

Glukozamin ve Kondroitin Sülfatın Osteoartrit Tedavisindeki Etkinliği

The Efficacy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis Management: Review

Dr. Derya ÖZMEN ALPTEKİN^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 08.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Derya ÖZMEN ALPTEKİN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
Kırıkkale,
TÜRKİYE/TURKEY
derya.alptekin@hotmail.com

ÖZET Osteoartrit (OA) en sık görülen artrit şekli olup, ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte gittikçe önem kazanan bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Eklem kıkırdağının dejenerasyonu ile karakterize, etiyojisi henüz tam olarak bilinmeyen metabolik, genetik ve diğer risk faktörleri ile birlikte çok faktörlü bir hastalıktır. Son yıllarda gerek etiopatogenez, gerekse yeni tedavi yaklaşımlarını konu alan bilimsel araştırmaların sayısındaki artış dikkat çekicidir. Bu süreçte “hastalık modifiye edici veya kondroprotektif ilaç” terimleri ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu grubun en önde gelen üyelerinden glukozamin ve kondroitin sülfat, eklem kıkırdağının doğal yapı elemanları olup, kıkırdağın devamlılığının sağlanmasında ve tamirinde önemli role sahiptir. Glukozamin ve kondroitin sülfat ülkemizde, diğer pek çok ülkede olduğu gibi ilaçtan daha çok besin desteği olarak kabul görmektedir. Farklı ticari formlarda birçok ürün olgular tarafından reçetesiz alınabilmekte, sıklıkla bilinçsiz kullanılmaktadır. Bununla birlikte, epeyce güvenli olmaları nedeni ile, standart OA tedavisine destek olarak hekimler tarafından da önerilmektedir. Bu çalışmada, son 10 yıllık literatür bilgilerinin ışığında, glukozamin ve kondroitin sülfatın OA tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği ile birlikte seyrek de olsa yan etki profilleri ile ilgili bir değerlendirme yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bir kısmında, çalışma süresinin kısa olması, farklı ticari formların kullanılması ve diğer metodolojik farklılıklar nedeni ile birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Ancak son birkaç yıl içinde yapılan çok-merkezli, geniş olgu grubunu içeren ve uzun süreli bazı çalışma sonuçlarına göre, glukozamin ve kondroitin sülfatın orta-ağır şiddette OA tedavisinde semptomları gidermede etkili olduğunu söylemek mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, glukozamin, kondroitin

ABSTRACT Osteoarthritis (OA), the most common form of arthritis, has become a public health concern with gradually increasing importance because of the aging of the world population. It is a degenerative joint disease with unknown accurate etiology. OA is a multifactorial process influenced by metabolic, genetic and other risk factors. Recently, increasing number of clinical trials, related to either etiopathogenesis or new therapeutic approaches are remarkable. During this period, the terms “disease modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) or condroprotective drugs” came into prominence. Two of the most important members of this group are glucosamine and chondroitin sulfate. They are natural building blocks of joint cartilage and play important roles in both maintenance and restoration of it. Glucosamine and chondroitin sulfate are classified as food supplements rather than drugs in our country as well as in many other countries. Many commercial forms including these compounds can be obtained by patients without any prescription subsequently leading to misuse. Nevertheless, because of their wide safety profile, they are recommended by many physicians as an adjuvant to standard OA treatment. In this review, in the light of the recent literature within the last ten years, the efficacy and safety of glucosamine and chondroitin sulfate in OA management and their adverse reaction profiles, which rarely occur, were discussed. There are some clinical trials, which have revealed rather conflicting results due to the short span of time, different commercial products and other methodological differences. However, according to the results of multicenter and well-designed clinical trials conducted in the last few years, glucosamine and chondroitin sulfate seem effective in decreasing the intensity of symptoms in moderate to severe OA.

Key Words: Osteoarthritis, glucosamine, chondroitin

Osteoartrit (OA), dünyada en yaygın olarak görülen artrit şeklidir.¹ Özellikle geriatric popülasyonda morbidite ve sakatlığın en önemli nedenlerindedir.² Ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması gibi nedenlerle toplumdaki sıklığı artmaya devam etmektedir. Altmış beş yaş üzerinde OA prevalansı kadınlarda %70, erkeklerde %60'tır. Bu yaş grubunda %11 oranında semptomatik diz osteoartriti vardır.³ 1986 yılında Amerikan Romatoloji Tanı ve Tedavi Kriterleri Komitesi'nin OA ile ilgili alt birimi bu hastalığın tanımını; "Eklem kıkırdağında defektif yapıyla birlikte eklem yönelik belirti ve bulguların görüldüğü, ayrıca eklem kenarlarını oluşturan kemikte de değişikliklerin olduğu heterojen bir grup" şeklinde yapmıştır.⁴ Daha kapsamlı bir tanım ise OA ile ilgili birçok derneğin bir araya gelerek sağladıkları konsensus ile yapılmıştır.⁵ Buna göre OA; klinik olarak eklemde ağrı, lokal hassasiyet, hareket kısıtlılığı, krepitasyon, bazen efüzyon ve sistemik belirti olmaksızın değişik derecelerde lokal inflamasyon varlığı ile karakterizedir. Patolojik olarak OA'da özellikle eklem yük binen bölgelerde daha fazla olmak üzere kıkırdağın düzensiz kaybı, subkondral kemikte skleroz, subkondral kistler, eklem kenarlarında osteofitler, metafizyel kan akımında artış ve değişebilen sinovyal inflamasyon olması çok tipiktir. Histolojik olarak; erken dönemde kıkırdağ yüzeyinde fragmantasyon, kondrositlerde bölünme, kıkırdağda vertikal çatlamlar, değişik oranda kristal birikimi, yeniden şekillenme ve kan damarlarının kıkırdağ içine doğru ilerlemesi ön plandadır. Aynı zamanda osteofitlerde olduğu gibi onarım bulguları da mevcuttur. Geç dönemde ise kıkırdağın total kaybı, skleroz ve subkondral kemiğin fokal osteonekrozu görülmektedir. Biyomekaniksel olarak basınç, kompresyon ve makaslayıcı özelliklerde ve kıkırdağın hidrolik geçirgenliğinde değişiklik olması, su artışı ile birlikte aşırı bir şişmenin meydana gelmesi dikkat çekicidir. Biyokimyasal olarak ise; proteoglikan konsantrasyonunda azalma, matriks moleküllerinin degradasyonunda ve sentezinde artış gözlenmektedir.

Risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, postmenopozal süreç, beyaz ırk, travma, spor yaralan-

maları, aşırı kullanım sendromları ve en önemli aile öyküsü sayılabilir.

OA etiopatogenezinde hastalığın kıkırdağ doku ya da subkondral kemikten başladığı konusunda tartışmalı görüşler vardır.⁶ Eklem kıkırdağının temel hücreleri kondrositlerdir. Hücre dışı matriks, kollajen ve proteoglikan ağından oluşmaktadır. Kollajen ağı gerilme gücünü, proteoglikan ağı da kompresyona dayanmayı sağlamaktadır. Eklem kıkırdağının su içeriğinin artışı OA sürecinin ilk değişikliğidir. Sonra sırasıyla proteoglikan azalmakta ve glikozaminoglikan zincirlerinin boyu kısalmaktadır. Hücre dışı matriksi parçalayan proteinazların artışı kıkırdağ ve kemik hasarına neden olur. Matriks metalloproteinaz (MMP)'lerinin sentezi artmakta, metalloproteinazların spesifik doku inhibitörleri [tissue inhibitors metalloproteinase (TIMP)] düzeyi azalmaktadır. Yıkımdan özellikle kollajenaz 3 sorumlu kabul edilmektedir.

Etiopatogenezde sitokinler de önemli rol oynamaktadır. OA'da en temel proinflamatuvar sitokinler; interlökin 1-beta (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'dır. IL-1 hiyalin kıkırdağa özgü kollajen ve agregan yapımını engellemektedir. MMP sentezini arttırırken, TIMP sentezini azaltmaktadır. IL-1'in eklem kıkırdağı için en önemli destrüktif mediyatör olduğu düşünülmektedir. TNF- α , kollajen ve agregan sentezini baskılayarak doku yıkımına neden olmaktadır.

OA tedavisinde temel olarak olgunun ağrı ve tutukluğunu azaltarak yaşam kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesi ve tedavi komplikasyonlarının önlenmesi hedeflenmektedir.⁷ OA tedavisinde kullanılan ilaç dışı tedavi yaklaşımları şunlardır:⁸

1. Hazırlayıcı faktörlerin düzeltilmesi,
2. Olgu eğitimi,
3. Kilo verilmesi,
4. İstirahat, splintleme,
5. Fizik tedavi yöntemleri,
6. Egzersiz,

7. İş tedavisi,
8. Yardımcı cihazların kullanılması,
9. Cerrahi.

OSTEOARTRİTTE İLAÇ TEDAVİSİ

OA'da semptomların azaltılması ve fonksiyonel yetersizliğin giderilmesi amacıyla uygulanan ilaç tedavisinde belirli bir sıra takip edilmelidir.⁹ Öncelikle basit analjezikler, yeterli yanıt alınmazsa steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) ve intraartiküler enjeksiyonlar gibi tedavi seçenekleri denenmelidir. Ağrının dirençli olduğu durumlarda tramadol ve opioidler gibi diğer analjezikler kullanılabilir. Kapsaisin ve metilsalisilat topikal kullanımda tercih edilen ajanlardandır.¹⁰

KONDROPROTEKTİF AJANLAR

OA tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar iki grupta incelenir: Semptomları azaltan ilaçlara "Symptom Modifying Osteoarthritis Drugs (SMOADs)" adı verilir. Basit analjezikler ve SOAİİ bu grubun en önemli üyelerindedir. Hastalığın seyri ni iyileştirmeye yönelik ajanlara ise "Disease Modifying Osteoarthritis Drugs (DMOADs)" adı verilir. DMOAD'lar, hastalığın ilerlemesini engelleyici ve yapısal değişiklikleri düzeltici etkilere sahiptir.¹¹ SOAİİ ile yapılan hayvan deneylerinde, bazılarının kıkırdak koruyucu etkileri olduğu gösterilmekle birlikte, insanlarda bunu destekleyen veriler yetersizdir.

Hastalık modifiye edici ilaç tanımlamasının ilk kez ortaya atıldığı tarihten bu yana 10 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen, halen hiçbir ilaca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından bu alanda resmi olarak onay verilmiş değildir.^{12,13} Bu grup içinde yer alan bazı ajanların eklem mesafesi daralma sürecini yavaşlatmalarına rağmen, semptomatik rahatlama oluşturmadıkları görülmüştür. Bu durumu göz önüne alan FDA, bünyesinde bulunan ilaç değerlendirme ve araştırma merkezinde aldığı karar ile bir ilacın OA tedavisinde hastalık modifiye edici olarak kabul edilebilmesi için yapısal değişimin yanında semptomatik iyileştirme de oluşturması gerektiği ifadesine yer vermiştir.

NUTRASÖTİK AJANLAR

Klinikte çok önemli etki mekanizmaları nedeni ile uzun yıllardır kullanılagelen digoksin, kumadin ve penisilin gibi birçok ilacın kaynağı bitkilere dayanmaktadır. Son yıllarda bitkisel ya da diğer doğal kaynaklardan elde edilen, belli farmasötik özellikleri olan ve giderek kullanımları yaygınlaşan "nutrasötik" adı verilen yeni bir sınıfın ortaya çıktığı görülmektedir.¹⁴ Bu ürünlere dair tam bir yasal düzenleme olmadığı için, piyasaya çıkmadan önce ayrıntılı bilimsel araştırmaların yapılmadığı göze çarpmaktadır. Bu nedenle nutrasötiklerin kalitesi ve saflığı ile ilgili şüpheler vardır. Reçete gerektirmediği için halk tarafından serbestçe ve çoğu zaman bilinçsiz kullanılmaktadırlar. Tüm bu nedenlere bağlı olarak hekimlerin çoğu nutrasötik ajanlara şüpheli yaklaşmaktadır.

Osteoartritli olgularda tedavi amacıyla kullanılan nutrasötik ajanların başında glukozamin ve kondroitin sülfat gelmektedir.¹⁵ S-adenozil metiyonin (SAME), metilsülfonil-metan (MSM), niasin (Vitamin B3 veya Vitamin PP), selenyum ve balık yağı seyrek kullanılan diğer ajanlardır.

Eklem kıkırdağının doğal yapı elemanları olan kondroitin ve glukozamin sülfat, kıkırdağın devamlılığının sağlanmasında ve tamirinde önemli bir role sahiptir. Glukozamin ve kondroitin sülfatın tek başına ve birlikte kullanıldığı olgularda subkondral kemiğin incelendiği bir çalışmada; bu tedaviyi gören olgu grubunda OA prorezorptif aktivitesinde anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Glukozamin

Glukozamin, bir aminomonosakkariddir ve eklem kıkırdağındaki glikozaminoglikanların bir bileşeni olarak OA progresyonunu modifiye ettiği düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, bazı Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde besin desteği olarak satılmakta, alışveriş merkezlerinden ya da internet yoluyla kolaylıkla temin edilebilmektedir. Çoğunlukla sülfat formunda kullanılmaktadır. Kabuklu deniz ürünlerinin kabuklarından yapılan sentetik bir bileşendir. FDA onaylı bir ilaç değildir. Standardizasyon çalışması yapılmadığı için halen satışı devam eden ürünler arasında kalite ve içerik olarak farklılıklar vardır.¹⁷

Glukozaminin in vitro olarak kıkırdak metabolizması üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Osteoartritli olgu kıkırdağından hazırlanan kondrosit hücre kültürlerine glukozamin eklenince proteoglikan sentezi artmaktadır.¹⁸ Glukozaminin, insan fetüs kondrositlerinde kıkırdak spesifik Tip 2 kollajen sentezini artırdığı öne sürülmektedir.

İlaç endüstrisinde; sıklıkla glukozamin sülfat, glukozamin hidroklorür ya da N-asetil-glukozamin olarak tek başına ya da kombinasyonun bir bileşeni olarak yer alır.¹⁹ Glukozamin için uzun süreli kullanımda önerilen doz 1500 mg/gün'dür.

Glukozamin sülfatın molekül ağırlığı glukozamininden daha düşüktür. Sülfat radikali, proteoglikanın önemli bir bileşenidir ve sülfat azaldığı zaman glukozaminoglikan sentezinin etkilendiği ileri sürülmektedir.²⁰

Kondroitin Sülfat

Elastisitesinden sorumlu olduğu hiyalen kıkırdağın da içinde bulunduğu konnektif doku hücre dışı matriksinin temel bir bileşenidir. Kondroitin sülfat sığır, domuz ya da köpek balığı kıkırdağından elde edilmektedir. Uzun süreli kullanımda önerilen doz 800 mg/gün'dür. Kıkırdak metabolizması üzerinde "antiinflamatuvar" etkisi vardır. İnsan kondrosit hücre kültürlerinde perisellüler matrikste proteoglikan yoğunluğunu artırdığı ve doz bağımlı olarak kollajenolitik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Radyolojik olarak direkt grafilerde eroziv değişiklikleri ve bilgisayarlı tomografi (BT)'de eklem aralığındaki daralmayı geriletmediği bildirilmiştir.²¹

Glukozamin ve Kondroitin Sülfatın Öngörülen Terapötik Etkileri

OA'da, hücre dışı matriksin etkin şekilde yeniden yapılandırılması ve lokal kıkırdak defektlerinin onarılmasında yetersizliğe yol açan kondrosit yetmezliğinden ve/veya apoptozisten şüphelenilmektedir.^{22,23} MMP'nin, kollajenazların, agregenazların düzeyleri artar. Kıkırdak metabolizmasını olumsuz etkileyen eklem sıvısı kompozisyonunda bozulma ile giden eş zamanlı sinovyal doku inflamasyonu ortaya çıkar. IL-1 β ve TNF- α osteoartritlik süreçte rol oynayan ve en önde gelen inflamatuvar sitokinlerdir. Her ikisi de mezenkimal hücrelerden nitrik

oksit (NO) salınımını uyarmaktadır. NO diğer serbest radikaller gibi kondrosit zedelenmesini ve apoptozisi arttırmaktadır. Glukozamin ve kondroitin sülfatın, kıkırdak hücre dışı matriks onarımında yapı taşı olarak rol oynadığı düşünülmektedir.²⁴ Kondrositler tarafından proteoglikan sentezindeki artış kondroitin sülfat etkisinde öne sürülen bir diğer mekanizmadır.²⁵ Ayrıca, kondroitin sülfat yıkıcı enzimlerin aktivitesini engellemektedir. Glukozamin sülfat in vitro NO ve prostaglandin E₂ sentezini azaltmaktadır. Osteoartritlik kıkırdak dokusunda gen ekspresyonunu önlemek glukozaminle tedavide öngörülen bir diğer mekanizmadır. Hem anabolik hem de katabolik genleri engellemesine rağmen, terapötik etkisinin anabolik aktiviteden daha çok katabolik aktivitesine bağlı olduğu öne sürülmektedir.²⁶ Glukozamin ve kondroitin sülfatın osteoartrit tedavisinde öngörülen etki mekanizmaları Tablo 1'de görülmektedir.

GLUKOZAMİN VE KONDRİTİN SÜLFATIN OSTEOARTRİT TEDAVİSİNDEKİ YERİ İLE İLGİLİ BİLİMSEL GERÇEKLER NELERDİR?

Nutrasötikler arasında, OA semptomlarını gidermedeki etkinliği ve hastalık modifiye edici potansiyeli açısından klinik çalışmalarda en çok kullanılan glukozamindir. Ancak hem glukozamin hem de kondroitin sülfat ile ilgili çalışmalarda, ister kombine olarak isterse ayrı ayrı verilmiş olsun, semptomları giderme ve eklem aralığındaki daralma sürecinin yavaşlatılması açısından, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.²⁸ Bunun nedeni, birçok çalışmanın az sayıda olgu ile yapılması ve metodolojik farklılıklar olabileceği gibi, biyoyararlanımı etkileyen bir

TABLO 1: Glukozamin ve kondroitin sülfatın osteoartrit tedavisindeki etki mekanizmaları.*

| Patogenetik süreç | Glukozamin sülfat | Kondroitin sülfat | Çalışma ortamı |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| NO üretimi | Azaltır | - | İn vitro |
| Kollajenaz aktivitesi | Azaltır | Azaltır | İn vitro veya in vivo |
| IL-1 β düzeyi | Azaltır | | İn vitro |
| MMP aktivitesi | Azaltır | Azaltır | İn vitro |
| Proteoglikan sentezi | Arttırır | Arttırır | İn vitro |

*Tablo, metinde yer alan çalışmaların sonuçları değerlendirilerek hazırlanmıştır.^{23,24,27}
NO: Nitrik oksit, IL-1 β : İnterlökin 1- β , MMP: Matriks metalloproteinazlar.

faktör olarak farklı ticari formların kullanılması olabilir. Bazı kaynaklara göre pozitif sonucun saptandığı çalışmalar ilaç endüstrileri tarafından finanse edilmiştir. 2005 yılında yayınlanan bir derlemede; 2.500'ü aşkın olguyu içeren 20 glukozamin çalışması değerlendirilmiş; 2-3 ay süreyle alınan glukozaminin, ne ağrıda ne de "Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC)" indeksi ile belirlenen fonksiyonel durumda düzelmeye yol açmadığı sonucuna varılmıştır.²⁹

Glukozamin ve kondroitin dizdeki OA'da yapısal ve semptomatik etkinliğinin araştırıldığı bir metaanalize göre: glukozamin grubunda tüm parametreler [eklem mesafesinde daralma, Lequesne indeksi, WOMAC, vizüel analog skala (VAS), mobilite ve güvenilirlik] açısından yüksek anlamlı etkinlik saptanmıştır. Kondroitin ise, Lequesne indeksi, VAS ve mobilite açısından etkili bulunmuştur. Güvenilirlik her iki ajan açısından da mükemmel olarak rapor edilmiştir. Bu çalışma, glukozaminin yapısal etkinliğini, her iki ajanın da birbirinden farklı olmayan semptomatik etkinliğini ortaya koymuştur.³⁰

Metilsülfonilmetan (MSM), dimetilsülfoksidin oksidize formu olup, bir diğer nutrasötik olarak meyvelerde, mısırda, domatestede, çay, kahve ve sütte bulunmaktadır. On iki haftalık, çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada diz OA'lı olgularda MSM tek başına ve glukozaminle kombine olarak verilmiştir. Ağrı ile ilgili semptomlarda anlamlı ölçüde azalma kaydedilirken, kombine tedavinin tekli tedaviden daha etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.³¹ Bir diğer çalışmada ise günde 2 kez verilen 3 g MSM'nin WOMAC ağrı ve fonksiyonel skorlarında gerileme açısından plasebodan daha üstün olduğu bildirilmiştir.³²

Glukozamin, MSM ve bunların ikili kombinasyonu ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada; glukozamin, MSM ve kombinasyon gruplarında ağrı ve şişlik semptomlarında gerileme gözlenmiştir.³³ Kombinasyon tedavisinde iyileşme, sadece glukozamin ya da sadece MSM kullanılan gruplara oranla daha hızlı ve daha anlamlı olarak rapor edilmiştir.

Bugüne kadar glukozamin ve kondroitin sülfatın osteoartritte kullanımı ile ilgili yapılmış en ge-

niş çalışmalardan biri 2006 yılında "The New England Journal of Medicine" dergisinde yayınlanmış olan "Glucosamine /Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)" çalışmasıdır.³⁴ Çok-merkezli, çift-kör, plasebo ve selekoksib kontrollü bu çalışmada; glukozamin, kondroitin sülfat ve ikili kombinasyonlarının, diz OA'daki etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış olup, çalışma Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından finanse edilmiştir. Semptomatik diz OA'lı 1.583 olgu 1.500 mg/gün glukozamin, 1.200 mg/gün kondroitin sülfat, glukozamin ve kondroitin sülfat, 200 mg/gün selekoksib ya da plasebo şeklinde tedavi gruplarına ayrılarak 24 hafta süreyle tedavi edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre: glukozamin ve kondroitin sülfat tek başına ya da kombine kullanımında, plasebo ile karşılaştırıldığında tüm olgu grupları içinde, ağrıyı etkili bir şekilde azaltmamıştır. Ancak, başlangıçta orta-ciddi diz ağrısı olan olgu alt grubunda, bu ikili kombinasyon tedavisine yanıt plasebodan daha yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (%79.2'ye %54.3, p= 0.002).

Diz OA'lı olgularda kondroitin sülfatın etkinliğinin araştırıldığı çalışmalardan birinde, olgular randomize olarak 800 mg/gün kondroitin sülfat ya da plasebo gruplarına ayrılan olguların eklem mesafesindeki daralma 2 yıllık sürenin sonunda radyografilerle değerlendirilmiştir. Plasebo grubunda progresif eklem mesafesi daralması saptanırken, kondroitin sülfat grubunda herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

1966-1999 yılları arasında yayınlanmış, plasebo kontrollü, glukozamin sülfat, glukozamin hidroklorid ya da kondroitin sülfatın en az 4 hafta süreyle kullanımının etkinliğinin araştırıldığı 15 çalışmanın meta-analizinde; OA semptomlarında orta-ileri düzeyde iyileşme kaydedilmiş olmakla birlikte, bu etkinin abartılmış olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu moleküllerin güvenli kullanımlarından ötürü, mütevazî etkinliklerine rağmen, OA tedavisinde oldukça geniş bir kullanım alanı bulabilecekleri belirtilmiştir.^{35,36}

Literatürde sayıları çok daha az olmakla birlikte, glukozamin ve kondroitinin topikal kulla-

nımları ile ilgili çalışmalara da rastlamak mümkündür. Bu çalışmalardan birinde; diz OA'sı olan 63 olgu randomize olarak topikal glukozamin kondroitin sülfat ve plasebo gruplarına ayrılmış ve 8 hafta süreyle tedavi edilmiştir.³⁷ Sonuç olarak; tedavi grubunda 4 haftalık uygulama sürecinde belirginleşen etkili bir analjezi elde edilmiştir.

Glukozamin ve kondroitin sülfatın OA tedavisindeki etkinliği SOAİ ile de karşılaştırılmıştır.^{7,38} Glukozamin sülfat diz OA'nın 4 haftalık tedavisinde ibuprofenden daha etkili bulunmuştur. Bir diğer çalışmada 3 x 500 mg/gün dozda glukozamin sülfatın, 3 x 400 mg/gün ibuprofenle benzer oranda ağrı semptomlarını giderdiği saptanmıştır. Glukozaminin, OA tedavisinde standart analjezik tedaviyi tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmasının faydalı olabileceği bildirilmiştir.³⁹ Kondroitin sülfat ise diklofenakla karşılaştırılmış, semptomları gidermede diklofenaktan daha etkili bulunmakla birlikte, arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır.

YAN ETKİLER

Üç yıl süreli 2 çalışmada yan etkilerin sıklığı, türleri ve ciddiyetleri açısından glukozamin ve plasebo grupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir.^{40,41} Kabuklu deniz ürünlerine allerjisi olan bireylerde doğal kaynaklı olduğu bilinen glukozamine de allerjik reaksiyon görülebilir, ancak bunların sıklığı plasebodan daha fazla değildir.

Glukozaminlerin glikoz metabolizmasına olası yan etkileri açısından literatürde birbiriyle çelişen bilgiler mevcuttur.⁴² Glukozaminin yüksek dozları glikoz homeostazını etkileyebilir,⁴³ ancak Tip 2 diabetes mellitus (DM)'lu olgularda glukozamin kondroitin kombinasyonunun kullanıldığı bir çalışmada, bununla ilgili hiçbir yan etki görülmediği bildirilmiştir.⁴⁴ Glukozaminin intravenöz uygulaması insülin direncine ve endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Ancak oral glukozaminin metabolik ve kardiyovasküler patofizyoloji açısından güvenilirliğinin değerlendirildiği kaliteli çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalardan birinde oral glukozamin 3 x 500 mg/gün dozunda ve her birinde 20'şer olgunun olduğu zayıf ve obez olgu gruplarına 6 hafta süreyle verilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna

göre, standart dozlarda oral glukozaminin, 6 hafta süreli kullanımı zayıf veya obez bireylerde insülin direncinde ve endotel disfonksiyonunda anlamlı bir artışa yol açmamıştır.⁴⁵

Bir diğer çalışmada ise; 6 hafta süreyle standart dozlarda glukozamin alan olgularda insülin direnci araştırılmış, altta yatan zayıf insülin duyarlılığı olan bireylerde, bu tedavi ile insülin direncinde ve damarsal fonksiyonlarda bozulmalar saptanmıştır.⁴⁶ Glukozaminlerin insülin direncine etkileri ile ilgili olarak elde edilen çelişkili verilere rağmen, birçok araştırmacı glukozamin kullanan Tip 2 DM'li olgularda glikoz homeostazının dikkatli monitörizasyonunu önermektedirler.⁴⁷

Çok yakın tarihli bir vaka raporunda; "international normalized ratio (INR)" da artışla sonuçlanan potansiyel glukozamin warfarin etkileşimi bildirilmiştir.⁴⁸ Araştırmacılar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve FDA'nın veri bankasında ilgili yayınları tarayarak, tek bir olgudan çok, bir derleme çalışması yapmış, warfarin ve glukozaminin birlikte kullanımlarının INR'de yükselmeye neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu nedenle olguya glukozamin önermeden önce, alınan öyküde devam eden warfarin kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır.

Glukozamin ve kondroitin sülfat, bugünkü bilgilerimizle "ilaç" olarak tanımlanmaktan çok, besin desteği olarak kabul görmektedir. Reçetesiz temin edilebilmesine rağmen, özellikle fiziksel tıp ve rehabilitasyon ile ortopedi uzmanları tarafından da artan sıklıkta reçete edilmektedir. Halen satışı devam eden ürünlerin saflık ve kalite kontrollerinin yapılması standardizasyon açısından önemlidir. Glukozamin ve kondroitin sülfatın yan etkiler açısından oldukça güvenli olmaları ve OA'daki etkinlikleri açısından olumlu kabul edilebilecek araştırma sonuçları, ortalama insan ömrünün uzamaya devam ettiği çağımızda bu hastalığın tedavisinde umut verici görünmektedir. Ancak bu moleküllerin hastalık modifiye edici etkilerinin kabul görmesi, biyolojik, farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için, geniş hasta gruplarını içeren ve iyi planlanmış başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kuettner KE, Thonar MA. Osteoarthritis and related disorders; cartilage integrity and homeostasis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998. p.8.6.1-16.
2. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997;350(9076):503-8.
3. Arası T. [Osteoarthritis, History, Definition and Classification]. In: Sarıdoğan M, ed. *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. 1st ed. İstanbul: Nobel Medicine Bookstores; 2007.p.1-7.
4. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, et al. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1 Suppl 1):1-10.
5. Akyüz G. [Definition, Classification and Epidemiology of Osteoarthritis]. In: Gökçe Kutsal Y, ed. *Modern Tıp Seminerleri: 7*. 1st ed. Ankara: Güneş Bookstore; 2000. p.13-8.
6. Evcik D, Babaoğlu ÜS. [Etiopathogenesis of Osteoarthritis]. In: Sarıdoğan M, ed. *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. 1st ed. İstanbul: Nobel Medicine Bookstores; 2007.p.51-71.
7. Eryavuz M. [Medical Treatment in Osteoarthritis]. In: Gökçe Kutsal Y, ed. *Modern Tıp Seminerleri: 7*. 1st ed. Ankara: Güneş Bookstore; 2000. p.109-21.
8. McHughes M, Lipman AG. Managing osteoarthritis pain when your patient fails simple analgesics and NSAIDs and is not a candidate for surgery. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8(1):22-9.
9. McColl GJ. Pharmacological therapies for the treatment of osteoarthritis. *Med J Aust* 2001; 175(Suppl):S108-11.
10. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
11. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):242-8.
12. Gök H. [Modifying Drugs in Osteoarthritis Treatment]. In: Sarıdoğan M, ed. *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. 1st ed. İstanbul: Nobel Medicine Bookstores; 2007. p.243-8.
13. Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(2):379-95.
14. McAlindon TE. Nutraceuticals: do they work and when should we use them? Best practice and research. *Clinical Rheumatology* 2006; 20(1):99-115.
15. Phoon S, Manolios N. Glucosamine. A nutraceutical in osteoarthritis. *Aust Fam Physician* 2002;31(6):539-41.
16. Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther* 2007;9(6): R117.
17. Reginster JY, Bruyere O, Fraikin G, Henrotin Y. Current concepts in the therapeutic management of osteoarthritis with glucosamine. *Bull Hosp Jt Dis* 2005;63(1-2):31-6.
18. Kart Köseoğlu H. [Utilization of Chondroprotective Agents in Osteoarthritis Treatment]. In: Karaaslan Y, ed. *Osteoartrit*. 1st ed. Ankara: MD Publishing; 2000. p.189-93.
19. Simánek V, Kren V, Ulrichová J, Gallo J. The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149(1):51-6.
20. Dodge GR, Jimenez SA. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(6):424-32.
21. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(2):129-38.
22. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365(9463):965-73.
23. Blanco FJ, Guitian R, Vázquez-Martul E, de Toro FJ, Galdo F. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum* 1998; 41(2):284-9.
24. Tiraloché G, Girard C, Chouinard L, Sampalis J, Moquin L, Ionescu M, et al. Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1118-28.
25. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):779-86.
26. Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5): 731-5.
27. EpMoti LT, Haritha N, Mohit J, Praveen Y. Glucosamine prevents in vitro collagen degradation in chondrocytes by inhibiting advanced lipoxidation reactions and protein oxidation. *Arthritis Research and Therapy* 2007;9:R76.
28. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2267-77.
29. Krasnokutsky S, Samuels J, Abramson SB. Osteoarthritis in 2007. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):222-8.
30. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163(13):1514-22.
31. Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R127.
32. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(3):286-94.
33. Usha PR, Naidu MU. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Investig* 2004;24(6):353-63.
34. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354(8):795-808.
35. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283(11):1469-75.
36. Poolsup N, Suthisang C, Channark P, Kittikuluth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005;39(6):1080-7.
37. Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2003; 30(3):523-8.
38. Davenport G; Primary Care Rheumatology Society Steering Committee. Rheumatology and musculoskeletal medicine. *Br J Gen Pract* 2004;54(503):457-64.
39. Ruane R, Griffiths P. Glucosamine therapy compared to ibuprofen for joint pain. *Br J Community Nurs* 2002;7(3):148-52.

40. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251-6.
41. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2113-23.
42. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol* 2005;43(2):187-201.
43. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, Daniels MC, Targher G, Caruso B, et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000;49(6):926-35.
44. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003;163(13):1587-90.
45. Muniyappa R, Karne RJ, Hall G, Crandon SK, Bronstein JA, Ver MR, et al. Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. *Diabetes* 2006;55(11):3142-50.
46. Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. *Am J Med Sci* 2007;333(6):333-9.
47. Adams ME. Hype about glucosamine. *Lancet* 1999;354(9176):353-4.
48. Knudsen JF, Sokol GH. Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: case report and review of the literature and MedWatch database. *Pharmacotherapy* 2008;28(4):540-8.