*International Journal of Medical Sciences*
2009; 6(6):312-321
© Ivyspring International Publisher. Bütün hakları saklıdır

Araştırma makalesi

# Dizdeki osteoartritin tedavisinde denatüre olmayan tür II kolajenin güvenliği ve etkinliği: Klinik bir deney

**David C. Crowley[1], Francis C. Lau[2], Prachi Sharma[1], Malkanthi Evans[1], Najla Guthrie[1], Manashi Bagchi[2], Debasis Bagchi[2,3], Dipak K. Dey[4], Siba P. Raychaudhuri [5,6],**

1. KGK Synergize Incorporated, Londra, ON, Kanada
2. Araştırma ve Geliştirme Departmanı, InterHealth Research Center, Benicia, CA, ABD
3. Farmakoloji ve Farmakolojik Bilimler Departmanı, University of Houston College of Pharmacy, Houston, TX, ABD
4. İstatistik Departmanı, University of Connecticut, Storrs, CT, ABD
5. Tıp Fakültesi, Romatoloji Departmanı, Alerji ve Immünoloji, Tıp Okulu, University of California Davis, Davis, CA, ABD
6. VA Tıp Merkezi Sacramento, Hospital Way, Mather, CA, ABD

Yazışmalar için: Siba P. Raychaudhuri, sraychaudhuri@ucdavis.edu

Alınma: 2009.07.14; Kabul: 2009.10.08; Yayım: 2009.10.09

**Özet**

Geçmiş araştırmalar denatüre olmayan tür II kolajenin (UC-II) romatizmalı artritin tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir ve önceden yapılan insan ve hayvan deneyleri osteoartritin (OA) tedavisinde de etkili olduğunu göstermişti. Bu klinik deney dizdeki OA'nın tedavisinde glükosamin ve kondroidinin (G+C) birlikte kullanılmasıyla karşılaştırıldığında UC-II'nin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmiştir. Sonuçlar UC-II tedavisinin 90. günde temel değerlendirme sırasındaki bütün incelemelerde önemli bir azalmaya yol açarak daha etkin olduğunu göstermektedir ancak bu etki G+C tedavi grubunda görülmemiştir. Özellikle, her iki tedavinin de Western Ontario McMaster Osteoartrit Indeksi (WOMAC) puanını azaltmasına rağmen, UC-II ile yapılan tedavi 90 günün sonunda G+C ile tedavi görün grubun %14'üne kıyasla %33 düşürmüştür. Görsel analog ölçeği (VAS) ölçümlerinde de benzeri sonuçlar elde edilmiştir. Her iki tedavi de VAS ölçümlerini düşürmüştür ancak UC-II tedavisi VAS ölçümünü 90 günden sonra %40 düşürmüşken, G+C tedavi grubunda %15,4 düşme görülmüştür. Farklı tedavilerin günlük aktiviteler sırasındaki ağrı üzerindeki etkilerini belirlemek için Lequesne işlevsel indeksi kullanılmıştır. UC-II ile tedavi Lequesne işlevsel indeksi skorunu %20 azaltmışken, G+C uygulanan grup 90 günün sonunda %6 azaltmıştır. Sonuç olarak, UC-II uygulanan denekler günlük aktivitelerinde önemli bir iyileşme göstererek, yaşam kalitelerindeki bir artış olduğunu düşündürmüşlerdir.

Anahtar kelimeler: Denatüre olmayan Tür II kolajen, osteoartrit, glükosamin, kondroitin, WOMAC, görsel analog ölçek, Lequesne işlevsel indeksi.

## GİRİŞ

Artrit yaklaşık olarak 43 milyon Amerikalıya ve ABD nüfusunun yaklaşık olarak %16,6'sine sıkıntı vermektedir. Artritin en yaygın türleri osteoartrit (OA) ve romatizmalı artrittir (RA). Diz ve kalçadaki OA giderek artan sağlık kaygılarına neden olmaktadır ve artritin en yaygın formudur (1-3). Ağrı ve hastalık oldukça yumuşaktan oldukça yoğuna kadar değişebilmektedir (3). OA'lı hastaların tipik olarak yürümek ve ayakta durmak da dahil yük taşımayı zorlaştıran ve dinlenerek geçen ağrıları vardır (4). Diğer belirtiler arasında sabah sertliği ve hareketsizlik dönemlerinin sonunda hastalığın bulaştığı eklemin sertleşmesi vardır. Şu anda OA

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 21 milyon kişiyi etkileyerek, temel doktorluk hizmetlerine başvuruların %25'ine ve bütün Steroid olmayan Yangıya Karşı İlaçlar (NSAID) reçetelerinin yarısına tekabül etmektedir. OA'nın farklı klinik şekilleri 60 yaşından daha büyük kişilerin yaklaşık olarak %10'unda gözlenmektedir, bu nedenle milyonlarca Amerikalının yaşam kalitesini bozmaktadır. Ek olarak, OA Kuzey Amerika ekonomisine yılda yaklaşık olarak 60 milyar dolara mal olmaktadır.

Şu andaki OA tedavileri egzersizi, sıcak/soğuk tedavisini, eklem korumayı, kilo vermeyi, fizyoterapiyi/meşguliyet terapisini ve ilaçları içerir (3-5). Kullanılan en yaygın ilaçlar asetominofeni ve NSAID'leri içermektedir. Bu ilaçlar OA'yla ilişkili olan ağrıyı azaltmakta etkin olmalarına rağmen, hastalığı tersine çeviremezler. Ayrıca, bu ilaçların kullanımıyla ilişkili olan önemli yan etkiler bulunmaktadır. Sonuç olarak, OA'dan çekenler ağrılarını ve rahatsızlıklarını azaltmak için doğal nutrasötiklere yönelmektedirler. Bu ürünler yaygın olarak kullanılmaktadırlar çünkü iyi tolere edilirler ve güvenli oldukları düşünülmektedir. Nutrasötikler hastalığın engellenmesi ya da tedavi edilmesi dahil, tıbbi, tedavi edici ya da sağlık faydaları sağlayan işlevsel yiyecekler, doğal ürünler ya da yiyecek parçaları olarak tarif edilmektedirler. Günümüzde glükosamin ve kondroit artritle ilişkili olan ağrıları azaltmak için insanların yanı sıra hayvanlarda da, en yaygın olarak kullanılan iki nutrasötiktir (6). Ancak, bu takviye maddelerinin yakın dönemli kontrollü deneyleri ve meta-analizleri insan OA'sında ancak az ya da hafif semptomatik etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir (7). UC-II olarak bilinen giderek yaygınlaşan yeni bir nutrasötik katkı maddesi OA'nın tedavisinde oldukça dikkat çekmiştir. UC-II tavuk göğüs kemiği kıkırdağından türetilen, yeni bir denatüre olmayan tür II kolajendir. Daha önceki araştırmalar denatüre olmayan tür II kolajenin RA'nın tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir (8-11) ve ilk insan (12) ve hayvan (13) deneyleri OA'nın tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir. Obez – Artritli köpeklere 90 gün boyunca verilen 4 mg ya da 40 mg günlük dozlar genel ağrıda, uzuv hareketleri sırasındaki ağrıda ve fiziksel efordan sonraki topallamada önemli azalma olduğunu göstermiştir (14). 40 mg dozla daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Olumsuz etki ya da serum kimyasında önemli değişiklik not edilmemiştir. 30 gün boyunca UC-II'nin bırakılmasının ardından bütün köpekler genel ağrıda, egzersizle bağlantılı topallamada ve uzuv hareketinden sonraki ağrıda kötüye gitme yaşamışlardır. Araştırmalar ayrıca denatüre olmayan tür II tavuk kolajeninin oral yoldan verilen küçük dozlarının öldürücü T-hücresi saldırılarını engellediğini de göstermiştir (15). Bu klinik deney OA hastalarında, diz tedavisinde UC-II'nin güvenilirliğini ve etkinliğini incelemiştir.

## Malzemeler ve Yöntemler

### Araştırmanın Şekli

Bu klinik deney (insan klinik deney onayı #06UOHI) KGK Synergize Inc. (Londra, ON, Kanada) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma iki bölgede gerçekleştirilmiştir: 1) KGK Synergize Inc., ve 2) Corunna Tıbbi Araştırma (Corunna, ON, Kanada). 1. Şekil araştırma şeklini gösterirken, 1. Tablo her zaman noktasındaki prosedürleri ve gözlemleri listelemektedir. Kısacası, eleme sırasında (1. Ziyaret) onay formu konuşuldu, imzalandı ve tam bir fiziksel muayene gerçekleştirildi. Aktivite seviyesi, diyet geçmişi, kullanılan ilaçlar/takviyeler ve çocuk taşıma olasılığı için kadınlardan, hamilelik testi için idrar örneği alındı. Ürik asidin belirlenmesi, CBC sayımı ve farklılaşması, albümin, toplam protein, sodyum, potasyum, klorür, BUN, kreatin, ALT, AST, bilirubin, eritrosit çökerme oranı (ESR) ve romatizma faktörü için bir kan örneği alındı. Kan testi sonuçlarının incelenmesinin ardından, kabul edilebilir deneklere tanıyı onaylamak için hasta dizlerinin bir röntgenini almaları talimatı verildi. 2. Tabloda özetlenen kabul etme ve dışlama kriterleri kullanılarak toplam 52 denek kabul edildi. Birinci tedavi ziyaretinde (2. Ziyaret) seçilen denekler rastgele UC-II (n=26) ya da glükosamin HCl artı kondroitin sülfat (n=26, G+C) almaları için ayrıldılar. Her test gününde (0, 30, 60, 90. gün) deneklerin klinik değerlendirme için kliniğe gelmeleri zorunlu kılındı. Klinik değerlendirmeler WOMAC, Lequesne işlevsel indeksi ve 100-mm VAS ağrı ölçeğini içerdi. Bir denek tedavi günlüğü yan etkileri, ilaç kullanımını ve ürün uygunluğunu belirlemek için tedavi dönemi boyunca her hasta tarafından dolduruldu.

| **1. ziyaret** Gösterildiği şekilde fiziksel değerlendirme, tıbbi geçmiş, klinik değerlendirme ve kan testleri | **2. ziyaret** Rastgeleleştirme Belirtildiği şekilde tıbbi değerlendirme; Klinikte birinci doz | **3. ziyaret** Belirtildiği şekilde tıbbi değerlendirme; | **4. ziyaret** Belirtildiği şekilde tıbbi değerlendirme; | **5. ziyaret** Belirtildiği şekilde tıbbi değerlendirme; |
|---|---|---|---|---|
| Eleme | 0 | 30 | 60 | 90 |
| Tedavi süreci (gün) | | | | |

1. Şekil. UC-II klinik araştırma şekli. Araştırma, Londra, Ontario ve Corunna, Ontario, Kanada'da gerçekleştirilen iki bölgeli, rastgeleleştirilmiş, çift bağlı araştırmadır.

**1. Tablo**. Gözlem ve prosedür programı

| Prosedür 1. Ziyaret | Eleme | Ziyaret 2 Gün 0 | Ziyaret 3 Gün 30 | Ziyaret 4 Gün 60 | Ziyaret 5 Gün 90 |
|---|---|---|---|---|---|
| Bilgi verilerek alınan izin | X | | | | |
| İnceleme dahil etme/çıkartma | X | X | X | X | X |
| Tıbbi geçmiş, aktivite seviyesi ve diyet geçmişi dahil | X | | | | |
| Fiziksel muayene | X | | | | |
| Biyometrik ölçümler: Kilo, boy*, kalp atım hızı ve kan basıncı. | X | X | X | X | X |
| Üreyle hamilelik testi | X | | | | |
| Eşlik eden ilaçlar | X | X | X | X | X |
| Kan örnekleri: Ürik asit, CBC sayımı ve farklılaşma, albümin, potasyum, sodyum, klorür, BUN, kreatin, ALT, AST, bilirubin, ESR, romatizma faktörü | X | | | | X |
| WOMAC, VAS ve Lequesne puanları | X | X | X | X | X |
| Röntgen | X | | | | |
| Rastgeleleştirme | | X | | | |
| Kan örneği: ALT, AST, bilirubin, albümin. | | | X† | X† | |
| Diz esnemesi, Yürüme süresi 50m, Diz eklemindeki şişme Tırmanma süresi, 10 basamak | | X | X | X | X |
| Doktorun genel değerlendirmesi | | X | X | X | X |
| Deneğin genel değerlendirmesi | | X | X | X | X |
| Araştırma ürünü dağıtıldı | | X | X | X | |
| Denek tedavi günlüğü dağıtıldı | | X | X | X | |
| Araştırma ürünü iade edildi Uygunluk hesaplandı | | | X | X | X |
| Denek tedavi günlüğü iade edildi | | | X | X | X |
| Olumsuz olaylar | | | X | X | X |

* Kilo sadece 1. Ziyarette ölçüldü

† Eğer 7 günden uzun süre boyunca asetaminofen kullanımı 2 g/günden daha fazlaysa

**2. Tablo**. Araştırmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

| **Dahil etme kriterleri** |
|---|
| Erkekler ve kadınlar 40- 75 yaşlarında |
| Hamile olma olasılığı olan kadınlar doğum kontrolü için tıbben onaylanmış bir formu kullanmayı ve üre hamilelik testi sonucunda olumsuz bir sonuç almış olmayı kabul etmelidirler. |
| 3 aylıktan daha büyük tek taraflı ya da iki taraflı OA (Amerikan Koleji Römatoloji kriteri), radyolog raporuyla onaylanmalıdır, yani osteofitleri, eklem alanı daralmasını ya da subkondral kemik sklerozunu (kemik sertleşmesi) gösteren röntgenler. |
| Eritrosit çökerme oranı (ESR) < 40 mm/saat |
| Orta OA. Kullanılan ilaçların kesilmesinden 7 gün sonra 4,5 – 7,5'luk Lequesne işlevsel indeks puanıyla gösterilmelidir. |
| Yürüyebilmek |
| Araştırma süresi boyunca ulaşılabilirlik (3-4 ay) |
| Egzersiz, sıcak/soğuk tedavisi, eklem koruma ve fizyoterapi/meşguliyet tedavisi gibi OA için başka tedavileri kullanan denekler sıklıkta ve yoğunlukta değişiklikler yapmadan bu tedavilerine normal bir şekilde devam etmeyi ve araştırma günlüğüne tedavileri kaydetmeyi kabul ederler. |
| Denek araştırmanın ilerlemesi sırasında OA için yeni bir tedaviye başlamamayı kabul eder. |
| Bilgilendirilmiş onay verebilmelidirler |
| **Dışlama kriterleri** |
| Altta yatan yangılı artropati, septik artrit, yangılı eklem hastalığı, gut, psödogut, Paget hastalığı, eklem kırığı, akromegali, fibromiyalji, Wilson hastalığı, okronoz, hemokromatoz, kalıtsal artrit hastalığı ya da kolajen gen mutasyonu ya da romatizmalı artrit geçmişi |
| Astım geçmişi, diyabet geçmişi (Tür I ya da Tür II) |
| Hiperürisemi (ürat, erkekler> 480 umol/L, kadınlar > 450 umol/L) |
| İlerideki 4 ay içinde cerrahi operasyon olması olasılığı |
| Dizdeki OA tarafından etkilenen alanda yakın dönemli bir yaralanma, yani menüsküs yırtılması (geçen 4 ay) |
| Hedef dizde kıkırdak yapılandırma prosedürü |
| Lequesne işlevsel indeksinde 8 ya da daha büyük puanla gösterildiği şekilde aşırı OA, normal ilaçların bırakılmasından 7 gün sonra |
| Son üç aç içinde hedef dizde eklem içi kortikosteroid enjeksiyon. |
| Son 6 ay içinde hedef dizde viskoz enjeksiyon |
| NSAID'lere aşırı hassaslık |
| Anormal karaciğer ya da böbrek işlev testleri (ALT ya da AST normal üst limitin 2 katından büyük; artmış kreatin, erkekler > 125 umol/L, kadınlar > 110 umol/L |

| |
|---|
| Bütün kan sayımında anormal bulgular |
| Pıhtılaşma bozukluğu geçmişi, peptik ülser ve üst GI kanaması geçmişi |
| Kontrolsüz hipertansiyon |
| Konjestif kalp rahatsızlığı geçmişi, tavuk ya/ya da yumurtaya alerjik reaksiyon geçmişi |
| Lokal anesteziye ya da kabuklu deniz ürünleri dahil test ürünlerindeki herhangi bir bileşene alerjik reaksiyon geçmişi |
| Hiperkalemi (potazyum > 6.2 mmol/L) |
| Ürün tüketimiyle ilişkili sorun öngörülmesi |
| Kanserin yanı sıra sindirim sistemi, renal, hepatik, kardiyovasküler, hematolojik ya da nörolojik rahatsızlık geçmişi |
| Yüksek alkol alımı ( günde iki standart içkiden fazla) |
| Araştırma sırasında hamile olma, süt emzirme ya da hamile kalmayı planlama |
| Deneklerin yazılı bilgilendirilmiş onay verme yeteneklerine zarar verebilecek psikolojik rahatsızlık geçmişi |
| Diğer doğal sağlık ürünlerinin kullanımı, glükosamin ve kondroitin dahil, araştırmadan bir ay önce ve araştırma sırasında, tıbbi katkı bileşen olarak sadece vitaminleri ve mineralleri içeren multivitaminler ve minerak katkıları hariçtir |
| Rastgeleleştirmenin dört haftası içinde yasaklı ilaçların birlikte kullanılması (narkotikler, oral NSAID'ler, topik NSAID'ler) |
| Rastgeleleştirmenin 7 günü içinde asetaminofen ya da ibuprofen kullanımı |
| Deneğin araştırma ilaçları (artrit ya da diğer ağrı türleri için) almayı bırakmakta gönülsüz olması ya da OA tedavisi için diğer ilaçları almayı bırakmakta isteksiz olması. |
| Araştırmacının düşüncesine göre deneğin araştırmayı ya da ölçümlerini tamamlama yeteneğini olumsuz bir şekilde etkileyecek olan diğer bütün koşullar |

### Katkı maddeleri

Her UC-II (InterHealth Nutraceuticals, Inc., Benicia, CA) kapsülü 5 mg biyoaktif denatüre olmayan tür II kolajen için standartlaştırılmış 20 mg UC-II içeriyordu. UC-II grubundaki deneklere körleşmeyi önlemesi için sabahları iki "şeker hapı" ve 10 mg biyoaktif denatüre olmayan tür II kolajen içeren 40 mg'lık bir UC-II günlük dozu almak için her akşam iki UC-II kapsülü alma talimatı aldılar.

Her G+C kapsülü 375 mg glükosamin HCl (USP derecesi) ve 300 mg kondroitin sülfat (USP derecesi) içermektedir. Denekleri ve akşamları 1500 mg'lık bir glükosamin ve 1200 mg kondroitin günlük dozu için sabahları iki ve akşamları iki G+C kapsülü almaları talimatı verildi.

### Hastaların tedaviden ya da değerlendirmeden çıkartılmaları

Hastaların araştırmadan çıkartılması kriterleri aşağıdakileri içermiştir:

#### Olumsuz etkiler

Herhangi bir olumsuz etki için, hastalar muayene edildiler ve uygun bir şekilde kontrol edildiler ya da hastalar doğru değerlendirme ve tedavi için başka bir tıp profesyoneline yönlendirildiler. Eğer tıbbi sorunlar deney bileşikleriyle ilişkilendiriliyorlarsa, bu durumda deney ilaçlarına devam edilmedi ve toksisite raporu verildi.

#### Kişisel nedenler

Onay formunda belirtildiği gibi, denekler herhangi bir anda herhangi bir nedenle araştırmadan çıkabildiler.

#### Doktorun klinik yorumu

Eğer doktorun düşüncesine göre devam etmek hastanın çıkarına değilse, denekler araştırmadan çıkartıldılar (ceza verilmeden). Örneğin, araştırmanın ilerlemesi sırasında, bir hasta hamile kalırsa, araştırmadan çıkartılacaktır çünkü araştırma bileşiklerinin/ilaçlarının doğmamış bir çocuğu nasıl etkileyeceği bilinmemektedir.

#### Protokolün ihlal edilmesi

Bu araştırmaya protokolü ihlal ederek katıldığı bulunan ya da araştırma protokolünü takip etmeyen bütün denekler baş araştırmacının takdir yetkisiyle araştırmadan çıkartılmışlardır. Denekler doz programına zamanın %75'inden daha az bir süre uyarlarsa protokole uymamak nedeniyle çıkartıldılar.

#### Hastaları tedavi gruplarına ayırma yöntemi

Hastalar tedavi gruplarına (tedavi düzenine) bilgisayarda üretilen rastgeleleştirme tabloları kullanılarak ayrıldılar. Hastalar başka herhangi bir özel yöntem kullanılarak gruplara ayrılmadılar ya da atanmadılar ve gruplandırma ya da bloklama prosedürlerinden sonra rastgeleleştirilmediler.

#### Araştırmadaki dozların seçimi

Kapsüller içinde 40 mg'lık UC-II günlük dozunun gerekçesi daha önceki araştırmalarda gösterilen etkinliğe dayanmaktadır (8, 9).

#### Körleşme

Körleşmeyi önlemek için, tedavinin alınacağı zamanı ayırt etmek için "AM" ya da "PM" etiketi bulunan, ürünleri içeren şişeler verildi. Her şişe körleşmenin korunduğundan emin olmak için bütün olası ürünlerin açıklamalarını içerdi. Ek olarak, her şişe bir rastgele rakamla etiketlendi. Olumsuz bir etkinin önemli olduğu ve araştırma ürünüyle ilişkili olduğunun düşünüldüğü durumlarda, körleşme o denek için sona erdirildi.

Ne hasta, ne araştırmacı ne de araştırma uzmanları hangi test bileşeninin hastaya verildiğini bilmiyorlardı. Ara analiz bir ön rapor yazmak için yapıldı ve bu nedenle ön körleşmeden çıkma gerçekleştirilen araştırmayla ilişkisiz olan bir kişi tarafından yapıldı. Analiz, istatistik ve rapor yazımıyla ilişkili olan personel kör olarak kalmaya devam etti.

#### Öncül ve eşlik eden tedavi

Rastgeleleştirmenin dört haftası içinde ve araştırma sırasında narkotikler, oral NSAID'ler, topik NSAID'ler gibi ilaçların kullanılmasına izin verilmedi.

#### Tedaviye uygunluk

Uygunluk 3, 4 ve 5. ziyaretlerde kapsüller sayılarak ve deneğin günlüğü incelenerek değerlendirildi.

### Etkinlik ve güvenlik değişkenleri

#### Değerlendirilen etkinlik ve güvenirlik ölçümleri

*Olumsuz olaylar*

Araştırma sırasında, denekler olumsuz etkileri kendi denek günlüklerine kaydettiler. Her ziyarette, deneklere sorun ya da zorluk yaşayıp, yaşamadıkları soruldu. Bütün olumsuz olaylar belgelendiler ve araştırma kayıtlarında kaydedildiler ve açıklama, süre, yoğunluk, sıklık ve sonuca göre sınıflandırıldılar. Araştırmacı olumsuz olayları değerlendirdi ve nedenselliğe karar verildi. Sınıflandırma ABD Yiyecek ve İlaç İdaresinin Olumsuz Reaksiyon Koşulları Kodlama Sembolü Eşanlamlılar Sözlüğüne (COSTART) göre yapıldı.

*Kan testleri*

Kan numuneleri eleme (1. Ziyaret) sırasında ve araştırmanın sonunda (5. Ziyaret) bütün deneklerden alındı. Kan numuneleri (yaklaşık 15 ml) eğer denekler 7 günden daha uzun süre 2 g/günden daha fazla asetaminofen alıyorlarsa ALT, AST, bilirubin ve albüminin belirlenmesi için 30. gün ve 60. günde (3 ve 4. Ziyaretler) deneklerden alındı. Bütün kan numuneleri MDS Laboratory Services (Londra, Ontario, Kanada) tarafından analiz edildi.

### Ölçümlerin uygunluğu

Bu araştırmada kullanılan etkinlik ve güvenilirlik değerlendirmeleri OA için standarttılar ve yaygın bir şekilde kullanılmakta ve güvenilir, kesin ve ilişkili bulunmaktadırlar. WOMAC puanları Bellamy et al (17) tarafından açıklandığı şekilde eleme sırasında ve referans noktasının yanı sıra 30, 60 ve 90. günlerde belirlendiler. Lequesne işlevsel indeksi, VAS ağrı puanı, diz esnetme, 50 m. yürüme süresi, 10 basamak tırmanma süresi, doktorun ve hastanın genel değerlendirmesi dahil diğer hedefler de 0, 30, 60 ve 90. günlerde belirlendiler. Lequesne işlevsel indeksi Lequesne et al. (18) tarafından açıklanmıştır.

### İstatistiksel yöntemler

Grup başına 25 deneklik bir örneklem büyüklüğü Braham et al. (1) tarafından kullanılan denek sayısına dayanmaktadır. UC-II'yi G+C grubuyla karşılaştırmak için, bir doğrusal karşıtlık sapma analizine dahil edildi. 30 günün ardından kaybolan veriler için son gözlemi ileri taşıma yöntemi kullanılarak yaklaşık değer alındı. Ayrıca, UC-II ve G+C grupları arasındaki karşılaştırmalar başlangıç ziyareti ortak değişken olarak kullanılarak sapma analizi kullanılarak her ziyarette yapıldılar. İstatistiksel analizi gerçekleştirmek için SAS 9.1 versiyonu kullanıldı. 0,05'den küçük olasılık değerleri gruplar arası karşılaştırmalar için istatistiksel olarak önemli kabul edildiler.

## Sonuçlar

### Başlangıç istatistikleri ve deney deneklerinin uygunluğu

Hastaların demografik ve başlangıç özellikleri 3. Tabloda özetlenmiştir. Genel olarak, yaş, cinsiyet, kilo, boy, kan basıncı, kalp atışı ve hedef dize göre hasta profilleri her iki tedavi grubu arasında benzerdi. 4. Tablo deney hastalarının tedaviye uymalarını göstermektedir. Önemli karşılıklı etkileşim koşulu ya da uygunluk için grup arası farklılık yoktu. Her ziyarette uygunluk kontrol edildiğinde, iki tedavi grubu arasında genel grup arası farklılık yoktu.

**3. Tablo**. Deney deneklerinin demografik ve başlangıç özellikleri

| | UC-II (N=26) | G + C (N=26) |
|---|---|---|
| Yaş (yıl) | 58.9 ± 9.79 | 58.7 ± 10.3 |
| Cinsiyet: erkek/kadın (%) | 13/26 (50%) | 17/26 (65%) |
| Boy (cm) | 167.7 ± 9.90 | 167.0 ± 8.73 |
| Kilo (kg) | 84.3 ± 17.4 | 86.6 ± 21.0 |
| Sistolik kan basıncı (mm) | 128.2 ± 9.36 | 126.3 ± 12.5 |

| | | |
|---|---|---|
| Diyastolik kan basıncı (mm) | 81.9 ± 7.43 | 79.7 ± 8.60 |
| Kalp atışı (bpm) | 68.2 ± 7.72 | 67.4 ± 8.47 |
| Hedef diz | | |
| Sol; n (%) | 16 (61.5%) | 13 (50%) |
| Sağ; n (%) | 10 (38.5%) | 13 (50%) |

Uygun olan yerlerde, değerler ortalama ± Standart sapma olarak ifade edildi.



**4. Tablo**. Belirtilen ziyaretler sırasında değerlendirildiği şekilde tedavi uygunluğu

| Ziyaret | Tedavi grubu | |
|---|---|---|
| | UC-II | G + C |
| AM Kapsül uygunluğu | | |
| Ziyaret 3 | [25] 90.5 ± 19.2 | [25] 93.6 ± 11.5 |
| Ziyaret 4 | [24] 93.2 ± 9.66 | [26] 94.5 ± 11.8 |
| Ziyaret 5 | [23] 98.5 ± 5.15 | [26] 93.3 ± 11.0 |
| PM Kapsül uygunluğu | | |
| Ziyaret 3 | [25] 88.1 ± 18.7 | [25] 92.5 ± 12.5 |
| Ziyaret 4 | [24] 92.8 ± 8.97 | [26] 91.6 ± 12.3 |
| Ziyaret 5 | [22] 95.3 ± 9.92 | [26] 89.7 ± 12.6 |

Uygunluk için önemli karşılıklı etkileşim koşulu ve grup arası farklılık yoktu. Her ziyarette uygunluk karşılaştırıldığınd a, beş uygulama grubu arasında genel grup arası farklılık yoktu. Değerler (n) ortalama ± standart sapma olarak ifade edildiler.

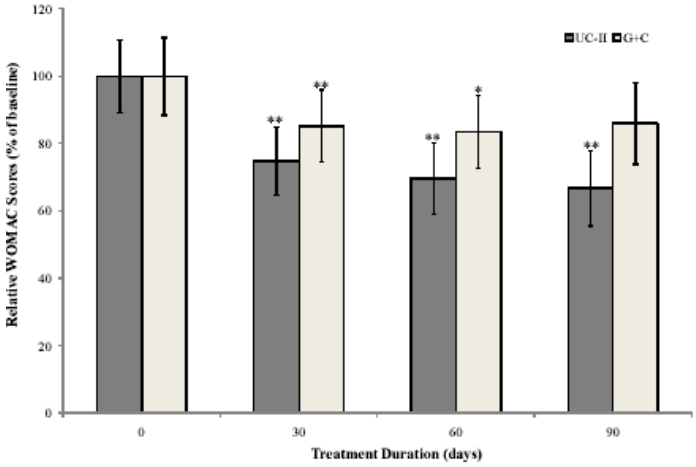
## WOMAC Puanı

Ziyaret ve uygulama arasındaki etkileşim G+C uygulanan grupla karşılaştırıldığında, "düz yüzeyde yürürken ağrı" (p=0,034), "düz yüzeyde yürürken zorluk" (p=0,038) ve "ağır ev içi görevleri yerine getirmek" (p=0,031) için UC-II uygulanan grupta önemliydi. UC-II uygulamasının G+C uygulamasıyla karşılaştırıldığında "merdiven çıkmak" (p=0,013) için önemli bir etkiye sahip olduğuna dair delil vardı. Ek olarak, gruplar her ziyarette karşılaştırıldıkları zaman, "30. günde ve 60. günde merdiven çıkmak" (sırasıyla p=0,019 ve 0,040 ), 60. günde "akşam yataktayken" (p=0,015) ve 90 günde düz yüzeyde yürürken zorluk (p=0.035) için UC-II'nin G+C'den önemli derecede daha iyiydi. Diğer bütün bağımsız WOMAC bileşenleri ya da özet puanları için daha başka istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu. UC-II uygulaması daha etkiliydi ve 90 günden sonra (G+C) uygulanan grubun %14'üyle karşılaştırıldığında WOMAC puanlarını %33 azalttı. Grup içi analiz 90 gün boyunca UC-II ile uygulamanın ölçülen bütün tedavi zamanı noktalarında WOMAC puanlarını önemli ölçüde geliştirdiğini göstermiştir. Bunun tersine, G+C alan denekler tedavinin 90. gününde WOMAC puanlarında herhangi bir istatistiksel olarak önemli değişiklik göstermediler.

## VAS Puanı

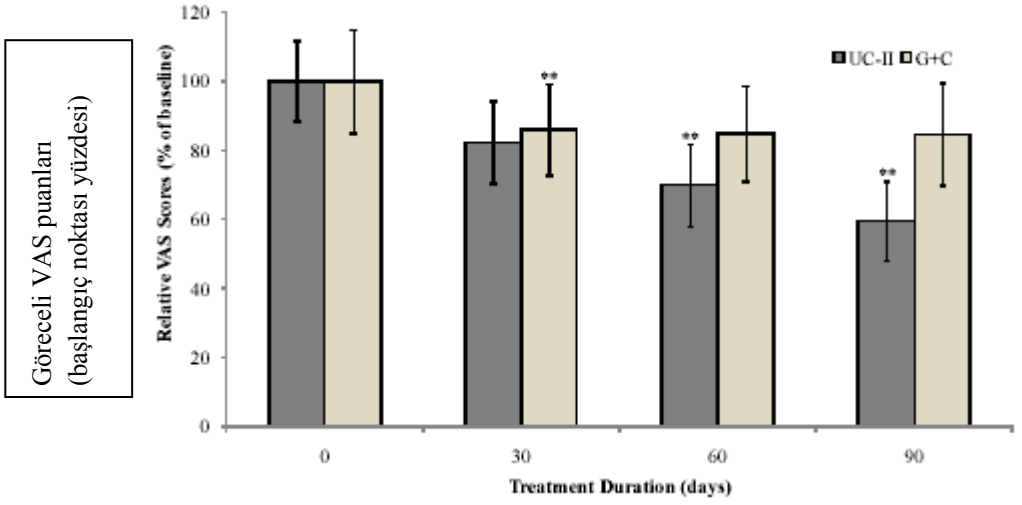
Ziyaret ve uygulama arasındaki etkileşim bütün VAS bileşenleri ve özet puanları için önemli değildi. Ancak UC-II uygulamasının "merdivenleri yukarı çıkarken ve inerken ağrı", "gece ağrısı" ve dinlenirken ağrı" (sırasıyla p=0.035, 0.030 ve 0.024) için önemli bir etki olduğuna dair delil vardı. Her ziyarette gruplar karşılaştırıldığında, 60 günde "gece ağrısı" (p=0.040) ve "dinlenirken ağrı" (p=0.020) ve 90 gündeki "merdiven çıkarken ve inerken ağrı" (p=0.014) ve "dinlenirken ağrı" (p=0.034) için UC-II G+C'den önemli ölçüde daha iyiydi. VAS bileşenlerinin ve özet puanlarının hiçbirisi için grup arası farklılık yoktu. Her iki uygulama da VAS puanını düşürdüğü halde, G+C uygulanan gruplardaki %15 azalmayla kıyaslandığında UC-II'nin 90 günlük uygulamadan sonraki %40'lık bir azalmayla daha etkili olduğu bulunmuştur.

Grup içi analiz UC-II alan deneklerin başlangıç noktasıyla karşılaştırıldığında 60. gün ve 90. gündeki toplam VAS puanlarında önemli bir azalma gösterdi. Ancak, G+C alan denekler 30. günde toplam VAS puanlarında önemli bir azalma gösterdi ancak başlangıç noktasıyla karşılaştırıldığında ne 60. günde ne de 90. günde önemli bir farklılık gözlenmedi. (3. Şekil)




**2. Şekil**. 90. günde başlangıç noktasıyla karşılaşıldığında WOMAC puanlarındaki değişiklikler. Belirtilen zaman noktalarında, başlangıç noktasıyla karşılaştırıldığında her tedavi grubunun WOMAC puanları. Her çubuk ortalama± SEM'i göstermektedir. *p<0.05, **p<0.005 başlangıç noktasından önemli farklılığı göstermektedir.

Göreceli WOMAC puanları (başlangıç noktası yüzdesi)
Uygulama süresi (gün)




**3. Şekil**. 90. günde başlangıç noktasıyla karşılaşıldığında VAS puanlarındaki değişiklikler. Belirtilen zaman noktalarında, başlangıç noktasıyla karşılaştırıldığında her tedavi grubunun VAS puanları. Her çubuk ortalama± SEM'i göstermektedir. **p<0.05 başlangıç noktasından önemli farklılığı göstermektedir.

### Lequesne puanı

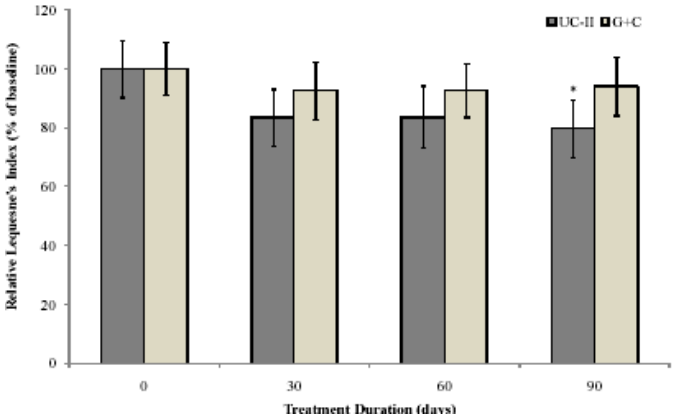
Lequesne işlevsel indeksi günlük aktiviteler sırasındaki ağrı üzerinde farklı uygulamaların etkilerini belirlemek için kullanıldı. Ziyaret ve tedavi arasındaki etkileşim bütün Lequesne bileşenleri ve özet puanları için önemli değildi. Ayrıca, Lequesne bileşenleri ya da özet puanlarının hiçbirisi için grup arası farklılık yoktu. Ancak, ziyaretin G+C uygulanan grupla karşılaştırıldığında "otururken ayağa kalkarken ağrı" ve "yürünen maksimum mesafe" (sırasıyla p=0.036 ve 0.002) için UC-II uygulanan grupta önemli bir etkiye sahip olduğuna dair delil vardır. UC-II etkinliğine doğru güçlü bir eğilim vardı. G+CA uygulamasındaki %5,9'la kıyaslandığında, UC-II uygulaması etkin bir şekilde Lepuesne işlevsel indeks puanını %20,1 düşürdü.

Grup içi analiz UC-II alan deneklerin 90. günde başlangıç noktasına göre toplam Lequesne şiddet puanı indeksinde önemli bir azalma gösterirken, incelenen hiçbir tedavi zaman noktasında G+C alan denekler için başlangıç noktasından önemli bir farklılık olmadığını düşündürmektedir (4. Şekil).

### Olumsuz etkiler

90 günlük deney süresi boyunca gerçekleşen olumsuz etkiler 5. Tabloda özetlenmiştirler. Genel olarak, G+C uygulaması alan deneklerde 58 olumsuz olay not edilirken, UC-II grubunda sadece 35 olumsuz olay gözlendi. Şiddet terimleriyle, UC-II alan deneklerdeki %43 ila %38 ile kıyaslandığında, G+C alan denekler tarafından %60 yumuşak ve %38 orta olumsuz olay deneyimlendi. Test ürünüyle ilişkili olarak, UC-II alan deneklerdeki %11.4'le kıyaslandığında G+C alan deneklerde daha fazla bir sayı (%23) muhtemelen ürünle ilişkili olan olumsuz olay gösterdi. UC-II'de, ürünle ilişkili olası olumsuz olaylar kabızlık ve baş ağrısıydı (aralıklı olarak). G+C'de, ürünle ilişkili olan olası olayla şişkinlik, mide ağrısı, kaşıntı, ödem (gözlerin ve yaraların çevresinde ödem), yüz ve göğüste birikme ve baş ağrısıydı. Ancak, iki tedavi grubu arasında olumsuz etkilerin gerçekleşmesinde önemli bir farklılık yoktu.

**3. Şekil**. 90. günde başlangıç noktasıyla karşılaşıldığında Lesquesne işlevsel indeksindeki değişiklikler. Belirtilen zaman noktalarında, başlangıç noktasıyla karşılaştırıldığında her tedavi grubunun Lesquesne işlevsel indeksi. Her çubuk ortalama± SEM'i göstermektedir. **p<0.05 başlangıç noktasından önemli farklılığı göstermektedir.



### Kurtarma ilaçları

Değerlendirilen her zaman noktasında UC-II ile karşılaştırıldığında G+C alındığında deneklerin daha büyük bir yüzdesi kurtarma ilacı kullandı. Başlangıç noktasından 30. güne kadar UC-II alan toplam 8 denek (%33,3) kurtarma ilacı kullanırken, G+C kullanan deneklerin 23'ü (%85,5) kullanmıştır. 30. günden 60. güne kadar, G+C kullanan 21 denekle (%80,8) karşılaştırıldığında, UC-II alan 13 denek (%52,4) kurtarma ilacı kullandı. 60. günden 90. güne kadar, G+C kullanan 19 denekle (%79,2) karşılaştırıldığında, UC-II alan on dört denek (%63,6) kurtarma ilacı kullandı.

**5. Tablo**. Bütün deneklerdeki olumsuz olayların analiz özeti

| | Uygulama Grubu | |
|---|---|---|
| | **UC-II (n=26)** | **G + C (n=26)** |
| **Yoğunluk (n)** | | |
| Hafif | 15 | 35 |
| Orta | 19 | 22 |
| Şiddetli | 1 | 1 |
| **Test maddesiyle ilişki (n)** | | |
| İlişkili değil | 17 | 20 |
| Olası değil | 14 | 30 |
| Olası | 4 | 8 |
| Mümkün | 0 | 0 |
| Çok mümkün | 0 | 0 |
| **Beden sistemi (n)** | | |
| Ağrı | 10 | 17 |
| Sindirim sistemi | 5 | 15 |
| İskelet kası/Yumuşak doku | 7 | 5 |
| Nöroloji | 0 | 2 |
| Akciğer / Üst solunum | 2 | 1 |
| Hemoraji/Kanama | 2 | 1 |
| Kan/Kemik iliği | 2 | 1 |
| Dermatoloji/Cilt | 2 | 3 |
| Alerji / İmmünoloji | 0 | 1 |
| Enfeksiyon | 1 | 3 |
| Lenfatik | 0 | 1 |
| Hepatobilyer / Pankreas | 0 | 0 |
| Renal / Genitoüriner | 0 | 0 |
| Yapısal semptomlar | 2 | 3 |
| Sendromlar | 1 | 1 |
| İşitsel/Kulak | 0 | 1 |
| Gözler / Görsel | 0 | 1 |
| Metabolik / Laboratuvar | 1 | 2 |
| **Araştırma sırasında yaşanan olumsuz olayların toplam sayısı (n)** | 35 | 58 |
| **Olumsuz olayları yaşayan deneklerin toplam sayısı: n (%)** | 16/26 (61.5%) | 20/26 (76.9%) |

## Tartışma

OA artritin en yaygın biçimidir ve önemli yetersizlikle ve genellikle yaşam kalitesinde önemli bir düşmeyle ilişkilendirilir. Klinik ve radyografik araştırmalar OA'nın yaygınlığının 30 yaşından büyük kişilerde yaşla birlikte %1, 40 yaşından büyük kişiler için %10 ila 60 yaşından büyük kişilerde %50'den fazla arttığını bulmuştur (19). OA için tedavi edici tedaviler henüz bulunmamakla birlikte, ağrının ve sertliğin rahatlatılmasına yardımcı olmak ve işlevsel durumu korumak ya/ya da geliştirmeye yardımcı olmak için kişiselleştirilmiş tedavi programları vardır.

Son birkaç yılda, kondroitin, glükosamin, avokado/soya sabunlaşmayanlar ve diacerein içeren değişik besin takviyeleri osteoartrit için yeni tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmışlardır (20). Bu araştırmada UC-II'nin etkinliği orta ila şiddetli OA'sı olan hastalarda incelenmiştir. Bu araştırmanın amacı G+C ile kıyaslandığında, dizdeki OA'nın hastalığa özel ölçümleri ve kan ölçümleri üzerinde UC-II'nin etkisini belirlemekti. UC-II'nin dizdeki OA'nın semptomlarını G+C'den daha fazla azaltacağı hipotezi yapılmıştı.

Glükosaminin (glükosamin sülfat, GS ya da glükosamin HCl, GH) etkilerini plaseboyla karşılaştıran 20 rastgeleleştirilmiş kontrol araştırmasının (2570 hasta) bir meta analizi yapıldı. Bunlardan sadece sekiz araştırma 4

ya da daha yüksek kalite puanının alınması ve yeterli dağıtım gizleme için gereken kontrollü koşulları karşılamıştır JADAD ölçeğiyle derecelendirilmiştir). Bu araştırmalar glükosaminin (GS ya da GH) ağrı ve WOMAC işlevi için yararlarını göstermekte başarısız olmuştur. Meta analize bütün 20 araştırma dahil edildiğinde, glükosamin ağrıda ve işlevsellikte iyileşmeyle tercih etmiştir ancak sonuçlar düzgün olarak pozitif değildirler ve WOMAC, ağrı, günlük işlev ve sertlik parametreleri istatistiksel önem göstermemişlerdir. Glükosaminin ve kondroitinin birleşimleri "GAIT" araştırmasında incelenmiştir. Bu araştırmacılar glükosamin HCl ve kondroitin sülfatın tek başlarına ya da birlikte dizlerinde OA olan hastalarda ağrıyı önemli miktarda düşürmediğini raporlamıştır. Ancak, orta ile yoğun diz ağrısı olan bir hasta alt-grubunda bileşiklerin birleşiminin etkin olduğu bulunmuştur. Bu araştırmanın sınırları plaseboya yüksek tepki oranını (%60.1) ve katılımcıların %78'inin hafif ağrı alt-grubunda olması gerçeğidir (21).

Daha önceki araştırmalar UC-II'nin RA'nın tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (8-11) ve öncül insan (12) ve hayvan (13-15) deneyleri OA'nın tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir. 90 gün boyunca günde 4 mg ya da 40 mg UC-II verilen obez-artritli köpeklerde, genel ağrı, uzuv hareketi sırasında ağrı ve fiziksel efordan sonraki topallamada önemli azalma not edilmiştir (15). 40 mg dozda daha büyük iyileşme gözlenmiştir. Olumsuz etki ya da serum kimyasında (kreatinin, kan üre nitrojen, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz) not edilmemiştir. 30 günlük bir dönem boyunca UC-II'nin verilmesinin bırakılmasının ardından, bütün köpekler genel ağrının, egzersizle ilişkili topallamanın ve uzuvlerin hareketi üzerine ağrının geri dönmesini yaşamışlardır.

Yakın dönemli bir araştırmada UC-II'nın etkinliği artirtli atlarda incelenmiştir (22). Bu araştırmada, at gruplarına plasebo, 320, 480 ya da 640 mg UC-II ya da glükosamin (5,4 g) ve kondroitinin (1,8 g) bir birleşimi oral yoldan 150 gün boyunca verildi. Plasebo verilen atlar artrit durumunda herhangi bir iyileşme göstermezlerken, 320, 480 ya da 640 mg UC-II alanlar artrit ağrısında önemli bir azalma göstermişlerdir. G+C uygulanan grup başlangıç değerlerine göre önemli ağrı azalmaları gösterdikleri halde, etkililik UC-II tedavisiyle gözlenenle karşılaştırıldığında daha azdı. Gerçekte 480 ya da 640 mg/gün oranlı UC-II'nın atlardaki artrit ağrısının tedavisinde G+C'den daha etkin olduğu bulunmuştur. Klinik koşullar (beden ağırlığı, beden sıcaklığı, solunum oranı ve kalp atım oranı) ve karaciğer (bilirubin, GGT ve ALP) ve böbrek (BUN ve kreatinin) fonksiyonlarının UC-II uygulamasından etkilenmemeleri, UC-II'nin iyi tolere edildiğini ve herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığını düşündürmektedir (22).

Ardı ardına 42 gün boyunca yatmadan önce boş mideye 40 mg UC-II'lik tek bir oral günlük doz alınan, OA'sı olan denekler üzerine yapılan bir öncül deneyde, araştırmadaki deneklerin beşte dördünde %26 ağrı azalması not edilmiştir. uygulamayla ilişkili hiçbir yan etki yoktu (12). İnsanlarda, köpeklerde ya da atlarda UC-II ile tetiklenen farmakolojik anti-artrit etkilere dahil olan kesin biyokimyasal mekanizma açık bir şekilde belirlenmemiştir. Tür II kolajen kıkırdakta bulunan kolajenin temel formudur. Tür II kolajen özütü insan kıkırdağınnın iskeletinde bulunan amino asitleri içermektedir. Ek olarak, bu amino asitler beden boyunca bağlayıcı dokuların sentezlenmesi ve tedavisi için gereklidirler. Raporlara göre bedenin içindeki kolajenin bozulmasının azalmasına yardım eden bu ürünler yangıya karşı aktivite sağlayabilirler ve eklem esnekliğini artırabilirler (8-12).

Bu araştırma her iki uygulamanın da fiziksel işlevdeki zorluğu ölçen WOMAC puanlarını, dizdeki sertliği ve ağrıyı azalttığını göstermiştir. Ancak, 90 günlük uygulamadan sonra G+C uygulanan gruplardaki %14'le kıyaslandığında, UC-II ile yapılan uygulamanın WOMAC puanlarını %33 azaltarak daha etkili olduğu bulunmuştur. Benzer sonuçlar VAS puanları için de bulunmuştur. Ancak, 90 günlük uygulamadan sonra G+C uygulanan gruplardaki %15,4'le kıyaslandığında, UC-II ile yapılan uygulamanın %40 azalmayla daha etkili olduğu bulunmuştur. Lequesne işlevsel indeksi günlük aktiviteler sırasında farklı uygulamaların etkisini belirlemek için kullanılmıştır. G+C uygulanan gruplardaki %5,9 ile karşılaştırıldığında, UC-II ile yapılan uygulama Lequesne işlevsel indeksini %20,1 düşürmüştür. Sonuç olarak UC-II takviyesi günlük aktivitelerdeki bir gelişmeyi göstererek, UC-II alan hastalarda genel yaşam kalitesinde bir gelişmeyi önermektedir.

## Teşekkürler

Bu araştırma InterHealth Araştırma Merkezi, CA tarafından desteklenmiştir.

## Çıkar çatışması

Araştırmacılar çıkar çatışmasının bulunmadığını beyan ederler.

**Referanslar**


1. Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. Br J Sports Med 2003; 37:4549.
2. Cote LG. Management of osteoarthritis. J Am Acad Nurse Pract 2001; 13:495-501.
3. [Internet] Arthritis Foundation. http://www.arthritis.org/conditions/DiseaseCenter/default.asp
4. ANON. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arth Rheum 2000; 43:1905-1915.
5. Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. Postgrad Med J 2003; 79:377-383.
6. Brown LP. Pet Nutraceuticals; Inter-Cal Nutraceuticals. US: Arthritis Foundation. 2005.
7. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. Drugs Aging 2007; 24:573-580.
8. Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, Fletcher MJ, Chasan-Taber S, Finger E, Morales A, Le CH, Trentham DE. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 1998; 41(2):290-7.
9. Barnett ML, Combitchi D, Trentham DE. A pilot trial of oral type II collagen in the treatment of juvenile rheumatoid arthri- tis. Arthritis Rheum 1996; 39(4):623-8.
10. Trentham DE. Evidence that type II collagen feeding can induce a durable therapeutic response in some patients with rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 1996; 778:306-14.
11. Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, Combitchi D, Lorenzo C, Sewell KL, Hafler DA, Weiner HL. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. Sci- ence 1993; 261(5129):1727-30.
12. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, Kothari SC, Downs BW, Fafard RD, Preuss HG. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. Int J Clin Pharmacol Res 2002; 22(3-4):101-10.
13. Deparle LA, Gupta RC, Canerdy TD, Goad JT, D'Altilio M, Bagchi M, Bagchi D. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. J Vet Pharmacol Ther 2005; 28(4):385-90.
14. D'Altilio M, Peal A, Alvey M, Simms C, Curtsinger A, Gupta RC, Canerdy TD, Goad J, Bagchi M, Bagchi D. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. Tox Mech Methods 2007; 17:189-196.
15. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. Immunol Rev 2005; 206:232-59.
16. COSTART: Coding symbol thesaurus for adverse reaction terms. 3. baskı. Rockville, MD: Center for Drugs and Biologics, Division of Drug and Biological Products Experience, 1989.
17. Bellamy N, Watson Buchanan W, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. 1988. Validation study for WOMAC: health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with os- teoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 1988; 15:1833-1840.
18. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P: Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee validation-value in comparison with other assessment tests. Scand J Rheumatol 1987; 65:85-9.
19. Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: Results from the Framingham Osteoarthritis Study. Semin Arthritis Rheum 1990; 20:42-50.
20. Van Sasse JL, van Romunde LK, Cats A, Vanderbroucke JP. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis 1989; 48(4):271-80.
21. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two on Combination for Painful Knee Os- teoarthritis. N Engl J Med 2006; 354(8): 795-808.
22. Gupta RC, Bagchi D, Skaggs P, Burke R, Wegford K, Goad JT, Canerdy TD, Barnett D and Bagchi M. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. J Vet Pharmacol Ther 2008; baskıda.

Osteoartrit (OA) tüm yaygınlığına ve yüksek orandaki sakat bırakabilme etkisine rağmen son yıllarda üzerinde durulmaya ve anlaşılmaya başlanmış bir hastalıktır. İlerleyen yaşla beraber klinik semptom sıklığının artması nedeniyle kader olarak görülmekten nihayet çıkmıştır. Bu açıdan bakılınca OA ile görüşler, tanımdan tedaviye her yönüyle baştan sona ele alınmaya başlamıştır. Bu bakımdan söylenecek çok sayıda yenilik vardır. Ancak gerçekte yenilikler eski bilgileri tamamlamaktadır. Bu açıdan temel eski bilgilere de değinen konferans metni çok az değiştirilerek soru-cevap tarzında düzenlenmiştir.

**OA nedir?**

* Osteoartit eklemde ve çevresinde dejeneratij ve enflamatuar patolojik değişiklerle karakterize, multifaktoriyel etiolojili bir hastalıktır.

**OA'de Başlıca Patolojiler**

* Başlıca patoloji artiküler kartilajda progressif kayıptır buna sinovyal sıvıdaki hyalürinik asitin -hyaluronan'ın- depolimerize olması, subkondral skleroz, eklem kenarlarında osteofit proliferesyonu ve değişik oranlarda sinovit eşlike der. Yaygın patolojik değişiklikler eklem konnektif dokularında, özellikle kartilaj, subkondral kemik, sinovyum ve kapsül ile sinovyal sıvıda saptanır.

**Etiyolojiye Dair Bilgilerimiz**

* Osteoartrit etiolojisine yönelik çok yönlü genetik, klinik ve fizyopatolojik araştırmalar devam etmektedir. Halen kabul edilen genel görüşe göre etiyoloji multifaktoriyeldir.

* Çok sayıda lokal, sistemik veya genetik faktörler biyokimyasal ve/veya mekanik mekanizmalarla eklem komponentlerini etkileyerek osteoartrite zemin hazırlar. Neden kesin belirlenmeyince, etiyolojik faktörlerden ziyade risk faktörlerinden bahsetmek daha uygundur.

* Risk faktörleri kabaca gruplandırılabilir:
* A) Genetik faktörler:
* B) Metabolik faktörler:
* C) Travmatik faktörler:
* D) Çevresel ve yapısal faktörler

* Bu kişisel risk faktörleri osteoartritte iki ana mekanizma ile etki etmektedir. Bunlar; Hastalığa genel yatkınlığı arttırmak ve spesifik eklem bölgelerine anormal biyomekanik yüklenmeye yolaçmak şeklindedir.

**Sınıflamalara Dair**

Değişik sınıflamalar vardır. Burada her sınıflamanın detayına inilmeden birkaç örnek ile yetinilecektir.
Etiyolojiye yönelik
* Primer (İdiyopatik)
* Sekonder
a) Travmatik: Kırık, major travma, menissektomi sonrası.....
b) Enflamatuar: Septik artrit, romatoid artrit,.....
c) Biyomekanik: Slipped epifiz, Perthes, Akandroplazi, Genu vara, .....
d) Metabolik-Endokrin-Depo: Gut, Okronozis, Akromegali, Hemakromatözis, Hiperparatiroidi, Wilson, Psudogut, Hidroksiapatit, .....
e) Nöropatik: Diyabet, Sifilis, Lepra, .....
f) İatrojenik

**Tutulan eklem adı ve sayısına yönelik**

* Monoartrit (Koksartroz, gonartroz, rhizartroz....)
* Oligoartriküler (Birkaç büyük eklemde osteoartrit bulguları)
* Poliartiküler form (Genellikle primer osteoartrit)

Klinik gidişe göre:
* Selim tip (Asemptomatik veya minimal enflamasyonla birlikte yavaş ilerler)
* Enflamatuar/Eroziv tip (Akut fazreaktanları normal, enflamatuar eklem bulguları ile Romatoid Artrite benzer)
* Hipertrofik/Atrofik tip (Osteoartrit bulguları hipertrofi veya atrofiyle gider.)
* Destrüktif-Fulminan tip (Ciddi ve hızıl eklem destrüksiyonuna yolaçan osteoartrip tipi- Özellikle 75 yaş üzeri kadınlarda görülür- Nadirdir.)
* Kondrokalsinozisle birlikte olan tip (Özellikle büyük eklemlerde, Ancak kalsifikasyonun osteoartrit ya sekonder mi yoksa osteoartrit nedeni mi olduğu tartışmalıdır.)
* Hızlı progressif osteoartrit: (Çabuk ilerler ve deformite ile sonlanır.)

**Patogeneze Dair**

**Nereden Başlar?**
*Osteoartritin ilk aşaması eklem kartilaj matriksinin degradasyonu yani bozulmasıdır. Patolojinin eklem kıkırdağının iki en büyük makromoleküler yapıları olan aggrecan ve kollajenden başladığı tespit edilmiştir. Özellikle "aggrecan -core -protein" in G1 ve G2 zincirleri arasındaki Glu373-Ala 374 bağı sitokinlerin (örneğin IL-1 in) provoke ettiği bir "aggrecanase" tarafından çözülmektedir.

**Ne olur?**
* İlerleyen yaşla birlikte proteoglikan konsantrasyonu azalır, protein çekirdeğinin boyu kısalır ve başlangıçta matriksteki su oranı hafifçe azalır. Kondroitin sülfat oranı düşer buna karşın keratan sülfat içeriği artar. Bu oran giderek tüm glikozamin içeriğinin % 50 sini çerecek kadar yükselir. Hücrelerde DNA konsantrasyonu artmaya ve hücre dağılımında değişiklikler olmaya başlar.

**Nasıl Başlar?**
* Eklem kıkırdağındki perisellüler bölgedeki kollajen ağın bozulması ve kıkırdağın su çekerek şişmesi, direncini kaybetmesine yolaçar.
* Oldukça uzun süren ve "erken dönem, kompensatuar dönem, plato dönemi, preklinikdönem" gibi isimler verilen bu evrenin sonuna doğru kıkırdak kalınlığındaki artma yüksek fokal baskı altında kalan kıkırdak bölgelerinde nekroz ve hiperplaziye subkondral kemikte "artmış remodelıng"e yolaçar.

**Nasıl Başlar?**
* Nekroza giden bölgelerde yıkıma yanıt olarak kondrosit yapımı ve proteoglikan sentez hızı 5 misline kadar artar, oysa kıkırdak sağlamlığı için gerekli sağlam mikro çatı yapılanamaz, inmatur kartilajda (kondroitin-4 sülfat konsantrasyonu / keratan sülfat konsantrasyonu bozuk) tip II dışındaki kollajenler in miktarı azalır.

**Nasıl Başlar?**
* Giderek kıkırdak çatı direnci daha azalır, nekroz artar, basınç subkondral kemiğe uzanır, eburnasyon ve kıkırdak çatlaklardan giren rheolojik özellikleri azalmış eklem sıvısı kistik değişikliklere yolaçar. Kompensatuar mekanizmalarla marjinal osteofitler oluşur. Sitokin salgılanması sürer. Aggregan ve kıkırdak çatı yıkımı devam eder.

**Artiküler Yapı Elemanları**

Patogenezi anlamak eklem kıkırdağını tanımadan ve fonksiyonlarını anlamadan mümkün değildir. Bu nedenle mikroanatomik yapı ve bu yapıların fizyolojisini kısaca gözden geçireceğiz.

**A) "Hücresel Komponent"**
* "Kondrositler" eklem kartilajının % 1 ila % 10 arasındaki kısmını oluşturan, başlıca hücresel komponenttir. Tüm ekstasellüler yapıların (fibriler matriks ve sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF -alfa, Leukemia Inhibitory Factor (LIF), Oncostatin M; ayrıca serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve pek çok proteolitik enzimin) sentezi ve sürdürülmesinden sorumludur.
* Osteoartrite neden olduğu ileri sürülen ve kollajen ağın çözülmesine yolaçan enzimleri (MMP's) salgılayan da, fizyolojik fonksiyonların korunmasından sorumlu olan da kondrositlerdir. Günümüzde özellikle sorumlu tutulan

MMP ler kendi özel isimleri ile anılmaktadır.
* Kondrositler gelişme ve yaşlanma dönemlerinde farklı fonksiyonel programlarla donatılmışlardır. Bu maturasyon, travma ve enflamasyon sonrası kartilaj remodellingi gibi işlemler için kaçınılmazdır. Remodellingdeki disregülasyon ekstrasellüler matrikste (ECM) kalitatif ve kantitatif değişikliklere yolaçar. Kondrositdeki homeostaz iki grupta toplanabilir: Anabolik ve katabolik programlar.

**"Anabolik Program"**

* Anabolik yanıt yani kartilaj ECM (ekstrasellüler matriksi) formasyonu primer olarak özel growth faktörlerince örneğin Transforming Growth Factor Beta (TGF-B), Insulin Like Growth Factor 8FGF) ile sağlanır. IL-6 ve TGF-B kondrositlerden Tissue Inhibitör of Metalloproteinase (TIMP) salgılanmasını artırır. Başta TGF-Bolmakü zere her üç büyüme faktörü kondrosit proliferasyonunun stimüle eder, Tip II ve IX kollajen sentezi ile proteoglikan yapının artmasını sağlarlar.

* PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) ve TIMP ise kollojen stabilizasyonunda rol alır. Bunu yaparken intrasellüler sinyal verme kaskatlarını kullanır yani spesifik DNA bağlayan proteinlerini aktive eder, bunlar hücre siklüsü regülatuar proteinlerinin fosforilasyonunu modüle eder, çeşitli genlerin etkisi altındaki regülatuar proteinler direk ya da indirekt yollarda kondrosit replikasyonunu etkilerler.

**"Katabolik Program"**

* Katabolik program proinflamatuar stimuluslarca oluşturulur. bu programda proteazlar, matriks sentez inhibisyonu ve kondrosit proliferasyonunun ihibisyonu sözkonusudur. IL-1 kondrositlerdeki katabolik yanıtın prototipidir. IL-1; stromelizin, kollogenaz, doku plazminojen aktivatörleri gibi proteazların salgılanmasını stimüle ederken alfa 1 prokollajen mRNA salgılanmasını, kondrositlerden tip II kollajen ve proteoglikan salınımını inhibe eder.

* Katabolik programda IL-1 ayrıca kondrosit proliferasyonunu, hipertrofisini ve ossifiye kartilaj kalsifikasyonunu önler, yine COX 2 gen indüksiyonu ile prostoglandin sentezini provoke eder.

* Nitrik Oksit salgılanması da kondrosit yıkımında önemlidir. IL-1 ve TNF; inducible Nitric Oxide Synthase (İNOS) aktivitesini ve yapımını artırır. Bu aktivitede TGF-B, Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Insuline like Growth Faktor (ILF) rol oynamazlar. NO muhtemelen kondrosit fonksiyonları, intrave intersellüler ilişkilerin düzenlenmesinde etkili bir moleküldür. Ancak IL-1 tarafından provoke edilen intrave ekstasellüler NO, PGE2 sentezini arttırır ve kondrosit yıkımına yolaçar.
* TNFB'da IL-1 gibi davranır ancak etki mekanizması farklıdır.

**Interferon (IF) ve Diğerleri**

* İnterferon (IF) OA'de biyolojik olarak anlamlı oranlarda salınmaktaysa da inflamatuar artropatilerde denenmektedir. Olası etkileri kollajenaz salınımını inhibe etmesi ve matriks sentezini azaltmasıdır.
Ayrıca kondrositlerden salgılanan bazı kemotaksik sitokinlerin bilinen etkilerinin kıkırdak yapım ve yıkımı üzerindeki etkileri tartışılmaktadır.Bunlardan Chemoattractant protein (I 33), PDGF ve TGF-B monositler için kemotaktiktir, IL-834 önemli nötrofil kemotaksik faktorlerdir ve IL-1 tarafından yapımları provoke edilmektedir.

* Artiküler kartilajın remodellinginden sorumlu olan metalloproteinazlar doğrudan matriks degradasyonuna yolaçarken,Serinoproteazlar MMP lerin aktivasyonundan sorumludur. Urokinase type plasminogen activator (u-PA) ve tissue plasminogen activator (t-PA) serinoproteazların aktive olmalarında rol oynayan ve eklem enflamasyonunda değişik mediatörlerce sinovyositler ve kondrositlerce salgılanması provoke edilen hidrolitik enzimlerdir.

**Artiküler Kartilajın Yapısı**
**B) "Matriks"**

* "Fibriller matrix" Hücreler arası mesafeyi dolduran kollajen, proteoglikan ve hyaluronan'dan oluşur. Osteoartritte hasar gören ilk bölgeler fibriler matriksi oluşturan yapılardır ve kollogenazların etkisinin kıkırdağın yüzeyel kısmından başladgı ve derin kıkırdak dokularına ilerlediğini göstermiştir.

* Kollajen tipi II ve kollojen tip XI ağ yapar, tip IX kollajen bu ağ ıbirbirine bağlayarak stabilitesini arttırır. Proteoglikanlar bu kollojen ağın içini doldururlar, oluşturdukları aggregan monomerleri bağlayıcı proteinlerle sağlamlaştırılır.
Bazı prekoks osteoartrit tiplerinde tip II ve benzeri kollojen gen defekti sorumlu tutulmuştur.

* Kuru kıkırdağın % 60'ı tip II kollojendir. Tıp II kollajenin önemi bu kollajenin yapımından sorumlu "COL-2A1" gen defekti varlığında ortaya çıkan "in utero lethal achondrogenesis" ya da daha hafif formları spondiloepitelial displazi, erken ağır sistemik OA, spondilartropatiler incelenince anlaşılmıştır. Bu gen defektinin hafif formlarında anormal kollajen çatıya gerekli desteği sağlayamamaktadır.

* Tip IX kollajenin yapımından sorumlu 3 gen (1(IX), (2(IX), (3(IX) tespit edilmiş ancak bu gen patolojisine uyan hastalık tespit edilmemiştir.

* Tip XI kollajen miktarı Tip II erişkin kıkırdağının % 3 ünü teşkil eder. (1(XI) ve (2(XI) genleri tarafından yapılır. Bu genler Tip V geninin yapımından sorumlu genlere yakındır ancak bunun önemi henüz bilinmemektedir.

**Artiküler Kartilajın Yapısı**
**C) "Hyaluronan"**

* Hyaluronan sinovyal sıvıyı oluşturan ana maddedir. Değişik konsantrasyonlarda bile mevcut ağ apısını ve viskositesini büyük ölçüde korur. Eklem boşluğunun doldurulması, eklem ve çevresinde hidrostatik ve osmotik basınçlar arası dengeyi koruması, lubrikasyonu, sıvı homeostazisi, diğer komşu makromoleküller ile ağ interaksiyonları kurması, makromoleküler filtrasyon yapabilmesi gibi üstün rheolojik özellikler gösterir. Eklem hastalıklarının tümünde eklem sıvısının viskositesi düşük bulunmuştur.

* Hyaluronan ile ilgili bir dizi spesifik etkileşime girerek hücresel aktivitelerin düzenlenmesinden sorumlu proteinler tespit edilmiş ve bunlara Hyaladherin'ler adı verilmiştir.. (TNF Stimulated Gen-6, inter-alfa-trypsin inhibitör vs...)
* Hyaluronanın etkilerine yönelik diğer hipotezler arasında kıkırdak yüzeyini koruma, serbest radikalleri ve debrisleri yoketmesi sayılabilir. İnsan ve ayvanlarda yapılan in vivo çalışmalarda hyaluronanın analjezik etkisi gösterilmiştir.
* Hyaluronan networkünün bozulması osteoartritin patogenezindeki en önemli hususlardan biridir.

**Artiküler Kartilajın Yapısı**
**"Non-kollajen Proteinler"**
* "Non-kollojen proteinler" eklem kartilajının yapısında tespit edilen ve görevleri tam olarak anlaşılmamış bazı non kollojen proteinler mevcuttur. Kartilajının ekstrasellüler matriksinin sağlamlaştırılmasında rolleri olduğu düşünülen bu decorin, biglycan, fibromodulin gibi küçük proteoglikanlar ile kartilaj matriks protein kartalij oligometrik matriks ve fibronektin gibi daha proteinler de kondro dengeli olarak sentez dengesi osteoartritte non kollojen proteinler lehine artış gösterir).

**Patogeneze Dair**

Henüz gerçek suçlu tam olarak anlaşılamamıştır.

**Suçlu Kim?**
* Kondrositlerden proteaz salgılanması sitokinler tarafından tetiklenir. Primer OA da belirli bir yaştan itibaren aktive olmaya programlanmış OA geni (human IL-1 geni) tarafından kondrositler (bir ölçüde de sinovyal fibroblastlar tarafından) sitokin salgılamaya başlamaktadır. (IL-1, TNF-1 B, IL-6, MMP'ler)

**Suçlu Kim?**
*İnterlökinlerce tetiklenen ve metalloproteinazlar adı verilen stromelysinler, kollajenazlar, gelatinazlar aggregenazlar ve matrilysin gibi proteinazların osteoartrit varlığında kondrositlerden aktif olarak salgılandığı gösterilmiştir.
* OA hücreleri ortamdaki regülatörlerden en önemlilerinden biri olan glukokortikoidlere iyi yanıt vermemektedir zira metalloproteazlar OA hücrelerindeki glukokortikoid reseptörlerini (GR) etkilemekte, bağlamaktadırlar.

**Suçlu Kim?**
* Osteoartritik olayların patogenezindeki ana mekanizma proteolitik enzimlerin biyolojik aktivitelerinin artmasıdır. Artan enzimatik aktivite, gerek kıkırdak yapısını, gerekse kondrositleri ancak öncelikle hyalürinanı tahrip

etmektedir.
* Osteoartritte kartilaj matriksinden olan kaybın, hyalürinanın aggregasyon ile ilişkili core-proteinin interglobulinar (g1-G2) zincirinin proteolitik enzimlerde Stromelysin çözülmesi ile başladğı oldukça büyük bir ihtimaldir.

Stressler sonucu artması; kondrositleri uyararak proteoglikan sentezinin artmasına neden olur.
* Kartilaj kalınlaşır, kartilaja binen fokal stress artar bu bölgelerde kondositlerde hiperplazi ve nekroz, subkondral yapılarda hızlanan yıkım ve yapımla beraber remodelling olur.

**Suçlu Kim?**
* Giderek kondrositler anabolik kapasitelerini kaybederler bu matriks komponentlerinin katabolizmasının cevapsız kalmasına neden olur.
Uygun aggrecan yapamayan kondrositler decorin ve fibromodulin (DS-PGS) gibi daha küçük proteoglikan içeren dermatan sulfat yapımına yönelirler. Bozulmuş üretim eklem kartilajı yapısının direncinin daha azalmasına, kondrositlerin beslenme ve kartilaj kayganlığının azalmasına yolaçar.

**Suçlu Kim?**
* Sitokinlerin özellikle IL-1 (İnterleukin-1) ve TNF (Tümör Nekrozis Faktör)ün metalloproazlardan karşılıklı etkilendiği belirlenmiştir. IL-1'in bilinen etkilerinden birisi kondrositlerden metalloproteaz sentezini arttırmasıdır.

**Suçlu Kim?**
* Metalloproteaz aktivitesinin artması sonucu matriks degradasyonu tarzında kartilaj yıkımı gelişmekte, bu arada proteoglikan ve kollajen fibrillerin yıkım ürünleri sinovyal sıvıya salınmaktadır. İleri derece antijenik özelliği olan bu yıkım ürünlerinin sinovyal hücrelerce fagosite edilmesi ile sinovyal doku makrofajları aktive olur.

**Suçlu Kim?**
* Bu rekasiyon hücrelerden enflamatuar mediatörlerin salınımına ve Siklooksijenaz II (COX-2) aktivasyonuna yolaçar. Sinovyal sıvıda oluşan enflamatuar reaksiyon ise kartilaj yıkımını arttıran sitokinlerin salınımını arttırmakta, kondrositler üzerine direkt etki ile matriks sentezini inhibe etmekte hatta rezorpsiyonu arttırmaktadır.

**Suçlu Kim?**
* Romatoid sinovit çok daha ağır olmakla beraber, osteoartritdaki sinovyal reaksiyonun RA ya benzediği, enflamatuar infiltrattaki hücre yoğunluğunun RA da daha fazla olduğu ancak hücre çeşidi yönünden osteoartrit ile farklılık göstermediği belirlenmiştir.

## Kaynaklar


1. Altman RD: Effectzs of Pentosan Polysulphate and Growth Factors on Cartilage Integrity in Animal Models of Osteoarthritis. 8th APLAR Congress of Rheumatology. Arthropharm Symposium: 24 Nisan 1996, World, Cnogress Centre, Melbourne.
2. Brooks PM, March LM: New insights into osteoarthritis. Med. J. Aust. 1995; 163: 369-387.
3. Chard M: Understanding osteoarthritis. Documenta Ciba-Geigy 1995; 3: 11-13.
4. Dieppe P, Kirwan J: The localisation of osteoarthritis. Brit J Rheumatol 1994; 33: 201-204.
5. Felson DT: The epidemiology of osteoarthritis -results from the Framingham Osteoarthritis Study. Seminars Arthritis Rheum 1990: 20 suppl 1: 42-50.
6. Fosang AJ: Degradive enzymes in cartilage homeostazis. Abstract Book, APLAR Congress 21-26 April 1996, Melbourne.
7. Ghosh P: Hyaluronan and the biochemical lesions of osteoarthritis. Immunology and Cell Biology 1996; 74: A9.
8. Haraoni B, Pelletier JPP, Clotier JM: Syvovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: in vivo effects of antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 1991; 34: 153-63.
9. Huskısson EC, Berry H, Gishen P.: et al -LINK Study Group: Effects of antiinflammatory drugs on the progression of ostearthritis of the knee, J Rheumatol 1995; 22: 1941-46.
10. Laurent T (Uppsale-İsviçre), Brandt K. (Indianapolis-USA), Ghosh P (Sydney-Avustralya), Fraser R (Melbourne-Avustralya), Thonar E 8Chicago-USA), Lequesne M (Paris-Fransa): Round-table discussion: Intra-articular Hyaluronan in Osteoarthritis. Seikagaku Symposium: 23 Nisan 1996 APLAR Congress. Melbourne.
11. Lequesne M: Clinical outcomes of intra-articular hyaluronan in the treatment of osteoarthritis of the knee Immunology and Cell Biology 1996; 74: A13-A14.
12. Oaekes WB, Deacon OW, Natoli A, Sobol A: Structure of Articular Cartilage and Repair Response to Growth Factors. (Tam metin) Abstract Book, APLAR Congress 21-26 April 1996, Melbourne.
13. Pelletier JP: Pathological pathways of osteoarthritis. International Congress and Symposium Series, Royal Society of Medicine Press. Londan 1994; 208: 3-13.
14. Ryan P: New Developments in Osteoarthritis Therapy. ARPHA (Asia Pasific Rheumatology Health Professionals Assosiation) Symposium-Coorryong 2 Saal.: 21 April 1996, Melboruen
15. Smith J: Physical Management of Osteoarthritis. APRHA (Asia Pasific Rheumatology Health Professionals Assosiation) Symposium-Coorryong 2 Sall.: 21 April 1996 Melbourne.

# Full Text of Harvard Study "Effects of Oral Administration of Type II Collagen on Rheumatoid Arthritis"

**Study performed by David E. Trentham, Roselynn A. Dynesius-Trentham, E. John Orav, Daniel Combitchi, Carlos Lorenzo, Kathryn Lea Sewell, David A. Hafler, Howard L. Weiner**

**Published in the prestigious journal Science September 24, 1993**

---

## ABSTRACT:

**(actual text, emphasis added)**

Rheumatoid arthritis is an inflammatory synovial disease thought to involve T cells reacting to an antigen within the joint. Type II collagen is the major protein in articular cartilage and is a potential autoantigen in this disease. Oral tolerization to autoantigens suppresses animal models of T cell-mediated autoimmune disease, including two models of rheumatoid arthritis. *In this randomized, double-blind trial involving 60 patients with severe, active rheumatoid arthritis, a decrease in the number of swollen joints and tender joints occurred in subjects fed chicken type II collagen for 3 months but not in those that received a placebo. Four patients in the collagen group had complete remission of the disease. No side effects were evident. These data demonstrate clinical efficacy of an oral tolerization approach for rheumatoid arthritis.*

---

## ARTICLE:

**(full text, emphasis added)**

Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic illness in which the synovial membrane of multiple joints becomes inflamed, causing damage to cartilage and bone. Although the pathogenetic mechanisms underlying the disease are unknown, rheumatoid arthritis is associated with human lymphocyte antigen (HSA)-DR4 and considered to be an autoimmune disorder in which activated T cells participate (1). Type II collagen is a candidate autoantigen for this disease because it is the most abundant structural protein of cartilage, and immunization of animals with the native protein creates arthritis morphologically resembling rheumatoid arthritis (2,3). Patients with the disease have immune responses to native type II collagen (4), but whether collagen reactivity participates in the primary pathogenesis of rheumatoid arthritis or reflects tissue degradation is unknown.

*Current treatments are inadequate in that they only partially control established rheumatoid arthritis. They also have side effects that limit use early in the disease process and interfere with prolonged administration (5). An ideal therapy would decrease inflammation in the joint by a disease-specific mechanism and would lack toxicity.* Oral tolerization, a method of inducing antigen-specific tolerance, suppresses animal models of the autoimmune diseases multiple sclerosis, uveitis, and diabetes (6-11). In a double-blind pilot trial involving 30 patients with multiple sclerosis, oral administration of bovine myelin antigens decreased the

number of T cells that reacted with myelin basic protein (MBP), with no measurable toxicity (12). Although favorable trends occurred in the myelin group, clinical efficacy could not be determined because of the small sample size.

Oral administration of native type II collagen ameliorates two animal models of rheumatoid arthritis induced by type II collagen (13) or complete Freund's adjuvant (14). These experimental findings provided the rationale for a pilot, open-label dose-escalation and safety study in 10 patients with recalcitrant rheumatoid arthritis. Subjects were taken off their immuno- suppressive and disease-modifying drugs consisting of methotrexate, 6-mercaptopurine, azathioprine, or auranofin and few 0.1 mg of solubilized type II collagen daily for 1 month and then switched to 0.5 mg for the next 2 months (15). This dose was extrapolated from experiments in the rat adjuvant arthritis model where feeding 3 to 30 p.g of collagen attenuated disease (14) and the rat experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model where feeding 500 to 1000 p.g of MBP was suppressive (6,10). Six of the 10 patients experienced a substantial clinical response, defined by a >50% [morning stiffness, 15-m walk time, grip strength, Westergren erythrocyte sedimentation rate (ESR), or physician or patient global assessments] and lasting for at least 2 months after the treatment period (16). A complete response, that is, disease remission (17) with discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), occurred in one patient previously on methotrixate and continued for 26 months. There were no adverse effects. Based on the results of this phase I study, a placebo-controlled, phase II trial was undertaken to determine whether clinical efficacy could be demonstrated.

For this phase II trial, *60 patients with severe, active rheumatoid arthritis and who met eligibility criteria (18) gave informed consent (19) and were entered into the study. They were withdrawn from immuno-suppressive drugs if they had been taking them (20) and randomized (21) to either a treatment identical to that used in the phase I trial (15) or an indistinguishable placebo (22) to be taken orally for a consecutive 90-day period.* Both patients and investigators, except those responsible for medication (23), were masked as to treatment. Assessments were performed by the same investigator (D.E.T.) At the initiation of treatment and a 1,2, and 3, months, generally at the same time of day (24).

At the conclusion of the study, 59 of the 60 patients were considered evaluable (25); 28 had received collagen and 31 placebo. On entry, demographic, clinical, and laboratory parameters were similar in both groups (Table 1) (26). Relative to entry, there was significant (P >0.05) improvement in the number of swollen joints, the number of tender or painful joints, joint-swelling and tenderness indices, and 15-m walk time at months 1, 2, and 3 in the colagen group as compared with placebo patients, except for the number of tender or painful joints at month 2 (P = 0.06) (Table 2). *Among the collagen patients (14%), as compared with none in the placebo group, had complete resolution of disease (27). Table 3 indicates the patients' status by other outcome measures (16, 21, 28). Stability or improvement while patients were off immunosuppressives occurred in the collagen group, whereas patients in the placebo group tended to deteriorate.* In alternative analyses that reduce the influence of the four placebo patients who withdrew from the trial (25), a similar significant (P >0.05) improvement from collagen was seen (29). A placebo effect resembling that encountered in other RA trials (30) was also observed. Four patients (13%) in the placebo group exhibited substantial benefit (16) and attained functional class I ranking. This observation reaffirms the critical importance of placebo-controlled evaluations in rheumatoid arthritis. *No side effects or significant changes in laboratory values, including rheumatoid factor and antibodies to type II collagen, were noted. There was no evidence of sensitization to collagen, as measured by antibodies to type II collagen.* Attempts to assess T cell responses to type II collagen, including release of transforming growth factor-B (TGF-8), were unsuccessful because of the difficulty in demonstrating reactivity to type II

collagen in the peripheral blood of RA patients. None of the baseline features, including the presence of collagen antibodies, HLA haplotype, or sex, were associated with responsiveness to collagen (31).

*This controlled trial provides evidence that oral administration of small quantities of solubilized native heterologous type II collagen is both safe and can improve the clinical manifestations of active rheumatoid arthritis.* Baseline values were determined while 64% of the collagen-treated patients were on immunosuppressive drugs (usually methotrexate or 6-merca[topurine), and further improvement occurred with collagen treatment. *If longer term efficacy is established, oral collagen would be a preferable treatment because it is not toxic.* Although it is possible that the disease could be exacerbated or an allergy to the oral antigen could develop, this was not observed in our study, in animals(6-11, 13, 14), in multiple sclerosis patients given oral myelin for as long as 3 years (12), or in uveitis patients treated with retinal S-antigen (32). *All patients in the phase II trial and open-label trial had collagen discontinued after 3 months. Four patients in the pilot study who improved while on collagen experienced a relapse about 3 months after cessation of therapy followed by benefit with reinitiation of collagen. In animals, protective effects of oral tolerance appear to last for 2 to 3 months after termination of antigen feeding (6)*. Recrudescence of disease after discontinuation of oral toleragen has also occurred in multiple sclerosis (12) and uveitis (32) patients. It therefore appears that additional administration is required to maintain the clinical effects of oral tolerance.

On the basis of studies of oral tolerance in animals, two immunologic mechanisms could explain the clinical response to collagen observed in this study. Feeding type II collagen in RA cases may both anergize CD4+ type II collagen autoreactive cells and generate major histocompatibility complex (MHC) class I- or class II- restricted regulatory cells that sequester within joint tissues and release cytokines that inactivate autoaggressive cells. In animals, feeding large doses of antigen favors T cell anergy, whereas multiple small doses favors the induction of regulatory T cells (33). In the EAE model, feeding low doses of MBP activates MBP-specific regulatory cells in gut lymphoid tissue (10). These cells are predominantly CD8+ and suppress EAE by trafficking to the central nervous system and releasing anti-inflammatory cytokines, such as TGF-8 and interleukin-r, when they encounter MBP presented by MHC molecules in inflamed brain tissue. This process, termed antigen-driven bystander suppression (10), implies that an orally administered protein can down-regulate organ-specific autoimmune disease as long as it is a constituent of the target tissue and is capable of inducing regulatory I cells. It is not obligatory for the protein to have the disease-inciting epitopes. Examples of bystander suppression include ingibition of proteolipid protein (PLP) - induced EAE by orally administered MBP (34), delay of diabetes in the non-obese diabetic mouse by oral insulin (11), and abrogation of adjuvant arthritis by oral collagen (14). In all three models, autoimmunity to the toleragen does not appear to initiate disease. Accordingly, our data do not determine whither type II collagen is the primary autoantigen in rheumatoid arthritis.

*Although initial clinical efficacy of oral collagen has been shown, questions concerning optimum dosing and long-term control of disease remain. Nonetheless, this study demonstrates the therapeutic efficacy of oral tolerance for a human autoimmune disease and provides the foundation for the development of oral collagen as an easily administered nontoxic treatment for rheumatoid arthritis.*

## Table 1.

Patient characteristics at entry. There were no differences between groups (P>0.10) detected by either Fisher's exact test or the Wilcoxon rank-sum test (age and disease duration).

| Characteristic | Collagen Treatment (n=28) | Placebo Treatment (n=31) |
|---|---|---|
| Age (years=SD) | 50.3 = 11.9 | 55.1 = 12.9 |
| Sex (% females) | 71 | 68 |
| Disease duration (years=SD) | 9.8 = 6.2 | 10.3 = 8.1 |
| Rheumatoid factor [%, (number tested)] | 74 (27) | 82 (28) |
| HLA-DR 4+ [%, (number tested)] | 46 (28) | 62 (29) |
| Collagen II antibody [%, titer greater than or equal to 2) | 32 | 13 |
| Prednisone (%, less than or equal to 10 mg/day) | 25 | 48 |
| Immunosuppressive* withdrawn (%) | 64 | 58 |

***Methotrexate, 6-mercaptopurine, azathioprine, hydroxychloroquine, sulzasalzine, auranofin, cyclosporin, cyclophosphamide, or pencillamine. Seven patients were receiving combinations of these drugs (20). The remaining patients were not on immunosuppressive drugs at the time of entry because of prior lack of response to toxicity to at least two of the drugs.**

---

## Table 2.

Disease variables in collagen- versus placebo-treated patients (collagen/placebo) evaluated at entry = 28/31, 1 month = 27/29, 2 months = 26/26, and 3 months = 28/31; withdrawals were treated as described (25); values shown are different from entry except for patient and physician assessments which are given as percentages. There were no significant differences between groups at entry (P > 0.05 for all variables by the Wilcoxon rank-sum test or the $x^2$ trend test for patient and physcian assessments) (16). *Comparisons between groups showed significantly more improvement or less worsening in the collagen-treated patients (P < 0.05 and P < 0.01).*

Differences between physician assessments in collagen and placebo patients were not significant but showed trends in favor of collagen at 1 month (P = 0.066 and 2 months (P = 0.06). Qualitatively similar results were found when a two-way analysis of variance was used to adjust for prednsione use. *Significant improvement was also observed among collagen-treated patients at 1, 2, and 3 months in terms of the number of swollen joints, the swollen joint index, the number of tender joints, and the tenderness index* (Students *t* test; all P values are <0.01, except at 3 months, for the number of swollen joints, P = 0.02, and the swollen joint index, P = 0.03).

| Variable | Group | Mean value at entry (=SE) | Difference from entry at month 1 | Difference from entry at month 2 | Difference from entry at month 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| Joints Swollen (number) | Collagen | 11.8 = 0.9 | -2.7=0.5** | -4.1 = 1.0* | -3.1 = 1.1* |
| Joints swollen (number) | Placebo | 12.0 = 0.8 | 2.0 = 1.4 | 0.9 = 1.6 | 1.3 = 1.4 |
| Joints tender to pressure or painful on passive motion | Collagen | 15.8 = 1.3 | -4.1 = 1.1* | -6.7 = 1.5 | -5.4 = 1.8* |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (number) | | | | | |
| Joints tender to pressure or painful on passive motion (number) | Placebo | 15.6 = 0.8 | 1.1 = 1.4 | -1.1 = 1.7 | -0.1 = 1.6 |
| Joint-Swelling Index | Collagen | 13.3 = 1.1 | -3.4=0.8** | -4.8 = 1.2* | -3.1 = 1.4* |
| Joint-Swelling Index | Placebo | 13.2 = 0.9 | 2.4 = 1.8 | 0.9 = 1.6 | 4.3 = 2.1 |
| Joint-tenderness or pain index | Collagen | 17.5 = 1.3 | -5.0=1.2** | -7.6 = 1.7* | -5.7 = 2.0* |
| Joint tenderness or pain index | Placebo | 17.2 = 1.0 | 1.6 = 1.8 | -0.5 = 2.1 | 3.0 = 2.4 |
| 15-m walk time (s) | Collagen | 13.2 = 0.6 | 0.0=0.3** | 0.25=0.5** | 0.5=0.6** |
| 15-m walk time (s) | Placebo | 14.9 = 0.9 | 1.9 = 0.6 | 3.8 = 1.2 | 20.8 = 7.5 |
| Grip Strength (mmHG) | | | | | |
| Right | Collagen | 105 = 9 | 0.1 = 6.0 | 6.3 = 7.8 | -0.9 = 8.5 |
| Right | Placebo | 87 = 8 | -7.3 = 6.2 | -8.3 = 8.4 | -16.4 = 8.8 |
| Left | Collagen | 106=10 | 0.6 = 5.6 | 6.6 = 7.4* | -0.3 = 8.8 |
| Left | Placebo | 95 = 8 | -8.9 = 5.8 | -9.3 = 10.1 | -13.8 = 9.7 |
| Morning stiffness duration (min) | Collagen | 155=51 | 64.8=106 | 51.2 = 100 | 56.4 = 92 |
| Morning stiffness duration (min) | Placebo | 210=55 | 130=76 | 168=108 | 195=100 |
| Patient assessment (%) | | | | | |
| Absent or mild | Collagen | 21 | 41 | 23* | 36* |
| Moderate | Collagen | 54 | 33 | 46* | 25* |
| Severe or very severe | Collagen | 25 | 26 | 31* | 39* |
| Absent or mild | Placebo | 16 | 21 | 15 | 19 |
| Moderate | Placebo | 35 | 31 | 23 | 10 |
| Severe or very severe | Placebo | 48 | 48 | 62 | 71 |
| Physician Assessment | | | | | |
| Absent or mild | Collagen | 18 | 41 | 35 | 32 |
| Moderate | Collagen | 46 | 33 | 38 | 29 |
| Severe to very severe | Collagen | 36 | 26 | 27 | 39 |
| Absent or mild | Placebo | 6 | 21 | 27 | 19 |
| Moderate | Placebo | 42 | 31 | 12 | 13 |
| Severe to very severe | Placebo | 52 | 48 | 62 | 68 |
| ESR (mm/hour) | Collagen | 39 = 6 | 5.1 = 2.9 | 4.9 = 2.8 | 1.7 = 3.9 |
| ESR (mm/hour) | Placebo | 34 =5 | 9.8 = 5.0 | 7.8 = 5.6 | 3.2 = 2.8 |

***P < 0.05**

****P < 0.01**

## Table 3.

Outcome measures in collagen- versus placebo

| Variable | Entry: Collagen | Entry: Placebo | Three months: Collagen | Three months:Placebo |
|---|---|---|---|---|
| Worsening status* | | | 7* | 35 |
| Analgesic use** | | | 14** | 39 |
| Functional class*** | | | | |
| I | 0 | 0 | 18 | 13 |
| II | 57 | 58 | 39 | 19 |
| III | 43 | 42 | 39 | 58 |
| IV | 0 | 0 | 4 | 10 |

***Represents an increase of 30% or more from the entry value for the joint-swelling index and the joint-tenderness or pain index (16). *Comparison between groups showed significantly more deterioration in the placebo-treated patients (P is less than or equal to 0.01 by the Fisher's exact test.)***

****Narcotic without anti-inflammatory properties, usually acetaminophen with codeine, propoxyphene, or pentazocine, prescribed at any time by the clinical investigator in an attempt to retain flaring patients in the trial. *Comparison between groups showed significantly greater numbers of placebo treated patients requiring narcotics (P < 0.04 by the Fisher's exact test).***

*****Determined by American Rheumatism Association criteria for functional class (28) I, no limitation from arthritis; II, mildly restricted; III, Markedly restricted, and IV, incapacity causing virtual bed or wheelchair existence. Trend for improvement in the collagen group not significant (P = 0.10 by the $x^2$ trend test.**

---

## REFERENCES AND NOTES:


**1. K.L. Sewell and D.E. Trentham, *Lancet* 341. 283 (1993).**

**2. D.E. Trentham, A.S. Townes, A.H. Kang, *J. Exp. Med.* 146, 857, (1977).**

**3. J.S. Coutenay, M.J. Dallman, A.D. Dayan, A. Martin, B. Mosedale *Nature* 283, 666 (1980); E.S. Cathcart et al., *Lab. Invest.* 54, 26 (1986).**

**4. N.A. Nandriopoulos et al., *Arthritis Rheum.* 19, 613 (1976); D.E. Trentham, R.A. Dynesius, R.E. Rocklin, J.R. David, *N Engl. J. Med.* 299, 327 (1978); A. Tarkowski, L. Klareskog, H. Carlsten, P. Herberts, W.J. Koopman, *Arthritis Rheum.* 32, 1087 (1989).**

**5. P.M. Brooks, *Lancet* 341, 286 (1993).**

**6. P.J. Higgins and H.L. Wiener, *J. Immunol.* 140, 440 (1988).**

**7. D. Bitar and C.C. Whitacre, *Cell. Immunol.* 112, 364 (1988); C.C. Whitacre, I.E. Gienapp, C.G. Orosz, D. Bitar, *J. Immunol.* 147, 215 (1991).**

**8. R.B. Nussenblatt et al, *J. Immunol.* 144, 1689 (1990).**

**9. O. Lider, M.B. Santos, C.S.Y. Lee, P.J. Higgins, H.L. Weiner, ibid. 142, 748 (1989).**

**10. A. Miller, O. Lider, H.L. Weiner *J. Exp. Med.* 174, 791 (1991); S.J. Khoury, W.W. Hancock, H.L. Weiner, ibid. 176, 1355 (1992); A. Miller, O. Lider, A. Roberts, M.B. Sporn, H.L. Weiner, *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 89, 421 (1992).**

**11. Z.J. Zhang, L. Davidson, G. Eisenbarth, H.S. Weiner, *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 88, 10252 (1991).**

**12. H.L. Weiner et al., *Science* 259, 1321 (1993).**

**13. C. Nagler-anderson, L.A. Bober, M.E. Robinson, G.W. Siskind, G.J. Thorbecke, *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 83, 7443 (1986); h.s.g. Thompson and N.A. Staines, *Clin. Exp. Immunol.* 64, 581 (1986).**

**14. Z.J. Zhang, C.S.Y. Lee, O. Lider, H.L. Weiner, *J. Immunol.* 145, 2489 (1990).**

**15. Native type II collage, isolated from sternal cartilage of chicks rendered lathyritic by administration of 8-aminopropionitrile (2), was used to treat the first rive subjects in the phase I pilot study. Subsequent patients in the pilot trial and in the double-blind study received type II collagen purified from nonlathyritic chicken sternal cartilage by the identical technique (2) and obtained from Genzyme (Boston, MA). Preparations were analyzed for purity by standard biochemical methods (2, 35) and tested for arthritogenicity and tosicity in rats (2) with findings of batch-to-batch equivalency. Collagen was stored in a lyophilized state (2) at -20C with desiccant. The protein was solubilized in 0.1 M acetic acid for -12 hours at 4 C, sterilized by membrane filtration, and aliquoted into individual 1.0-ml doses in sterile tubes. Tubes sufficient for about 2 weeks of treatment were delivered on ice to patients and maintained under refrigeration until use. For oral administration, the 1.0-ml aliquot was added to 4 to 6 ounces (118 to 177 ml) of cold orange juice and the mixture drunk immediately. Orange juice provided an additional acid vehicle to inhibit precipitation of collagen and masked the taste of acetic acid. All dosing occurred in the morning on an empt stomach at least 20 min before breakfast or ingestion of other fluids. Smoking was not permitted during this interval.**

**16. M.E. Weinblatt et al., *N. Engl. J. Med.* 312, 818 (1985); K.L. Sewell et al., *Arthritis Rheum.*, in press.**

**17. R.S. Pinals, A.T. Masi, R.A. Larsen, *Arthritis Rheum*, 24, 1308(1981).**

**18. The following requirements determined eligibility: (i) American Rheumatism Assocation (ARA) criteria for classic or definite rheumatoid arthritis (16); (ii) onset of the disease at age 16 or older; (iii) age of at least 18 years; (iv) ARA functional class unresponsive to at least one immunosuppressive (Table 1); and (vi) severe active disease defined by at least three of the following: at least nine painful or tender joints, at least six swollen joints, at least 45 min of morning stiffness, or at least 28 mm/hour ESR. Exclusion criteria included a degree of structural joint damage not amenable to physical rehabilitation if inflammation subsided after treatment or a serious concurrent medical problem. Some patients (n=39) represented referrals for treatment of refractory disease by rhematologists outside Boston; others (n-10) had received experimental therapy for rheumatoid arthritis in the past.**

**19. The study was approved by the Beth Israel Hospital Committee on Clinical Investigations and conducted under an investigator-initiated Investigational New Drug (IND) permit from the U.S. Food and Drug Administration.**

**20. Because of the possiblity that patients would receive ineffective therapy or a placebo, study medication was begun immediately after the patient discontinued immunosuppressive drugs (Table 1); patients receiving parenteral gold were not entered because prolonged carryover effects could influence the outcome. Patients remained on their NSAID, prednisone dose (less than or equal to 10 mg/day), or both, during the 3-month treatment period. NSAID substitution, increases in NSAID or prednisone dose, or initiation of any other antirheumatic therapy with the exception of analgesic agents and intraarticular steroids represented protocol violations. If applicable, patients were requested to practice contraception.**

**21. A biostatistician (E.J.O.) randomized each patient to either the active or placebo treatment group in blocks of six, stratified by functional class (28) severity.**

**22. The placebo consisted of 1.0-ml doses of 0.1 M acetic acid subjected to membrance filtration.**

**23. Three investigators (D.C., C.L., and K.L.S.) obtained the randomization and prepared medication but did not have access to clinical data. No unblinding occurred.**

**24. Conventional instruments were used to measure RA activity (16). Assistive devices were permitted for walk times. The clinical investigator cared for the patients during the trial and was responsible for safety monitoring. Laboratory safety assessment was performed immediately before randomization and at 2, 4, 8, and 12 weeks thereafter. The**

**assessment comprised a complete blood count, differential and platelet count, liver and rebal funtion tests, prothrombin and partial thromboplastin times, urinalysis, and ESR. HLA typing was performed for the alleles of the A,B, C and DR/DQ loci (36). Serum immunoglobin M (IgM) rheumatoid factor titers were determined by nephelmonetry and IgG antibody titers to native type II collagen (expressed as $-\log_2$) by enzyme-linked immunosorbent assay (37) immediately before and at the end of collagen or placebo administration.**

**25. Before unbinding, decisions were made concerning the analysis of five subjects (8%) that failed to complete the study. One was noncompliant and withdrew for personal reasons on day 40 after only a baseline examination. This patient was excluded from analysis and had been randomized to collagen. Four discontinued their study medication before the end of the 3-month treatment because of worsening arthritis. They were assinged the worst score in the sample for the remainder of the study and included in the analysis. All four had been randomized to placebo. One protocol violation pccurred with a patient who increased the daily dose of prednisone from 5 mg to 10 mg just before month 2. Because the patient continued to do poorly and the 10-mg dose was consistent with eligibility requirements, the patient was included in the analyses; the patient had been randomized to collagen. No steroid injections or other problems with compliance occurred.**

**26. Comparisons between collagen- and placebo-treated patients were performed with the Wilcoxon rank-sum test for continuous measures (such as the number of swollen joints), the Fisher's exact test for dichotomous measures (such as narcotic usage), and the $x^2$ trend test ofr functional class and patient and physician assessments. All measured end points such as the number of swollen joints were compared with entry values before testing; qualitative measures, such as patient and physician assessments and functional class, are presented and analyzed without adjustment for baseline responses. The Student's paired *t* test was used to assess whether chnages in the collagen group represented significant improvements over baseline values. Reported *P* values were two-sided.**

**27. Complete resolution is a more rigorous extension of RA remission criteria (17), preformulated because of the magnitude of improvement in some patients in the initial trial, and is defined by the following conditions: no swollen or tender joints, no morning stiffness or afternoon fatigue, absent arthritis on physician and patient appraisals, functional class I status, and normal ESR (<28 mm/hour) while off prednisone.**

**28. O. Steinbrocker, C.H. Traeger, R.C. Batterman, *J. Am. Med. Assoc.* 140, 659 (1949).**

**29. Rather than assigning the placebo patients who withdrew from the trial the worst observed value (25), they were given the value from their last visit. Because one of the four dropped out before the 1-month follow-up, that patient was removed from all analyses, reducing the sample size to 28 collagen and 30 placebo patients. By this analysis, the number of tender joints, joint-tenderness index, walk time, patient assessment of severe or very severe disease, and analgesic use was significantly (P is less than or equal to 0.05) improved in the collagen group compared with the placebo group.**

**30. H.J. Williams et al., *Arthritis Rhuem.* 31, 702 (1988).**

**31. Analysis of variance showed no significant interaction between treatment effectiveness (as measured by changes in the number of swollen joints, tender joints, or walk time) and any characteristic in Table 1.**

**32. R. Nussenblatt, personal communication.**

**33. A. Friedman and H.L. Weiner, *J. Immunol.* 150, 4A (1993): H.L. Weiner et al., *Ann. Rev. Immunol.*, in press.**

**34. A. Al-Sabbagh, A. Miller, R.A. Sorbel, H.L. Weiner, *Neurology* 42 (suppl.3), 346 (1992).**

**35. S.M. Helfgott, R.A. Dynesius-Trentham, E. Brahn, D.E. Trenthma, *J. Exp. Med.* 162, 1531 (1985).**

**36. G.M. Kammer and D.E. Trentham, *Arthritis Rheum.* 27, 489 (1984).**

**37. S.M. Helfgott et al., *Lancet* 337, 387 (1991).**

**38. Supported by NIH grants MO1 RRO1032 and AG00294 and by a grant from Autoimmune Inc. We thank E. Milford and C.B. Carpenter for HLA-typing. In accordance with disclosure guidelines of the Harvard Medical School, D.A.H. and H.L.W. have a financial interest in Autoimmune Inc.**

**9 June 1993; accepted 23 August 1993**

# Ankilozan Spondilitte Biyolojik Belirteçler

Spondilartropatilerde ve özellikle de ankilozan spondilitte hem tanı ve hem de prognoz için biyolojik belirteçlere gereksinim vardır ve günümüzde bu konuda pek çok araştırma yapılmaktadır. En çok kullanılan iki belirteç; eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteinin AS'de özgüllük ve duyarlılığının çok düşük olması konunun önemini daha da artırmıştır. İkinci bir neden ise tedavideki gelişmelerdir. Pahalı tedaviler olan anti tumor nekrozis alfa blokörlerinin maliyet etkinliğinin belirlenebilmesi, hastalık progresyonunun tahmini, aktivitesinin değerlendirilmesi, terapötik etkinin izlenmesi için daha kesin biyobelirteçler gereklidir. Halen kabul gören ve üzerinde araştırmalar yapılan başlıca belirteçler şunlardır: matriks metalloproteinazlar 3 (MMP-3), Tip II kollajen neoepitop (C2C ve C1-2C), Tip II kollajen C propeptid (CPII), aggrekan 846 epitop, makrofaj koloni stimule edici faktör (M-CSF), serum amiloid A (SAA) ve interlökin-6 (IL-6). Bu belirteçler ve yeni adaylar için araştırmalar sürdürülmektedir.