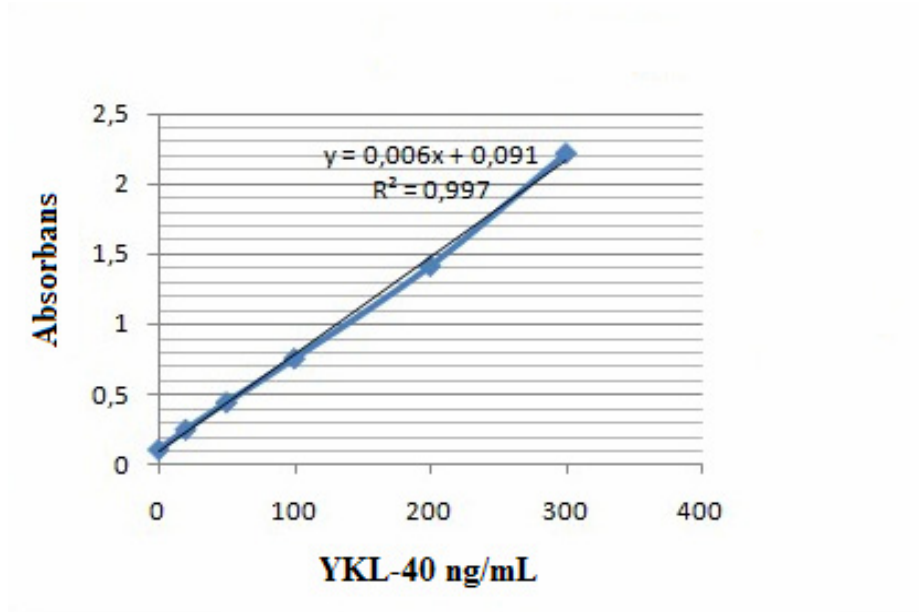
Son yıkama sonrası kuyucuklar boşaltılarak içerisine 100 µL hazırlanan çalışma substrat çözeltisi eklendi ve 18-28 °C'de 60±5 dakika inkübe edildi. Bu çözeltinin içinde bulunan p-nitrofenil fosfat, substrat işlevi görerek yakalanmış YKL-40 ile bağlı poliklonal tavşan anti-YKL-40 antikorundaki alkale fosfataz ile reaksiyona girip ve sarı renkli p-nitrofenol oluşturdu (Şekil 4).



Şekil 3: ELISA ile YKL-40 ölçümü

İnkübasyon sonrasında her bir kuyucuğa 100 µL durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Durdurma çözeltisi eklendikten sonraki 15 dakika içinde, ELISA okuyucuda 405 nm dalga boyunda optik dansiteleri okundu.

Çalışılan YKL-40 standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 5). Bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak kontrol serumları ve hasta serumlarındaki YKL-40 düzeyleri belirlendi. Kontrol düzeylerinin kit prospektüsünde verilen aralık içerisinde olduğu görüldü.



Şekil 4: YKL-40 kalibrasyon eğrisi

hsCRP

Serum hsCRP düzeyleri “High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay” kiti ile serumdan manuel yöntemle çalışıldı. Kullanılan yöntem katı faz ELISA immün yöntemidir.

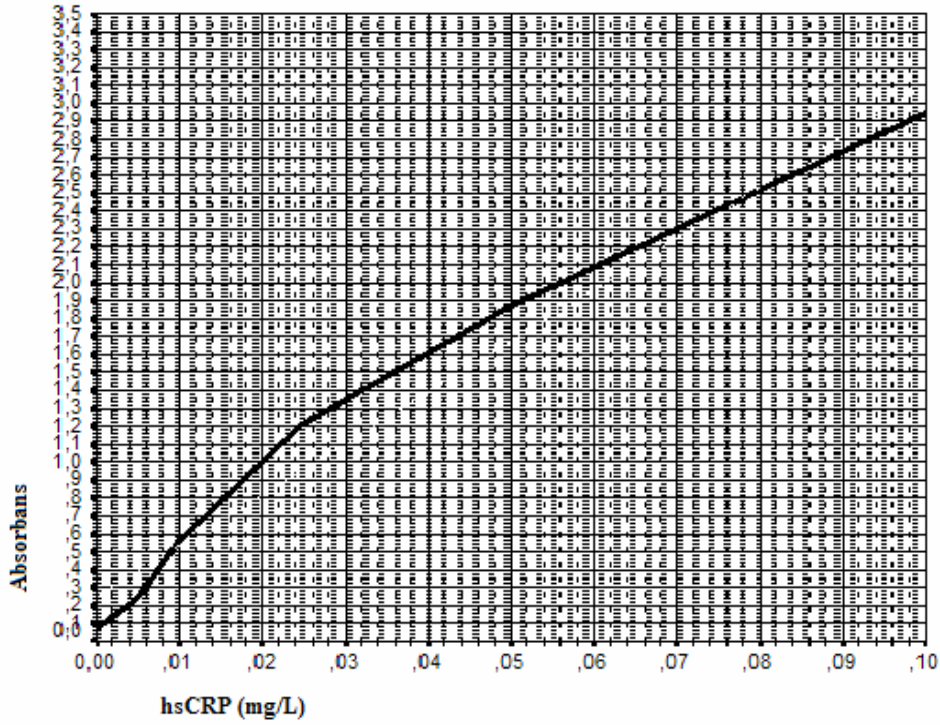
hsCRP ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Dondurularak saklanmış hasta serumları çalışmaya başlamadan önce oda ısısına getirildi, yeterince çözümleri beklendi. Kit analiz öncesi 2-8 °C’de saklandığından, içindeki tüm reaktifler ölçüm öncesi 18-28 °C’ye getirildi. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra, hasta serumları örnek dilüenti kullanılarak ependorf tüpler içerisinde 100 kat seyreltildi. Standartlar liyofilize halde olduğundan, gerekli miktarda distile su ile sulandırılarak 20 dakika kadar bekletilerek hazır hale getirildi.

Plaka üzerindeki kuyucuklara standart ve seyrelttiğimiz hasta serumlarından 10 µL pipetlendi. Serum ve standartların pipetleme işlemi 3 dakika içerisinde tamamlandı. Daha sonra kuyucuklara 100 µL enzim konjugat reaktifi eklendi ve 30 saniye karıştırılarak 18-28 °C’de 45 dakika inkübe edildi. Plaka üzerindeki bu kuyucuklarda katı faz immobilizasyonu için monoklonal fare anti-CRP antikorları bulunmaktadır. Serumların içerisindeki CRP, bu monoklonal antikorlara bağlanır. Daha sonra eklenen enzim konjugat reaktifi içinde keçi anti-CRP antikorları bulunmaktadır. Test örnekleri iki antikorla aynı anda reaksiyona girerek, CRP molekülleri katı faz ve enzim-bağlı antikorlar arasında sandviç oluşturur.

İnkübasyon sona erdikten sonra kuyucuklar boşaltıldı ve distile su ile 5 kez yıkama yapılarak bağlanmamış işaretli antikorlar uzaklaştırıldı. Yıkama işlemi bittikten sonra kuyucuklara 100 µL TMB (tetrametilbenzidin) eklendi ve 20 dakika 18-28 °C’de inkübe edildi. TMB eklenmesiyle mavi renk oluşumu gözlemlendi. İnkübasyon sonrası kuyucuklara 100 µL durdurma çözeltisi pipetlenerek renk oluşumu sonlandırıldı ve sarı renk oluştuğu görüldü. Durdurma çözeltisi eklendikten sonraki 15 dakika içinde, ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri okundu.

Çalışılan hsCRP standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 6). Bu kalibrasyon eğrisi yardımı ile hasta serumlarındaki hsCRP miktarları belirlendi. Hasta serumları hesaplanırken, çalışmanın başında serumlara dilüsyon yapıldığından çıkan sonuçlar 100 ile çarpılarak gerçek sonuçlar kaydedildi.



Şekil 5: hsCRP kalibrasyon eğrisi

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde SPSS 11.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Çalışmadaki değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin varyansların homojen olup olmadığı da Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olan ölçümsel değişkenlerin, osteoartrit ve kontrol grubu arasındaki fark, bağımsız örneklem t-testi ile analiz edildi ve ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak gösterildi. Normal dağılıma uymayan ve varyansları homojen olmayan ölçümsel değişkenlerin, osteoartrit ve kontrol grubu arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile analiz edildi ve ortanca olarak ifade edildi. Ölçümsel olmayan değişkenler bu iki grup arasında Ki-kare analiz yöntemi (Pearson Ki-kare testi) ile değerlendirildi ve % olarak ifade edildi.

Osteoartrit evreleri ve kontrol grubu arasında parametrik koşulları sağlayan değişkenlerde fark olup olmadığı, One-way Anova testi (Bağımsız Gruplarda Varyans Analizi) ile değerlendirildi. Bu iki grup arasında parametrik koşulları

sağlamayan değişkenlerde fark olup olmadığı ise Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için, parametrik koşulları sağlayan değişkenlere post-hoc testlerden (çoklu karşılaştırma testleri) Bonferroni testi, karşılamayan değişkenlere de Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi yapıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek amacı ile Korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizinde r (pearson korelasyon katsayısı) değeri 0.000-0.49 aralığı zayıf ilişki, 0.50-0.69 aralığı orta ilişki, ≥ 0.70 olanlar güçlü ilişki olarak kabul edildi. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testinde anlamlılık sınırı $p < 0.05/5:0.01$ kabul edildi. Ancak tüm diğer istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 64 kadın, 18 erkek toplam 82 diz osteoartriti hastası alındı. Hasta grubunun yaş aralığı 38-79, yaş ortalaması $58,60 \pm 9,09$ yıl idi. Kontrol grubu ise, yaşları 44-73 arasında değişen 23 kadın, 7 erkek, toplam 30 bireyden oluşturuldu ve yaş ortalaması $56,27 \pm 8,24$ yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ($p=0,221$) ve cinsiyet ($p=0,876$) olarak fark yoktu. Ancak hasta grubunun vücut kütle indeksi (VKİ) ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta grubu ile kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması*

Değişken	Hasta ($\bar{X} \pm SD$)	Kontrol ($\bar{X} \pm SD$)	p değeri	
Yaş (yıl)	$58,60 \pm 9,09$	$56,27 \pm 8,24$	0,221	AD
Kadın/Erkek oranı (%)	78	76,7	0,876	AD
VKİ (kg/m ²)	$29,58 \pm 4,11$	$26,23 \pm 3,03$	0,0001	A

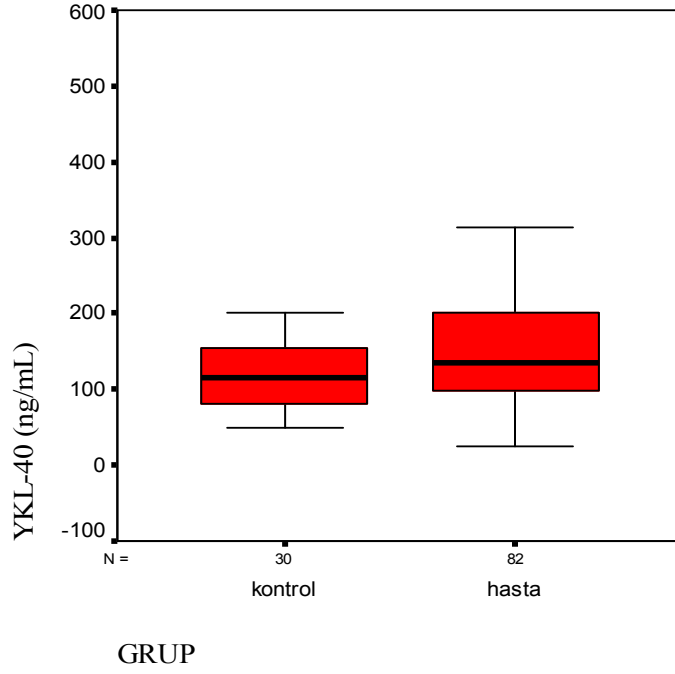
* : Gruplar arası yaş ve VKİ düzeylerindeki farklılık bağımsız örneklem t-testi, cinsiyet farklılığı da Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

($\bar{X} \pm SD$): ortalama \pm standart sapma, A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil, VKİ: Vücut kütle indeksi.

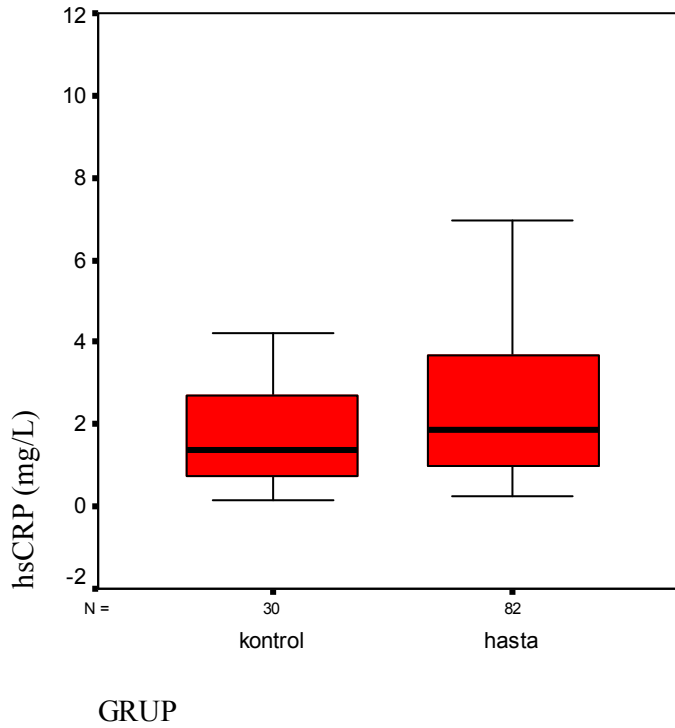
Hasta grubunun serum YKL-40 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,039$). Serum YKL-40 düzeylerinin hasta grubundaki ortanca değeri 135,58 ng/mL, veri aralığı 25,0-549,1 ng/mL; kontrol grubundaki ortanca değeri 114,16 ng/mL, veri aralığı 50,0-201,0 ng/mL olarak bulundu (Tablo 6) (Şekil 6).

Hasta grubunun serum hsCRP ortanca değeri 1,85 mg/L, veri aralığı 0,27-9,99 mg/L bulundu. Kontrol grubunun serum hsCRP ortanca değeri ise 1,38 mg/L, veri aralığı $2,37 \pm 2,56$ mg/L olarak saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubunun hsCRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,132$) (Tablo 6) (Şekil 7).

Hasta grubu ile kontrol grubunun 30. dakika ESH, 60. dakika ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,864$, $p=0,404$) (Tablo 6).



Şekil 6: Kontrol ve hasta gruplarında serum YKL-40 dağılım grafiği



Şekil 7: Kontrol ve hasta gruplarında serum hsCRP dağılım grafiği

hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein.

Tablo 6: Hasta grubu ile kontrol grubunun YKL-40, hsCRP, 30. dakika ve 60. dakika ESH düzeylerinin karşılaştırılması*

Değişken		($\bar{X} \pm SD$)	Veri aralığı	Ortanca	p	
YKL-40 (ng/mL)	H	163,30 ± 95,65	25,0-549,1	135,58	0,039	A
	K	118,91 ± 43,72	50,0-201,0	114,16		
hsCRP (mg/L)	H	2,83 ± 2,55	0,27-9,99	1,85	0,132	AD
	K	2,37 ± 2,56	0,13-9,5	1,38		
30. dakika ESH (mm/30 dk)	H	8,84 ± 5,67	2-26	8,0	0,864	AD
	K	7,97 ± 3,89	1-15	8,0		
60. dakika ESH (mm/60 dk)	H	20,41 ± 12,58	4-74	18,0	0,404	AD
	K	17,07 ± 7,73	2-32	16,0		

*: Gruplar arası YKL-40, hsCRP, 30. dakika ESH ve 60. dakika ESH düzeyleri Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

H: hasta, K: kontrol, ($\bar{X} \pm SD$): ortalama ± standart sapma, Veri aralığı: en küçük ve en yüksek değerler, A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil, hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

Kontrol grubu ile farklı evrelerdeki dört osteoartrit grubundan oluşan toplam beş grubun değişkenleri karşılaştırıldı.

Osteoartritin dört farklı grubu ve kontrol grubu serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 7). Anlamlı farka neden olan grupları belirlemek için gruplar birbiri ile karşılaştırıldı. Evre 4'ün YKL-40 düzeyleri hem kontrol grubundan ($p=0,002$), hem de evre 2 den ($p=0,002$) anlamlı derecede yüksek bulundu. Evre 3'ün YKL-40 düzeylerinin, hem kontrol grubundan ($p=0,001$), hem de evre 2'den ($p=0,001$) anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,01$) (Tablo 7).

Osteoartritin dört farklı grubu ve kontrol grubu serum hsCRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,337$) (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların YKL-40 ve hsCRP düzeyleri*

Değişken	Grup	($\bar{X} \pm SD$)	Veri aralığı	Ortanca	
YKL-40 (ng/ml)	Kontrol (n= 30)	118,91 \pm 43,73 ^{a, b}	50,00-201,83	114,16	p=0,0001 A
	Evre 1 (n=20)	129,50 \pm 70,47	25,33-278,00	131,06	
	Evre 2 (n=22)	115,12 \pm 40,96 ^{c, d}	56,33-203,67	108,75	
	Evre 3 (n=20)	181,56 \pm 70,90 ^{b, c}	70,33-313,67	172,33	
	Evre 4 (n=20)	231,85 \pm 134,05 ^{a, d}	70,83-549,17	214,66	
hsCRP (mg/L)	Kontrol (n= 30)	2,377 \pm 2,568	0,13-9,50	1,38	p=0,337 AD
	Evre 1 (n=20)	2,884 \pm 2,411	0,87-9,21	1,78	
	Evre 2 (n=22)	2,008 \pm 1,587	0,39-6,17	1,08	
	Evre 3 (n=20)	3,038 \pm 2,733	0,27-9,99	2,12	
	Evre 4 (n=20)	3,481 \pm 3,225	0,31-9,97	2,29	

*: Gruplar arası YKL-40 ve hsCRP düzeyleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Dört osteoartrit grubu ve kontrol grubunun YKL-40 düzeyleri Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak birbiri ile karşılaştırıldı.

($\bar{X} \pm SD$): ortalama \pm standart sapma, Veri aralığı: en küçük ve en yüksek değerler, A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil, hsCRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein.

^a: Evre 4 hasta grubunun YKL-40 düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek (p=0,002).

^b: Evre 3 hasta grubunun YKL-40 düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek (p=0,001).

^c: Evre 3 hasta grubunun YKL-40 düzeyi evre 2 hasta grubundan anlamlı derecede yüksek (p=0,001).

^d: Evre 4 hasta grubunun YKL-40 düzeyi evre 2 hasta grubundan anlamlı derecede yüksek (p=0,002).

Osteoartritin dört farklı grubu ve kontrol grubu VKİ ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (p=0,003). Bu beş grup birbiri ile karşılaştırıldığında; evre 2, evre 3 ve evre 4 hasta gruplarının VKİ ortalamalarının, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,031, p=0,007, p=0,019) Diğer grupların VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Osteoartritin dört farklı grubu ve kontrol grubunun 30. dakika ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,174, p=0,281) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların VKİ , 30. dakika ve 60. dakika ESH düzeyleri*

Değişken	Grup	($\bar{X} \pm SD$)	Veri aralığı	Ortanca	
VKİ (kg/m ²)	Kontrol (n= 30)	26,23 ± 3,03 ^{a, b, c}	19,80-31,60	26,25	p=0,003 A
	Evre 1 (n=20)	28,86 ± 3,88	22,00-34,90	28,90	
	Evre 2 (n=22)	29,54 ± 4,58 ^a	21,60-39,80	29,25	
	Evre 3 (n=20)	30,13 ± 4,53 ^b	19,90-39,00	30,50	
	Evre 4 (n=20)	29,81 ± 3,51 ^c	24,40-39,10	29,45	
30. dakika ESH (mm/30 dk)	Kontrol (n= 30)	7,97 ± 3,891	1-15	8,0	p=0,174 AD
	Evre 1 (n=20)	11,25 ± 6,121	4-23	10,0	
	Evre 2 (n=22)	6,86 ± 3,413	2-15	6,0	
	Evre 3 (n=20)	9,40 ± 6,863	2-26	8,5	
	Evre 4 (n=20)	8,05 ± 5,296	2-21	6,5	
60. dakika ESH (mm/60 dk)	Kontrol (n= 30)	17,07 ± 7,732	2-32	16,0	p=0,281 AD
	Evre 1 (n=20)	23,50 ± 9,583	9-42	21,5	
	Evre 2 (n=22)	17,36 ± 8,426	5-40	16,0	
	Evre 3 (n=20)	20,35 ± 16,598	4-74	15,5	
	Evre 4 (n=20)	20,75 ± 14,451	4-58	18,0	

*: Osteoartrit evreleri ve kontrol grubu arasındaki VKİ ortalamaları One-way Anova testi (Bağımsız Gruplarda Varyans Analizi) ile, 30.dakika ESH ve 60.dakika ESH düzeyleri de Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. VKİ ortalamasındaki farkı yaratan grupların belirlenmesinde post hoc testlerden Bonferroni testi kullanıldı.

$\bar{X} \pm SD$: ortalama ± standart sapma, Veri aralığı: en küçük ve en yüksek değerler, A: Anlamli, AD: Anlamli değil, VKİ: Vücut kütle indeksi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

^a: Evre 2 hasta grubunun VKİ ortalaması kontrol grubundan anlamli düzeyde yüksek (p=0,031).

^b: Evre 3 hasta grubunun VKİ ortalaması kontrol grubundan anlamli düzeyde yüksek (p=0,007).

^c: Evre 4 hasta grubunun VKİ ortalaması kontrol grubundan anlamli düzeyde yüksek (p=0,019).

HASTA VE KONTROL GRUBU KORELASYONLARI

Çalışmada değerlendirilen serum hsCRP, YKL-40, 30. dakika ESH, 60. dakika ESH ve VKİ değişkenlerinin birbirleri ile ve evrelerle olan ilişkileri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: YKL-40, hsCRP, 30. dakika ESH, 60. dakika ESH ve VKİ değişkenlerinin korelasyon katsayıları^a

	YKL-40	hsCRP	30. dakika ESH	60. dakika ESH	VKİ
evre ^b	0,441**	0,130	-0,025	0,071	0,326**
VKİ	0,099	0,075	-0,052	-0,016	
YKL-40		0,097	0,032	0,067	
hsCRP			0,299*	0,415**	

^a: Tabloda verilen değerler korelasyon katsayılarıdır.

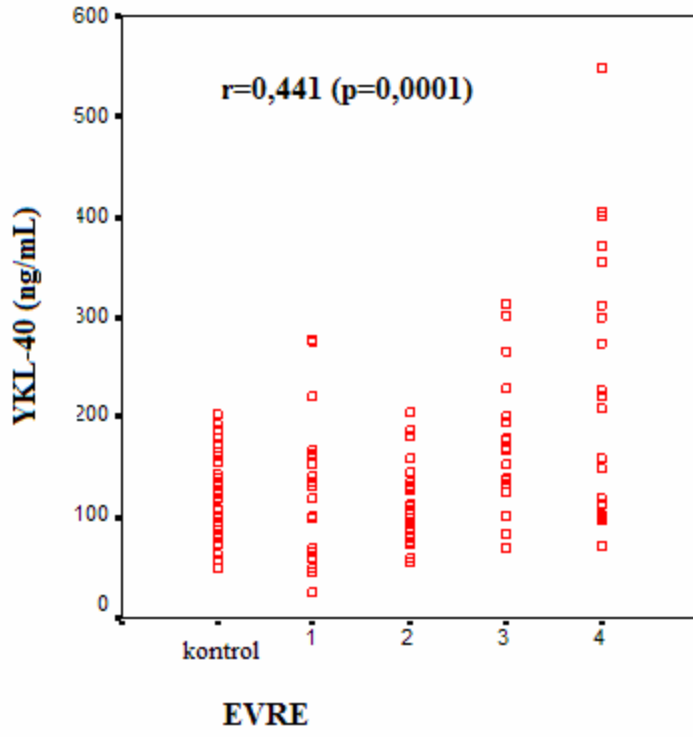
^b: kontrol grubu ve osteoartrit evreleri ile değişkenler arasında korelasyonlar değerlendirildi.

* : Çok anlamlı (p<0,01)

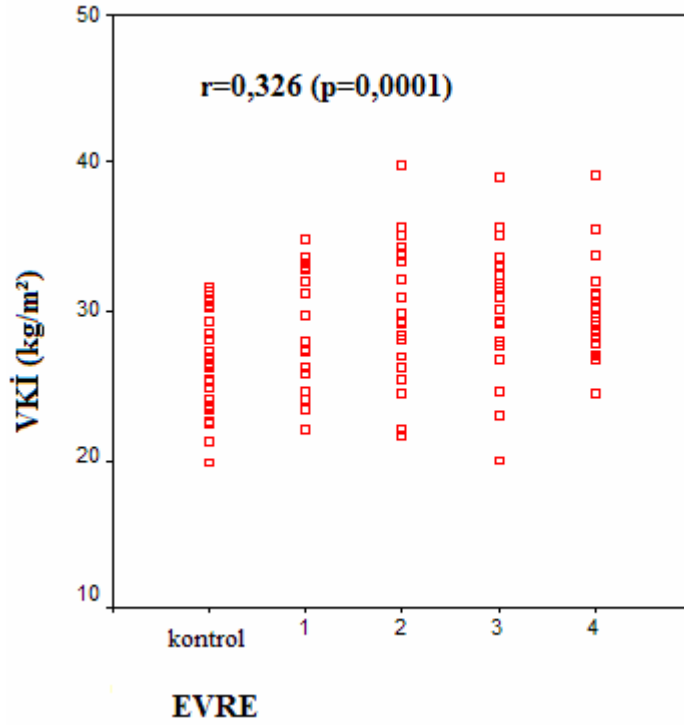
** : İleri düzeyde anlamlı (p<0,001)

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, VKİ: Vücut kütle indeksi, hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein

Evrelendirme ile serum YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak p=0,0001 anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf bir ilişki (r=0,441) gözlemlendi. (Tablo 9) (Şekil 8) Evrelendirme ile VKİ arasında da istatistiksel olarak p=0,0001 anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf (r=0,326) bir ilişki saptandı (Tablo 9) (Şekil 9).



Şekil 8: Evrelendirme ile serum YKL-40 düzeyleri arasındaki korelasyon



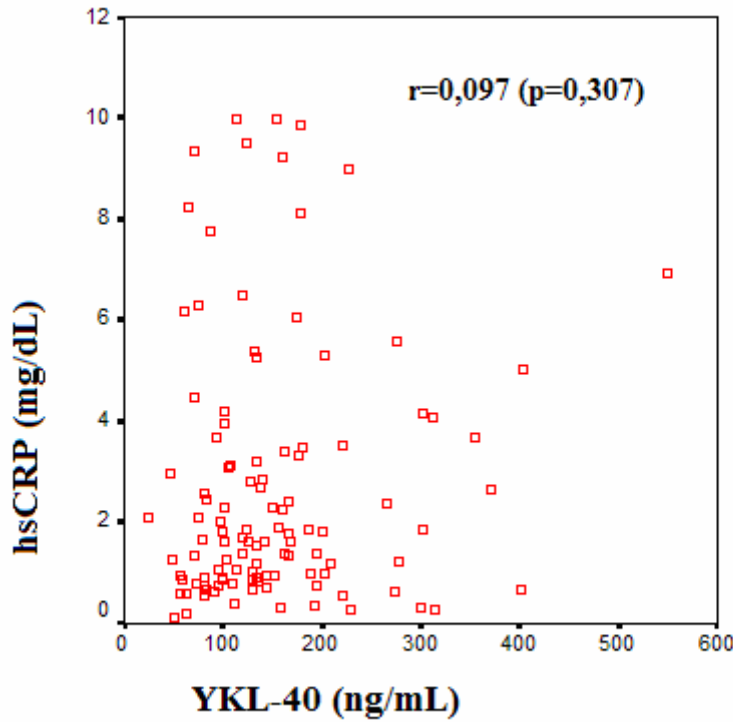
Şekil 9: Evrelendirme ile VKİ arasındaki korelasyon

VKİ: Vücut kütle indeksi

Evrelendirme ile serum hsCRP düzeyleri, 30. dakika ESH düzeyleri ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmedi. (sırası ile $r=0,130$, $p=0,170$; $r= -0,025$, $p=0,797$ ve $r=0,071$, $p=0,455$) (Tablo 9).

Vücut kütle indeksi ile serum YKL-40 ve hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (sırası ile $r=0,099$, $p=0,297$; $r=0,075$, $p=0,432$) (Tablo 9). Vücut kütle indeksi ile 30. dakika ESH ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında da bir ilişki bulunmadı (sırası ile $r= -0,052$, $p=0,587$; $r= -0,016$, $p=0,867$) (Tablo 9).

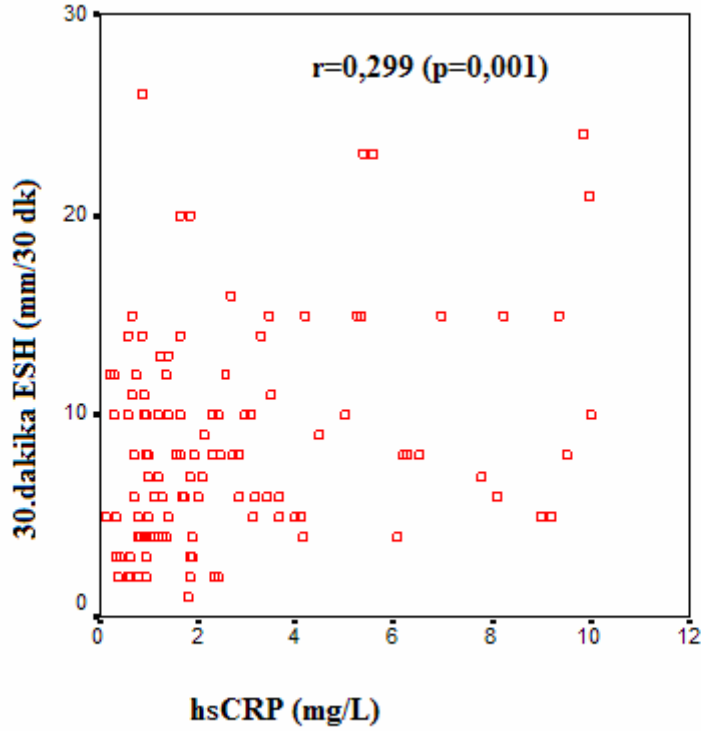
Serum YKL-40 düzeyleri ile serum hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmedi ($r=0,097$, $p=0,307$) (Tablo 9) (Şekil 10).



Şekil 10: Serum YKL-40 düzeyleri ile serum hsCRP düzeyleri arasındaki korelasyon
hsCRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

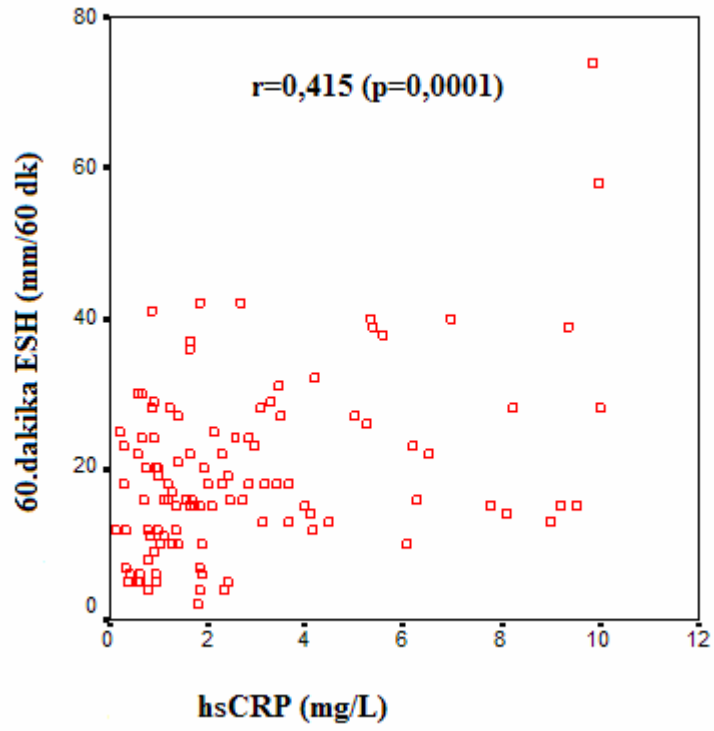
Serum YKL-40 düzeyleri ile 30. dakika ESH ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı (sırası ile $r=0,032$, $p=0,740$, $r=0,067$, $p=0,481$) (Tablo 9).

Serum hsCRP düzeyleri ile 30. dakika ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p=0,001$ anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf bir ilişki ($r=0,299$) saptandı (Tablo 9) (Şekil 11).



Şekil 11: Serum hsCRP düzeyleri ile 30.dakika ESH düzeyleri arasındaki korelasyon
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein.

Serum hsCRP düzeyleri ile 60. dakika ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p=0,0001$ anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf bir ilişki ($r=0,415$) gözlemlendi (Tablo 9) (Şekil 12).



Şekil 12: Serum hsCRP düzeyleri ile 60. dakika ESH düzeyleri arasındaki korelasyon
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein.

TARTIŞMA

Osteoartrit eklem hastalıkları arasında dünyada en sık görülenidir. Yük taşıyan eklemlerde daha sık görülmekte ve bu eklemlerde ortaya çıktığında pahalı cerrahi tedaviler gerektiren önemli problemlere neden olmaktadır. Amerikada, osteoartritin romatoid artrite göre daha fazla hastanede yatma nedeni olduğu bildirmiştir. Bu nedenle, ilgi daha çok osteoartritte en çok etkilenen eklemlerin başında gelen diz ve kalça eklemleri üzerinde yoğunlaşmıştır (9).

Günümüzde osteoartrit tanısının konulmasında, radyolojik değerlendirme halen birinci sıradaki yerini korumaktadır (2). Ancak radyolojik inceleme ile sadece oluşmuş lezyonları tespit edilebilmektedir ve oluşan değişikliklere duyarlılıkları oldukça düşüktür. Biyokimyasal belirteçlerin ise eklem dokusundaki anlık değişimleri gösterebileceği ve bu nedenle osteoartrit tanısının konulmasında uygun testler olabileceği düşünülmektedir (27, 37). Bu belirteçlerin, osteoartritin tanısı, aktivitesi ve prognozu hakkında bilgi sağlayabilecekleri düşünülmekte ve hatta tedavide kullanılan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde de fayda sağlayabilecekleri belirtilmektedir (28).

Günümüzde, osteoartritteki biyokimyasal belirteçler Thonar tarafından yapılan sınıflamaya göre “direkt” ve “indirekt” olarak ikiye ayrılmaktadır. Direkt belirteçler öncelikle kıkırdak yapılardan kaynaklanan moleküller; indirekt belirteçler ise, pek çok dokuda bulunan ve pek çok hücre tipi tarafından sentezlenen moleküller olarak tanımlanırlar. Direkt belirteçler, kaynaklandığı dokuda meydana gelen değişiklikler veya oluşan hücresel yanıt hakkında bilgi verirler. YKL-40, *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP), *hyaluronic acid* (HA), *C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen* (CTX-II) gibi matriks belirteçleri direkt belirteçler arasında sayılmaktadırlar. İndirekt belirteçler kondrositler, sinovyal hücreler ve eklemden bulunan diğer hücrelerdeki metabolik değişikliklerden de etkilenirler. ESH ve CRP gibi sistemik enflamasyon belirteçleri ile lökosit sayısı, total protein ve çeşitli enzimler gibi lokal (sinovyal sıvıda ölçülen) enflamasyon belirteçleri de indirekt belirteçler arasında sayılmaktadır (3, 28).

Son zamanlarda, üzerinde sıklıkla durulan belirteçlerden biri YKL-40 dır (2). Sinovyal enflamasyon belirteci olarak kabul edilen YKL-40'ın, özellikle kondrositeer ve sinovyal hücrelerden salındığı belirtilmektedir ve direkt osteoartrit belirteci olarak sınıflandırılmaktadır (28).

Osteoartrit non-enflamatuvar bir durum olmakla birlikte, sistemik belirti vermeden değişik derecelerde lokal inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır (7). Son dönemlerde, osteoartritin aktivite ve ciddiyetini belirlemede akut faz belirteci olan CRP'nin önemine ilişkin artan sayıda yayın bulunmaktadır (3, 4). C-reaktif protein genel olarak, romatoid artrit gibi sistemik enflamatuvar hastalıkların, osteoartrit gibi enflamatuvar olmayan hastalıklardan ayırımında kullanılmaktadır. Ancak yakın geçmişte, geleneksel yöntemlerin ölçebildiğinden daha düşük CRP düzeylerini tespit edebilen, hsCRP yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerin kullanılması ile düşük düzeyde lokal enflamasyonla seyreden hastalıklarda da, küçük CRP artışları gözlenmeye başlamıştır (70).

Yaşlanmanın osteoartrit patogenezindeki rolü hiç kuşkusuz çok önemlidir. Dokuların beslenmesi ve onarımında görevli olan kondrositelerin fonksiyonları, yaşla birlikte azalmakta ve buna bağlı olarak eklem kıkırdağında bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin; sentez ve mitotik aktivitede azalma, anabolik büyüme faktörlerine olan yanıtın azalması, düzensiz ve küçük agreganlar ile işlevselliği azalmış bağlantı proteinlerinin sentezi, apoptozise direnç gelişimi olduğu belirtilmektedir (2).

Osteoartrit, patogenezinde bazı enflamatuvar reaksiyonların önemli olduğu bir hastalık olmakla birlikte, enflamatuvar olmayan tipte bir artropatidir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP gibi sistemik enflamasyon belirteçleri, enflamatuvar artropati durumlarında serumda artış göstermektedir. Birincil osteoartritte ise bu belirteçlerin serum seviyeleri çok az yükselmektedir (3).

Çalışmamızda ESH düzeyleri ile osteoartritin tanısı ve şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Eritrosit sedimentasyon hızı düzeyleri ile osteoartrit arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (71, 72). Wolfe ve Ark.'nın

655 diz veya kalça osteoartriti olan hastada yaptığı çalışmada, ESH'nin osteoartritin klinik şiddeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (71). Aynı şekilde, Kaçar ve Ark.'nin yaptıkları çalışmada da, osteoartriti hastalarda ESH düzeyleri ile hastalığın klinik ve radyolojik bulguları arasında bir ilişki saptanamamıştır (72). Çalışmamızdaki osteoartrit grubu ile kontrol grubunun 30. dakika ESH ve 60.dakika ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,864$, $p=0,404$). Her iki grubun da 30.dakika ESH ortanca değeri 8,0 mm/30 dk bulundu. 60. dakika ESH ortanca değerleri ise osteoartrit grubunda 18,0 mm/60 dk, kontrol grubunda 16,0 mm/60 dk olarak tespit edildi. Ayrıca, hastalar Kellgren-Lawrence yöntemine göre evrelendirilerek incelendiğinde, osteoartritin dört evresi ve kontrol grubu ESH 30. dakika ve ESH 60. dakika düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,174$, $p=0,281$). Sonuç olarak ESH düzeylerinin osteoartrit tanısında ve hastalığın klinik gidişinin takibinde yararlı bir belirteç olamayacağı söylenebilir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan, daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Obezite'nin osteoartrit risk faktörleri arasında birinci sırada olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (7, 15). Pek çok çalışmada vücut ağırlığı ve VKİ'nin diz osteoartriti gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmektedir (12, 73). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre, VKİ'nin normal aralığı 18,50-24,99 arasındadır. $VKİ \geq 25.00$ olan bireyler fazla kilolu, ≥ 30.00 olan bireyler obez olarak sınıflandırılırlar (74).

Stürmer ve Ark.'nin Almanya'da yaptıkları çalışmada, obezite ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve fazla kilonun ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) her iki dizde osteoartrit gelişimi ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Obezitenin diz osteoartriti gelişiminde, sistemik bir risk faktörü olmasından çok, mekanik bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Yürüyüş sırasında diz eklemine binen yük vücut ağırlığının 5-6 katı iken, kalça eklemine binen yük vücut ağırlığının 4 katı olmaktadır. Aradaki fark diz eklemine yük taşıyan alanı tarafından dengelenmeye çalışılmaktadır. Bu sırada diz eklemlerinde oluşan sıkıştırıcı gerginliğin, osteoartrite olan yatkınlığını artırdığı öne sürülmektedir (75).

Holmberg ve Ark.'nın 825 femoratibial osteoartriti olan hasta ve yaş, cinsiyet uyumlu 825 kişilik kontrol grubunda yaptıkları çalışmada; VKİ'deki artışın osteoartritin radyolojik bulgular ile ileri düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hatta, normal kilolu erkeklerde ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) bile VKİ ile diz osteoartriti arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Otuzlu yaşlardan sonra orta düzeyde kilo vermenin radyolojik bulgu veren diz osteoartriti riskini ciddi oranda azalttığı gözlenmiştir. Obezite ve diz osteoartriti arasındaki ilişkide metabolik faktörlerinde etkili olabileceği görüşünün, bu çalışmadaki sonuçlarla da desteklendiği belirtilmektedir. Osteoartritin yaşam şekli ile ilişkili diğer hastalıklar gibi, mekanizması tam olarak anlaşıldığı takdirde, önlenabilir bir hastalık olarak düşünülmesi gerektiği de vurgulanmaktadır (76).

Kaçar ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, diz osteoartriti Kellgren-Lawrence skalasına göre medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral kompartmanlar için ayrı ayrı evrelenmiştir. VKİ ile diz eklemindeki sağ medial tibiofemoral, sağ lateral tibiofemoral ve sol lateral tibiofemoral kompartmanlarda Kellgren-Lawrence skorları ile pozitif ilişki saptanmıştır. Ancak korelasyon katsayıları düşük olduğundan ilişkinin gücünün azaldığı ve çoklu etkileşimin söz konusu olduğu osteoartritte bu sonucun doğrulanması için geniş vaka sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (72). Görar ve Ark.'nın 38 diz osteoartriti ve 12 kontrol olgusunda yaptıkları çalışmada da, diz osteoartriti olan gruptaki VKİ düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (77).

Çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunun VKİ ortalamaları $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olduğundan, her iki grup da fazla kilolu olarak sınıflandırılmıştır. Ancak osteoartrit grubunun VKİ ortalaması, kontrol grubunun VKİ ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Kellgren-Lawrence evreleri ve kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında; evre 2, evre 3 ve evre 4 hasta gruplarının VKİ ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca, evrelendirme ile VKİ arasında istatistiksel olarak ($p=0,0001$) anlamlılığında zayıf bir ilişki ($r=0,326$) olduğunu tespit ettik. Evre 1'in ortalama VKİ düzeyi kontrol

grubundan yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yapılan çalışmalar kilo kontrolü sağlanmasının, osteoartritin kliniği ve prognozu üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir (77, 78). Diz osteoartritin gelişimindeki en önemli sebebin mekanik yüklenme olduğu düşünülmektedir. Mekanik yüklenmeyi takiben oluşan, aşınma ve yıpranmanın diz osteoartritin riskini arttırdığı düşünülmektedir (76). Osteoartrit gelişmiş eklemdaki ilerleyici kıkırdak ve subkondral kemik kayıpları, fazla kilolu bireylerde eklem binen yükün artması ile daha da şiddetlenmektedir. Ayrıca, eklem artmış yüke maruz kalan bölümlerinde ligamanların ve diğer destek yapıların da bozulmasına neden olarak, kıkırdak ve kemik yıkımının artışına katkı sağlamaktadır (9). Bizim de çalışma grubumuzda VKİ yüksek olduğundan, obezitenin diz osteoartriti gelişiminde önemli bir mekanik faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Osteoartrit patogenezinde, dolaşımdaki adipositokinler, şişmanlığa bağlı glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları, kronik enflamasyon gibi obezite ile ilişkili metabolik faktörlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir (9). Fakat biz çalışmamızda böyle bir değerlendirme yapmadık.

Osteoartritte CRP düzeylerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (6, 72, 79, 80, 81). hsCRP'nin özgül olmayan bir enflamasyon belirteci olması, osteoartritte tanısız belirteç olarak kullanımını sınırlandırmaktadır (70, 82). Artmış hsCRP düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki bağlantı henüz tam olarak anlaşılammıştır.

İdiyopatik osteoartritte, yükselmiş hsCRP düzeylerinin sinovyal zar enflamasyonu ile ilişkili olabileceği de öne sürülmektedir. IL-6 ve IL-1 hepatositlerde CRP üretimini arttırdığı bilinmektedir. Bu sebeple osteoartrit görülen eklemda üretilen IL-6'nın, osteoartritli bireylerde gözlenen sistemik hsCRP artışlarından az da olsa sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Enflamatuvar artritlerde yapılmış çalışmalarda, sinovyal sıvı IL-6 düzeyleri ile dolaşımdaki CRP düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş ancak, idiyopatik osteoartritte henüz

böyle bir ilişki bildirilmemiştir. Lokal olarak eklemde üretilmiş olan IL-6'nın dolaşımından hızlıca temizlendiği ancak karaciğerde birikerek bir akut faz yanıtı uyardığı düşünülmektedir (70). Obezitede artmış olan kan glukozu ve CRP düzeylerinin de, kadınlarda diz osteoartriti riski ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, diz osteoartritin gelişimde enflamatuvar bir bileşenin de olabileceği ileri sürülmektedir (9).

Stürmer ve Ark.'nın ilerlemiş kalça ve diz osteoartriti olan 770 hastada yaptıkları başka bir çalışmada hsCRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Kellgren-Lawrence evrelemesine göre evre 3 (n=271) ve evre 4 (n=470) osteoartrit gruplarındaki hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (her iki grupta ortalama 2,5 mg/L, p=0,9). Osteoartritin radyografik şiddeti ile hsCRP düzeyleri arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Hastaların başka eklem bölgelerindeki ağrı yakınmalarını iletmeyerek tek bölgedeki ağrı üzerine yoğunlaştıkları düşünülerek, diğer eklemlerde gelişmiş olabilecek osteoartrit nedeniyle çalışılan parametrelerin etkilenmiş olabileceği öne sürülmüştür (6).

Kraus ve Ark.'nın yaptığı çalışmada, hsCRP ile diz ve kalça osteoartriti arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. hsCRP'nin osteoartritin ortaya çıkması ve ilerlemesine katkıda bulunan güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (80). Sharif ve Ark.'nın yaptığı çalışmada ise, diz osteoartritinde artmış CRP düzeylerinin kırıldak yıkımı olmadan önceki olayları yansıtabileceği öne sürülmüştür. Serum CRP düzeylerinin osteoartritteki radyolojik ilerlemelerden daha önce arttığı ancak bu artışın başka patolojilere bağlı olarak ya da başka eklemlerde oluşmuş osteoartrit nedeni ile de olabileceği belirtilmektedir. Araştırmacılar hasta sayılarının az olması nedeni ile bu konuda daha büyük gruplarda çalışmaların yapılması gerekliliğini belirtmişlerdir (81). Kaçar ve Ark. osteoartrit hastalarında yaptıkları çalışmada CRP düzeyleri ile klinik ve radyolojik bulgular arasında ilişki saptamamışlardır (72). Ancak Sowers ve Ark. da yaptıkları çalışmada akut faz cevabının bir göstergesi olan CRP'nin diz osteoartriti ile ilişkili olduğu göstermişlerdir (79). Conrozier ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada, hsCRP düzeyleri kalça osteoartriti olan 45 hasta (ortalama yaşları 65, 24 erkek ve 21 kadın) ile 33 sağlıklı birey arasında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ikincil kalça osteoartriti olan bireyler çalışma dışı bırakılmış; CRP

düzeylei immünonefelometrik yöntem ile çalışılmış; hsCRP düzeylerinin, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (ortanca 2,03 mg/L, 0,93 mg/L, p= 0,006) (4).

Çalışmamızda Kellgren-Lawrence yöntemine göre evrelendirilmiş diz osteoartriti olan hasta grubu ile kontrol grubunun hsCRP düzeyleri değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,132). Evrelendirme ile serum hsCRP düzeyleri arasında da bir ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda hsCRP düzeylerini en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilen ELISA yöntemi ile çalıştık(69). Ancak Conrozier ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada hsCRP düzeyleri immünonefelometrik yöntem ile çalışılmıştır. (4). Bizim kontrol grubumuzun hsCRP düzeyleri Conrozier ve Ark.'nın tespit etmiş olduğu düzeyden daha yüksek bulundu. Kontrol grubundaki subklinik enfeksiyon nedeni ile olan CRP düzeylerindeki az miktardaki artışın, ELISA ile daha iyi tespit edilebildiği ve bu nedenle ortalama hsCRP düzeylerinin bizim kontrol grubumuzda Conrozier ve Ark.'nın kontrol grubundan daha yüksek çıktığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda daha hassas bir ölçüm yöntemi kullanıldığı için, bizim çalışmamızın sonuçlarının daha doğru ve güvenilir olduğu görüşündeyiz.

Obezitede CRP düzeyinin arttığını ve CRP'nin VKİ ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (79, 80, 83). Bizim hasta ve sağlıklı grubumuzdaki bireyler de fazla kilolu (VKİ \geq 25 kg/m²) olarak belirlendi. Ancak biz, serum hsCRP düzeyleri ile VKİ arasında bir ilişki bulamadık.

YKL-40 ile ilgili pek çok soru henüz yanıtlanmayı beklemektedir. Son dönemlerde YKL-40 ile ilgili çalışmalar daha çok kanser hastalarında yapılmaktadır (31, 84, 85). Literatürde, osteoartrit hastalarında serum YKL-40 düzeylerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmaya rastlandı (4, 5, 43, 86). Osteoartritte yapılan çalışmaların çoğunluğunda, hastalarının değerlendirmesi sinovyal sıvı YKL-40 düzeyleri ile yapılmıştır (31, 86, 87, 88). Osteoartritli eklemde sinovyal sıvı YKL-40 düzeylerinin arttığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. YKL-40'ın sinovyum ve kıkırdaktaki yerleşimleri immünhistokimyasal yöntemlerle belirlenmiş. Sinovyal enflamasyon değerlendirmesi, histolojik olarak ve manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) yöntemi ile yapılmış. Hem sinovyumdaki YKL-40 pozitif hücre sayısının, hem de sinovyal sıvı YKL-40 düzeylerinin, sinovyal enflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Sinovyal sıvıdaki bu yüksek YKL-40 düzeylerinin, osteoartrit eklemdeki artmış matriks yıkımını ve bölgesel hastalık aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. Kıkırdak matriksinden sinovyal sıvıya artmış bir YKL-40 salınımı olduğu ancak, aktive sinovyal fibroblastlar veya sinoviositler gibi eklemdeki diğer hücrelerin de bu artışta etkilerinin olabileceği belirtilmektedir (3, 86).

Romatoid artrit ve osteoartritte sinovyal sıvı YKL-40 düzeylerinin arttığı gösterilmiş olmasına rağmen, şaşırtıcı olarak osteoartrit eklemdeki kondrositlerde azalmış bir YKL-40 üretimi olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalıklarda gözlenen sinovyal sıvı YKL-40 düzeyindeki artışın esas kaynağının, aktive sinovyal hücreler, osteofit dokusu veya artmış matriks yıkımı olduğu belirtilmektedir. Ancak bu bilgilerin başka çalışmalarla da desteklenmesi gerektiği bildirilmektedir (3).

Volck ve Ark. sinovyal sıvıdaki YKL-40 düzeylerini serumdan daha yüksek bulmuşlar ve serum ile sinovyal sıvıda YKL-40 düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Eklemde salınan YKL-40 miktarının, serum düzeylerini etkilediğini bulmuşlardır (43). Osteoartritte sinovyal sıvıda YKL-40 düzeyinin, bu hastalığın patogenezinde önemli olduğu düşünülen enflamatuvar olayların şiddetini ve tipini daha iyi yansıttığı belirtilmektedir (3, 28). YKL-40, artrit olan eklemde yerleşmiş olan hücrelerden salındığından, ESH ve CRP'ye göre hastalık aktivitesini daha iyi yansıtılabileceği düşünülmektedir (43).

Conrozier ve Ark.'nın 45 kalça osteoartrit olan hastada yaptıkları çalışmada; serum YKL-40 düzeyleri (ortalama yaşları 65, 24 erkek ve 21 kadın) 33 kişiden oluşan sağlıklı grup ile karşılaştırılmıştır. İkincil kalça osteoartriti olan kişiler çalışma dışı bırakıldıktan sonra serum YKL-40 düzeyleri sandviç immün yöntem ile ölçülmüş. YKL-40 seviyeleri osteoartrit grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (ortancalar; 67,5 ng/mL, 59,0 ng/mL, p=0,035). Ancak eklem aralığı ölçümleri ile YKL-40 düzeyleri arasında ilişki saptanamadığından, YKL-40'ın ana kaynağının eklemdeki kondrositlerin olamayacağı bildirilmiştir.

Yüksek YKL-40 düzeyleri; dev hücreli arterit, kolorektal kanserler ve meme kanseri gibi osteoartrit dışındaki hastalıklarda da gözleendiğinden; YKL-40'ın osteoartrit hastalarını değerlendirmede kısıtlı olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle osteoartritli hastalarda YKL-40'ın anlamını değerlendirmek için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır (4).

Johansen ve Ark. yaşları 6-17 arasında değişen 476 sağlıklı çocuk ve yaşları 18-79 arasında değişen sağlıklı erişkinde YKL-40 düzeylerini değerlendirmişler. Çocuk ve 70 yaş altındaki erişkin grubun YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortancalar; 80 µg/L, 102 µg/L, $p>0.05$). Ortalama YKL-40 düzeyleri, 70 yaş üzerindeki kadınlarda, genç yaş grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Aynı çalışmada yaşları 27-79 arasında değişen 54 diz osteoartriti hastasını rutin klinik ve radyolojik bulgularına göre erken evre ($n=17$, ortanca 50 yaş) ve geç evre osteoartrit ($n=37$, ortanca 70 yaş) olarak iki gruba ayrılmış ve YKL-40 düzeyleri ölçülmüş. Geç evre diz osteoartriti olan 60-69 yaş ve 70-79 yaş gruplarındaki YKL-40 düzeyleri, yaş uyumlu sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (ortanca 168 µg/L, 108 µg/L, $p<0.01$; ortanca 224 µg/L, 168 µg/L, $p<0.05$) (5).

Bizim bulgularımız Johansen ve Ark.'nın bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki sağlıklı grup, yaşları 44-73 arasında değişen toplam 30 kişiden oluşturuldu ve yaş ortalaması $56,27\pm 8,24$ yıl idi. Bizim kontrol grubumuzun YKL-40 düzeyi, Johansen ve Ark.'nın bulduğundan daha yüksek bulundu (ortanca; 114 ng/ml, 102 µg/L). Ancak Johansen ve Ark.'nın çalışmalarındaki kontrol grup yaş aralığı 18-79 arasında değişmektedir (5). YKL-40 düzeylerinin düşük düzeyde enflamasyona bağlı olarak 70 yaş üzerindeki kadınlarda anlamlı olarak arttığı daha önce bazı yayınlarda da gösterilmiştir (5, 31). Bizim kontrol grubundaki kadın erkek oranı yüksek (%76,7) ve yaşlı birey sayısı daha fazla olduğundan YKL-40'ın biraz daha yüksek olması beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızda osteoartrit hastalarını Kellgren-Lawrence evreleme sistemini kullanarak radyolojik olarak 4 evreye ayırdık. Ancak Johansen ve Ark. hastaları Kellgren-Lawrence evrelemesine göre skoru ≤ 2 olanları erken ve > 2 olan hastaları

geç evre olarak sınıflandırmışlar ve geç evredeki YKL-40 ortalamalarını kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır (5). Bizim çalışmamızda ise, kontrol grubu ile osteoartrit grubu karşılaştırıldığında osteoartrit grubunun YKL-40 ortalamasının anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Osteoartritin dört evresi ve kontrol grubunu kendi aralarında karşılaştırdık. Evre 4'ün YKL-40 düzeylerinin hem kontrol grubundan ($p=0,001$), hem de evre 2 den ($p=0,002$) anlamlı derecede yüksek olduğu; evre 3'ün YKL-40 düzeylerinin de hem kontrol grubundan ($p=0,001$), hem de evre 2'den ($p=0,001$) anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik.

Kellgren-Lawrence evrelemesi pek çok epidemiyolojik çalışmada kullanılan radyografik bir evreleme sistemidir (9, 10). Ancak bu evreleme sisteminin bazı kısıtlamaları bulunmaktadır (9). Bazen osteoartritin radyografik özelliklerinin tanımlanmasındaki tutarsızlıklar, bu kriterleri kullanan çalışmalarda uyumsuz sonuçların çıkabileceği belirtilmektedir (9). Ancak, manyetik rezonans görüntülemenin diz osteoartritin değerlendirilmesinde daha güvenilir olduğu ve eklemlerdeki osteoartritik değişimleri radyografilerden daha önce saptayabildiği gösterilmiştir (89-91).

Çalışmamızda, evre 1 hasta grubunun YKL-40 düzeyleri, evre 2 hasta grubunun YKL-40 düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur (ortancalar; 131,06 ng/ml, 108,75 ng/ml). İstatistiksel olarak anlamsız çıkan bu uyumsuzluğun, ileri sürülen Kellgren-Lawrence radyolojik evrelemesindeki tutarsızlığa bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bulguları, YKL-40'ın osteoartritin ileri dönemlerindeki kırık yıkımını iyi bir şekilde gösterebileceği görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, osteoartrit hasta grubunu radyolojik evrelere göre 4 gruba ayırıp, bu evrelerin değerlendirildiği başka bir çalışma tespit edemedik.

Osteoartrit patogeneğinde, obezite mekanik bir risk faktörü olmakla birlikte, metabolik bir faktör olarak da düşünülmektedir (9). Obez bireylerde artmış olan CRP'nin, diz osteoartriti gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (79). Çalışmalarda da serum CRP düzeyleri ile VKİ arasındaki bir ilişki olduğu

gösterilmiştir. Ancak obez osteoartritli bireylerdeki hsCRP artışının obezite nedeniyle mi, yoksa osteoartritten dolayı mı olduğu tam olarak açıklanamamıştır (79, 80). Sowers ve Ark. VKİ ile serum CRP düzeyleri arasında orta derecede bir ilişki bulmuşlardır ($r=0,58$). Ancak CRP'nin obezite ile de güçlü ilişkisi bulunduğu diz osteoartritinde özel bir biyolojik belirteç olarak kullanımının sınırlı olacağını belirtmişlerdir (79). VKİ ile serum hsCRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılığı ($p<0.0001$) olan zayıf bir ilişki ($r=0,40$) olduğu Kraus ve Ark.'nın yaptığı çalışmada da gösterilmiştir (80).

Çalışmamızda VKİ ile serum hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki tespit etmedik ($r=0,075$, $p=0,432$). Bu da bize diğer araştırmacıların da belirtmiş olduğu gibi, osteoartritli hastalarda görülen CRP artışının, artmış VKİ'ye mi yoksa osteoartrite mi bağlı olduğunu açıklayabilmemizi zorlaştırmaktadır. Ayrıca, çalışmamızdaki kontrol grubu da hasta grubu gibi fazla kilolu olarak sınıflandırıldığından, bunun hasta ile kontrol grubu arasındaki CRP düzeylerinin karşılaştırmasını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bulgular ışığında osteoartritte inflamasyon ve inflamatuvar yanıtın rolü konusunda daha ileri çalışmalara gerek olduğu görüşündeyiz.

Conrozier ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada osteoartrit hasta grubunda serum YKL-40 düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p=0,01$ anlamlılığında zayıf derecede bir ilişki bulunmuş ($r=0,39$). Bu ilişki sonucunda YKL-40'ın osteoartritteki eklem enflamasyonunun bir belirteci olabileceği bildirilmiştir. Ancak YKL-40'ın osteoartritli hastaların izlenmesindeki anlamını değerlendirebilmek için daha ileri çalışmalara gerek olduğu vurgulanmıştır (4).

Johansen ve Ark. osteoartritli hastalarda yaptıkları çalışmada, serum CRP düzeyleri ile YKL-40 düzeylerini karşılaştırmışlar ve aralarında bir ilişki tespit edememişlerdir (5). Takahashi ve Ark.'nın osteoartrit hastalarında yaptıkları çalışmada ise, serum CRP düzeyleri ile YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,103$, $p=0,0009$) (92). Ancak, çalışmamızda serum YKL-40 düzeyleri ile hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Bu nedenle, YKL-40'ın osteoartritteki eklem enflamasyonunu yansıtan bir belirteci olarak hsCRP'nin kullanılmasının doğru olmadığını düşünmekteyiz. Daha önce de belirttiğimiz gibi,

serum hsCRP düzeyleri, yüksek VKİ ve olası başka subklinik enflamasyonlardan etkilenmektedir (3, 79). Bu nedenle, özgül olmayan bir akut faz reaktanı olan serum hsCRP düzeylerinin osteoartritteki enflamasyonu doğru yansıtmayacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak, serum YKL-40 düzeylerinin osteoartrit tanısının konulmasında ve tedavinin izleminde kullanışlı bir belirteç olup olmayacağı konusunda birbiri ile tutarlılık göstermeyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim sonuçlarımız YKL-40'ın osteoartritin tanısının konulması ve hastaların evrelendirmesinde kullanışlı bir belirteç olduğunu destekler görünse de daha ileri çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. C-reaktif protein düzeyleri de pek çok enflamatuvar durumda artış gösterdiğinden; CRP'nin osteoartritteki rolünü açıklayabilmek için, hastalarının daha detaylı bir değerlendirme sonrasında çalışmaya dahil edildiği, daha fazla sayıda hasta ve kontrol içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

SONUÇLAR

82 diz osteoartriti hastası ve 30 kontrol bireyinin serum YKL-40, hsCRP düzeyleri, 30. dakika ESH, 60. dakika ESH ve VKİ değerlerinin değerlendirildiği çalışmamızdan elde edilen sonuçlar;

- Osteoartrit grubunun serum YKL-40 düzeyi (ortanca 135,58 ng/mL, veri aralığı 25,0-549,1 ng/mL), kontrol grubunun serum YKL-40 düzeyinden (ortanca 114,16 ng/mL, veri aralığı 50,0-201,0 ng/mL) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$).
- Osteoartrit grubunun serum hsCRP düzeyi (ortanca 1,85 mg/L, veri aralığı 0,27-9,99 mg/L), kontrol grubunun hsCRP düzeyinden (ortanca 1,38 mg/L, veri aralığı 0,13-9,50 mg/L) daha yüksek bulundu. Ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,132$).
- Osteoartrit grubu ile kontrol grubunun 30. dakika ESH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (ortanca değerleri; 8.0 mm/30 dk, 8.0 mm/30 dk, $p=0,864$).
- Osteoartrit grubu ile kontrol grubunun 60. dakika ESH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (ortanca değerleri; 18 mm/60 dk, 16 mm/60 dk, $p=0,404$).
- Osteoartrit grubunun VKİ ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($29,58\pm 4,11$ kg/m², $26,23\pm 3,03$ kg/m², $p=0,0001$).
- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0,221$, $p=0,876$).
- Osteoartritin dört evresi ve kontrol grubu serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,0001$).

- Evre 4'ün YKL-40 düzeyleri hem kontrol grubundan ($p=0,002$), hem de evre 2 den ($p=0,002$) anlamlı derecede yüksek bulundu. Evre 3'ün YKL-40 düzeylerinin, hem kontrol grubundan ($p=0,001$), hem de evre 2'den ($p=0,001$) anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.
- Osteoartritin dört evresi ve kontrol grubu serum hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,337$).
- Osteoartritin dört evresi ve kontrol grubunun VKİ ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,003$).
- Osteoartrit evreleri ve kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında; evre 2, evre 3 ve evre 4 hasta gruplarının VKİ ortalamalarının, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (sırası ile $p=0,031$, $p=0,007$, $p=0,019$).
- Osteoartritin dört evresi ve kontrol grubunun 30. dakika ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0,174$, $p=0,281$).
- Evrelendirme ile serum YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p=0,0001$ anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf bir ilişki ($r=0,441$) gözlemlendi.
- Evrelendirme ile VKİ arasında da istatistiksel olarak $p=0,0001$ anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf bir ilişki ($r=0,326$) saptandı.
- Serum hsCRP düzeyleri ile 30. dakika ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p=0,001$ anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf bir ilişki ($r=0,299$) saptanırken; serum hsCRP düzeyleri ile 60. dakika ESH arasında istatistiksel olarak $p=0,0001$ anlamlılığında, pozitif yönde, zayıf bir ilişki ($r=0,415$) gözlemlendi.
- Evrelendirme ile serum hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı ($r=0,130$, $p=0,170$).

- Evrelendirme ile 30. dakika ESH ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmedi (sırası ile $r = -0,025$, $p = 0,797$ ve $r = 0,071$, $p = 0,455$).
- Vücut kütle indeksi ile serum YKL-40 ve hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (sırası ile $r = 0,099$, $p = 0,297$; $r = 0,075$, $p = 0,432$)
- Serum YKL-40 düzeyleri ile serum hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmedi ($r = 0,097$, $p = 0,307$).
- Serum YKL-40 düzeyleri ile 30. dakika ESH ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı (sırası ile $r = 0,032$, $p = 0,740$, $r = 0,067$, $p = 0,481$).
- Vücut kütle indeksi ile 30. dakika ESH ve 60. dakika ESH düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (sırası ile $r = -0,052$, $p = 0,587$; $r = -0,016$, $p = 0,867$).

ÖZET

OSTEOARTRİT HASTALARINDA SERUM YKL-40 VE YÜKSEK- DUYARLIKLIL CRP (hsCRP) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. FERİDE SERT

Eklem kıkırdağı yıkımına bağılı olarak eklem fonksiyon kaybı ile seyreden ve yavaş seyirli bir hastalık olan osteoartrit, en çok diz ekleminde görülmektedir. Osteoartrit tanısının konulmasında kullanılan radyolojik değişiklikler, hastalık ilerlediğinde belirgin olmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde tanı koyabilmek ve farklı alt tiplerini belirleyebilmek için biyokimyasal belirteçlerin uygun olabileceğı düşünölmektedir. Bu amaçla YKL-40'ın yararlı olabileceğı belirtilmektedir.

Bir glikoprotein olan YKL-40'ın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Az sayıdaki çalışmada YKL-40'ın enflamatuar ve dejeneratif eklem hastalıklarında bir belirteç olabileceğı, ayrıca eklemdaki kıkırdak yıkımını ve sinovyal enflamasyonunun derecesini gösterebileceğı belirtilmektedir.

Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP)'nin, osteoartritin ciddiyeti ve aktivitesini gösteren bir belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak osteoartritin değişik evrelerinde YKL-40 ve hs-CRP'nin birlikte değerlendirildiğı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda; osteoartrit tanısı alan ve Kellgren-Lawrence evreleme sistemine göre dört evreye ayrılmış 82 diz osteoartriti hastası ve 30 sağlıklı bireyde serum YKL-40, hs-CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri incelendi.

Serum YKL-40 ve hsCRP düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. ESH ise Westergren yöntemi ile ölçüldü.

Hasta grubunun YKL-40 düzeyi, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0,039$); iki grubun hsCRP, 30. dakika ESH, 60. dakika ESH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,132$, $p=0,864$, $p=0,404$). Osteoartritin dört evresi ve kontrol grubu serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı

fark ($p=0,0001$) olduğu saptanırken, hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,337$). Evre 4'ün serum YKL-40 düzeyleri, kontrol grubundan ($p=0,002$) ve evre 2'den ($p=0,002$) anlamlı derecede yüksek bulundu. Evre 3'ün serum YKL-40 düzeyleri de kontrol grubundan ($p=0,001$) ve evre 2'den ($p=0,001$) anlamlı derecede yüksek bulundu. Evrelendirme ile serum YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p=0,0001$ anlamlılığında, zayıf bir ilişki ($r=0,441$) bulundu.

Sonuçlarımız YKL-40'ın osteoartrit tanısının konulması ve hastaların evrelendirmesinde kullanışlı bir belirteç olduğunu destekler görünse de, daha ileri çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca, osteoartritte CRP'nin de rolünü açıklayabilmek için, daha geniş hasta gruplarında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

SUMMARY

THE EVALUATION OF SERUM YKL-40 AND HIGH-SENSITIVITY CRP (hsCRP) LEVELS IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS

DR. FERİDE SERT

Osteoarthritis is a slow progressing disease with functional loss of joints due to the destruction of joint cartilage and is mostly seen in knee joint. Radiological changes used for the diagnosis of osteoarthritis is evident in the late stages of the disease. It is proposed that biochemical markers may be useful for the diagnosis of the disease in early stages and identifying the subgroups. It is stated that YKL-40 may be useful for this purpose.

YKL-40 is a glycoprotein and its function is not still clear. In a small number of studies, it is reported that YKL-40 can be a marker in inflammatory and degenerative joint diseases and may be predictive for the cartilage destruction and the degree of synovial inflammation.

There are studies demonstrating high-sensitivity CRP (hsCRP) as a possible marker for the severity and activity of osteoarthritis. To our knowledge there is no study evaluating serum YKL-40 and hsCRP levels simultaneously in different stages of osteoarthritis.

In our study, serum YKL-40, hsCRP levels and erythrocyte sedimentation rates (ESR) of 82 patients diagnosed as knee osteoarthritis and classified in four groups according to the Kellgren-Lawrence classification system and 30 healthy individuals were evaluated.

Serum YKL-40 and hsCRP levels were measured by ELISA while ESR with Westergren methods.

Serum YKL-40 level of the patient group was significantly higher compared to control group ($p=0,039$) and serum hsCRP and 30. min and 60. min ESR were not significantly different ($p=0,132$, $p=0,864$, $p=0,404$ respectively). While significant

difference ($p=0,0001$) in serum YKL-40 level was detected among the four stages of osteoarthritis and controls, no significant difference was detected in hsCRP level ($p=0,337$). Serum YKL-40 level of stage 4 was significantly higher compared to control ($p=0,002$) and stage 2 ($p=0,002$) patients. Serum YKL-40 level of stage 3 is significantly higher compared to control ($p=0,001$) and stage 2 ($p=0,001$) patients. A weak correlation ($r=0,441$) was detected between serum YKL-40 levels and grading of the disease ($p=0,0001$).

Though our results supported the opinion that serum YKL-40 level is a useful marker in the diagnosis of osteoarthritis and grading of the patients, further studies are needed to support our results. Also, for clarifying the role of CRP in osteoarthritis prospective studies including larger groups are needed.

KAYNAKLAR

- 1- Verbrugge LM, Patrick DL. Seven chronic conditions: their impact on US adults' activity levels and use of medical services. *Am J Public Health* 1995; 85: 173-182.
- 2- Crepaldi G, Punzi L. Aging and osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 355-358.
- 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: 279-309.
- 4- Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, Favret H, Bienvenu J, Vignon E. 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: 828-831.
- 5- Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 553-559.
- 6- 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: 200-205.
- 7- Saridođan M. Osteoartrit. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2003; 34: 11-18.
- 8- Volck B, Ostergaard K, Johansen JS, Garbarsch C, Price PA. The distribution of YKL-40 in osteoarthritic and normal human articular cartilage. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 171-179.

9- Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 3-25.

10- Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. Lancet 1997; 350: 503-509.

11- Belo JN, Berger MY, Reijman M, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. Arthritis Rheum 2007; 15: 13-26.

12- Corti M.C, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: Prevalence, risk factors and functional impact. Aging Clin Exp Res 2003; 15: 359-363.

13- RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid.

http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1778n18371.html adresinden 5 Şubat 2008 tarihinde ulaşılmıştır.

14- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986; 29: 1039–1049.

15- Hinton R, Moody RL, Davis AW, Thomas SF. Osteoarthritis: Diagnosis and therapeutic considerations. Am Fam Physician 2002; 65: 841-848.

16- Atilla B. Osteoartrit ve Non-İnflamatuvar Artritler.

www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D3/9/3179.pdf adresinden 20 Ocak 2008 tarihinde ulaşılmıştır.

17- Akgün K. Osteoartrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi 2007; 55: 87-98.

18- Poole AR. Can serum biomarker assays measure the progression of cartilage degeneration in osteoarthritis? Arthritis Rheum 2002; 46: 549-252.

19- 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: 953-968.

20- Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T, Lavery S, Mwale F, Kojima T, Sakai T, Wahl C, El-Maadawy S, Webb G, Tchetina E, Wu W. Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 78-81.

21- Champe PC, Harvey RA. Çev editörleri; Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya, ikinci baskı. In: Glikozaminoglikanlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1997: 148-149.

22- Gillespie P. Glucosamine vs Glutamine.

http://www.vetpro.co.nz:888/Vet%20Talk_Equine/glucosamine_vs_glutamine.htm adresinden 12 Ocak 2008 tarihinde ulaşılmıştır.

23- Hollander AP, Pidoux I, Reiner A, Rorabeck C, Bourne R, Poole AR. Damage to type II collagen in aging and osteoarthritis starts at the articular surface, originates around chondrocytes, and extends into the cartilage with progressive degeneration. *J Clin Invest* 1995; 96: 2859-2869.

24- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.

25- Diagnostic Guidelines for Arthritis. <http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/education/acr/guidelines.html> adresinden 19 Ocak 2008 tarihinde ulaşılmıştır.

26- Mazières B, Garnero P, Guéguen A, Abbal M, Berdah L, Lequesne M, Nguyen M, Salles JP, Vignon E, Dougados M. 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: 354-359.

- 27- Punzi L, Oliviero F, Ramonda R, Valvason C, Sfriso P, Todesco S. Laboratory investigations in osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 373-379.
- 28- Punzi L, Oliviero F, Ramonda R, Sfriso P, Todesco S. Laboratory findings in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 58-61.
- 29- Bijlsma JW, Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 59-76.
- 30- Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem* 1993; 268: 25803-25810.
- 31- Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull* 2006; 53: 172-209.
- 32- Ringsholt M, Høgdall EV, Johansen JS, Price PA, Christensen LH. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues – an immunohistochemical study. *J Mol Histol* 2007; 38: 33-43.
- 33- Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA.. Serum YKL-40, A new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 194-202.
- 34- Johansen JS, Olee T, Price PA, Hashimoto S, Ochs RL, Lotz M. Regulation of YKL-40 production by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 826-837.
- 35- Johansen JS, Krabbe KS, Møller K, Pedersen BK. Circulating YKL-40 levels during human endotoxaemia. *Clin Exp Immunol* 2005;140: 343-348.

- 36- Harvey S, Weisman M, O'Dell J, Scott T, Krusemeier M, Visor J, Swindlehurst C. Chondrex: new marker of joint disease. *Clin Chem* 1998; 44: 509-516.
- 37- Vignon E. Is glycoprotein YKL40 a new marker for joint disorders? *Joint Bone Spine* 2001; 68: 454-456.
- 38- Nishikawa KC, Millis AJT. Gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cell Res* 2003; 287: 79-87.
- 39- Lee JY, Spicer AP. Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 581-586.
- 40- Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm Res* 2006; 55: 221-227.
- 41- Recklies AD, White C, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem J* 2002; 365: 119-126.
- 42- Nordenbaek C, Johansen JS, Junker P, Borregaard N, Sørensen O, Price PA. YKL-40, a matrix protein of specific granules in neutrophils, is elevated in serum of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J Infect Dis* 1999; 180: 1722-1726.
- 43- Volck B, Johansen JS, Stoltenberg M, Garbarsch C, Price PA, Ostergaard M, Ostergaard K, Løvgreen-Nielsen P, Sonne-Holm S, Lorenzen I. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 203-214.

- 44- Jensen BV, Johansen JS, Price PA. High levels of serum HER-2/neu and YKL-40 independently reflect aggressiveness of metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4423-4434.
- 45- Silverman LM, Christenson RH. Aminoacids and proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemisry*. WB Saunders, 1996: 276.
- 46- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-124.
- 47- Johnson AM, Rohlfs EM, Silverman LM. Proteinler. Çeviren; Demir S. In: Burtis CA, Ashwood ER. Çev Editörleri; Aslan D. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Beşinci Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 332-333.
- 48- High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP).
http://www.cholestech.com/docs/test_info/hs-CRP%20TB.pdf adresinden 14 Ocak 2008 tarihinde ulaşılmıştır.
- 49- Shiesh SC, Chou TC, Lin XZ, Kao PC. Determination of C-reactive protein with an ultra-sensitivity immunochemiluminometric assay. *J Immunol Methods* 2006; 311: 87-95.
- 50- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
- 51- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. 1993. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
- 52- Verma S, Szmítko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004; 109: 1914-1917.

- 53- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
- 54- Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB.. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-938.
- 55- Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3:14-19.
- 56- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107: 363-369.
- 57- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7:169-177.
- 58- Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population Distribution of High-Sensitivity C-reactive Protein among US Men: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Clin Chem* 2003; 49: 686-690.
- 59- Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, Sfriso P, Mussap M, Plebani M, Podswiadek M, Todesco S. Value of C-reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 955-957.
- 60- Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-1839.

- 61- Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357: 763-767.
- 62- Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg. Med* 1999; 17: 1019-1025.
- 63- Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-2141.
- 64- Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-Reactive Protein to Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Results From the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.
- 65- Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-1959.
- 66- Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-411.
- 67- Rothkrantz-Kos S, Schmitz MP, Bekers O, Menheere PP, van Dieijen-Visser MP. High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods Examined. *Clin Chem* 2002; 48: 359-362.
- 68- Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43: 52-58.
- 69- Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of Four Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-468.

70- Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, Sculco TP, Crow MK. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 516-523.

71- Wolfe F. The C-reactive protein but not erythrocyte sedimentation rate is associated with clinical severity in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *J Rheumatol* 1997; 24: 1486–1488.

72- Kaçar C, Urhan S, Gilgil E, Tuncer T. Osteoartritte Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-reaktif protein düzeyleri: Klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisi. *Romatizma* 2004; 19: 87-91.

73- Oliveira SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Epidemiology* 1999; 10: 161-166.

74- WHO: Global Database on Body Mass Index. BMI classification. http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html adresinden 11 Şubat 2008 tarihinde ulaşılmıştır.

75- Stürmer T, Günther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis the Ulm Osteoarthritis Study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 307-313.

76- Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case–control study. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 59-64.

77- Görar S, Çulha C, Şen H, Demir YS. Diz Osteoartriti Olgularında Obezitenin Rolü ve Metabolik Sendrom. *Endokrin Diyalog* 2006; 1: 39- 43.

78- Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, Ettinger WH Jr, Pahor M, Williamson JD. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1501- 1510.

79- Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 595–601.

80- Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 966-971.

81- Sharif M, Shepstone L, Elson CJ, Dieppe PA, Kirwan JR. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 71-74.

82- Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM, Houwing-Duistermaat JJ, Garnero P, Hellio-Le Graverand MP, DeGroot J, Slagboom PE. Clusters of biochemical markers are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis (OA) in subject with familial OA at multiple sites. The GARP study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 379-385.

83- Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S, Toyoshima H. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 443-449.

84- Kim SH, Das K, Noreen S, Coffman F, Hameed M. Prognostic implications of immunohistochemically detected YKL-40 expression in breast cancer. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 17-24.

- 85- Dehn H, Høgdall EV, Johansen JS, Jørgensen M, Price PA, Engelholm SA, Høgdall CK. Plasma YKL-40, as a prognostic tumor marker in recurrent ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 287-293.
- 86- Vos K, Steenbakkens P, Miltenburg AM, Bos E, van Den Heuvel MW, van Hogezaand RA, de Vries RR, Breedveld FC, Boots AM. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 544-548.
- 87- Knorr T, Obermayr F, Bartnik E, Zien A, Aigner T. YKL-39 (chitinase 3-like protein 2), but not YKL-40 (chitinase 3-like protein 1), is up regulated in osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 995-998.
- 88- Petersson IF, Sandqvist L, Svensson B, Saxne T. Cartilage markers in synovial fluid in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 64-67.
- 89- Sabiston CP, Adams ME, Li DK. Magnetic Resonance Imaging of Osteoarthritis: Correlation with Gross Pathology Using an Experimental Model. *J Orthop Res* 1987; 5: 164-172.
- 90- Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, Waterton JC, Peterfy C. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 46-75.
- 91- Bruyere O, Collette J, Kothari M, Zaim S, White D, Genant H, Peterfy C, Burlet N, Ethgen D, Montague T, Dabrowski C, Reginster JY. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging and biochemical markers: a one-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1050-1054.
- 92- Takahashi M, Naito K, Abe M, Sawada T, Nagano A. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 208-212.