



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRAARTİKÜLER D VİTAMİNİ KULLANIMININ KIKIRDAK
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ABDUSSAMED GÜNAY

DANIŞMAN

DOÇ.DR. ABUZER ULUDAĞ

ADYAMAN – 2021



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRAARTİKÜLER D VİTAMİNİ KULLANIMININ KIKIRDAK
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ABDUSSAMED GÜNAY

DANIŞMAN

DOÇ.DR. ABUZER ULUDAĞ

ADYAMAN – 2021



ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Abuzer ULUDAĞ danışmanlığında Dr. Abdussamed GÜNAY tarafından yapılan “**İntraartiküler D Vitamini Kullanımının Kıkırdak İyileşmesi Üzerine Etkileri**” başlıklı tez çalışması/...../2021 tarihindeki tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **Ortopedi ve Travmatoloji** Anabilim Dalında **TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....: Doç.Dr.İsmail AĞIR

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı**

(İmza)

ÜYE.....:Doç.Dr.Abuzer ULUDAĞ

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı**

(İmza)

ÜYE.....: Doç.Dr.Emin ÖZKUL

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı**

(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2021

Prof. Dr. Ali AYDIN

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

ÖNSÖZ

Adıyaman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde almış olduğum uzmanlık eğitimi boyunca bilgi birikimlerini, tecrübe ve öngörülerini, anlayış ve sabır içinde benden esirgemeyen, uzman olarak yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm, beni her zaman destekleyen anabilim dalı başkanı ve klinik sorumlusu değerli hocam sayın Doç. Dr. İsmail AĞIR' a, tez danışmanım değerli hocam sayın Doç. Dr. Abuzer ULUDAĞ' a ve asistanlığım sürecinde bana destek olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Hacı Bayram TOSUN' a derin saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Multidisipliner bir çalışmanın sonucu hazırlamış olduğum tez çalışmamda bilgilerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kliniğinden Dr. Öğr. Üyesi Bilge AYDIN TÜRK' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli uzman abilerime ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her koşulda destekleyen ve bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan anneme babama, bu zorlu süreçte motivasyon ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşime teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Abdussamed GÜNAY

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1-KIKIRDAK DOKU	3
2.1.1-Eklem Kıkırdağı	3
2.1.1.1-Eklem Kıkırdağının Histolojisi	4
2.1.1.2-Eklem Kıkırdağının Fizyolojisi ve Fonksiyonu.....	12
2.1.1.3-Eklem Kıkırdağı Yaralanmaları.....	18
2.2-D VİTAMİNİ.....	40
2.2.1- Kimyasal Yapısı	40
2.2.2- D Vitamini Sentez ve Metabolizması.....	41
2.2.3- D Vitamini ve Kalsiyum Homeostazı.....	43
2.2.4- D Vitamini ve Kas İskelet Sistemi	44
2.2.5-D Vitamini Eksikliği.....	45
2.2.6- D Vitamini Eksikliğinin Proflaksisi	48
2.2.7- D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	48
2.2.8- D Vitamini Toksisitesi.....	49
3- GEREÇLER VE YÖNTEM	49

3.1.Cerrahi Prosedür	50
3.2.Değerlendirme.....	51
3.3.İstatistiksel Analiz.....	54
4- BULGULAR.....	55
4.1. Makroskopik Bulgular	55
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	61
5-TARTIŞMA	63
6-SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7-KAYNAKLAR	70

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ICRS: International Cartilage Repair Society (Uluslararası Kıkırdak Tamir Derneği)

ESM: Ekstrasellüler Matriks

PG: Prostaglandin

PGE: Prostaglandin E

ER: Endoplazmik Retikulum

rER: Ribozomal Endoplazmik Retikulum

GAG: Glikozaminoglikan

TGF- β : Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)- β

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

PDGF: Platelet Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)

IGF: İnsulin like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)

bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor (Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü)

FGF: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RA: Romatoid Artrit

IL-1: İnterlökin-1

MKH: Mezenkimal Kök Hücre

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

CPM: Continuous Passive Motion (Sürekli Pasif Hareket)

OKİ: Otolog Kondrosit İmplantasyonu

ACI: Autologous Chondrocyte Implantation (Otolog Kondrosit İmplantasyonu)

AMIC: Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (Otolog Matriks Kaynaklı Kondrojenez)

PRP: Platelet Rich Plasma (Trombositten Zengin Plazma)

m-ACI: Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Implantation

VDR: Vitamin D Receptor (D Vitamini Reseptörü)

IU: International Unit

OA: Osteoarthritis (Osteoartrit)

KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (Diz Yaralanması ve Osteoartrit Sonuç Skoru)

IKDC: International Knee Documentation Committee (Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi)

WOMAC: Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit Endeksi)

CMS: Coleman Methodology Score (Coleman metodoloji puanı)

MMP: Matrix Metalloproteinase (Matriks Metalloproteinaz)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D vitamini sentez ve metabolizması

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tam kat osteokonral defekt ve mikrokırık uygulaması

Resim 2. Deney grubu makroskopik görünüm

Resim 3. Kontrol grubu makroskopik görünüm

Resim 4. Deney grubu H&E X100 solda matür kıkırdak ve sağda fibröz doku ile karışık immatür kıkırdak alanları

Resim 5. Kontrol grubu H&E X100 altta yaygın fibröz doku üstünde immatür kıkırdak

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kellgren-Lawrence osteoartrit evrelemesi

Tablo 2. Diz eklemindeki lezyonun büyüklüğüne göre tavsiye edilen tedavi yöntemleri

Tablo 3. Serum 25(OH) vitamin D düzeylerine göre vitamin D durumu

Tablo 4. ICRS kıkırdak tamir değerlendirme skalası

Tablo 5. Rudert ve ark.'ı tarafından tanımlanan makroskopik kıkırdak skarlama sistemi

Tablo 6. Patolog tarafından yapılan kıkırdak iyileşme skarlaması

Tablo 7. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skoru toplam sonuçları

Tablo 8. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skorunun defekt onarım derecesi sonuçları

Tablo 9. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skorunun sınır bölgesine entegrasyon sonuçları

Tablo 10. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skorunun makroskopik görünüm sonuçları

Tablo 11. Rudert ve ark.'ı tarafından tanımlanan makroskopik skrlama sistemi sonuçları

Tablo 12. Makroskopik skrlama sistemi istatistik sonuçları

Tablo 13. Histopatolojik kıkırdak iyileşme skrlaması örneklerin sonuçları

Tablo 14. Histopatolojik kıkırdak iyileşme skrlaması istatistik sonuçları

ÖZET

İntraartiküler D Vitamini Kullanımının Kıkırdak İyileşmesi Üzerine Etkileri

Amaç: Bu çalışmada tavşanda diz kıkırdak defekti modeline uygun olarak medial femoral kondil eklem kıkırdağında tam kat oluşturulan dairesel kondral lezyonun iyileşmesinde intra-artiküler D vitamini enjeksiyonunun etkisi incelenmiştir.

Metod: Çalışmada 12 adet tavşan kullanıldı. Her grupta 6 adet tavşan olacak şekilde intra-artiküler D vitamini enjeksiyonu yapılacaklar deney grubu, intra-artiküler serum fizyolojik enjeksiyonu yapılacaklar ise kontrol grubu olarak planlandı. Çalışma sürecinde deney grubundan 2 adet tavşanın, kontrol grubundan 1 adet tavşanın ölmesi ve kontrol grubundan 1 hayvanın cerrahi sırasında mikro-kırık yapılırken kondilin kırılması üzerine çalışmaya her grupta 4 tavşanın olduğu toplam 8 tavşan (8 diz) ile devam edildi. Her iki gruptaki tavşanların da sol dizlerinin medial kondillerine 4x4mm boyutlarında osteokondral defekt oluşturulup sonrasında K telleri ile mikro-kırık uygulandı. Tavşanlara postop 7., 14. ve 21. gün olacak şekilde 3 adet diz içi enjeksiyon uygulaması yapıldı. Altıncı hafta sonunda tavşanlar sakrifiye edildi. Tavşanların sol diz femoral kondilleri çıkarılarak örnekler %10'luk formalin solüsyonu ile fikse edildi.

Bulgular: ICRS kıkırdak tamir değerlendirme skalasına göre deney grubundaki örneklerin iki tanesi evre 2 (normale yakın) ve iki tanesi evre 1 (normal) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise üç örnek evre 2(normale yakın), bir örnek evre 4 (ileri derece anormal) bulundu. ICRS kıkırdak tamir değerlendirme skalasına göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Makroskopik skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde ise gruplar arasında dolgu skoru ve yüzey skoru açısından fark anlamlı olmayıp renk skoru açısından anlamlı fark bulundu. (p=0.013)

Histopatolojik incelemede gruplar lezyon sahasında görülen immatür kıkırdak, matür kıkırdak ve fibrozis açısından gruplar karşılaştırıldı. Deney grubunda immatür kıkırdak ve matür kıkırdak gelişiminin kontrol grubundan anlamlı olarak farklı

olduğu ($p=0.003$, $p=0.013$) fibrozis gelişiminin ise kontrol grubunda deney grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. ($p=0.022$).

Sonuç: Tam kat eklem kıkırdaki defekti olan tavşanlarda uygulanan intra-artiküler D vitamini enjeksiyonunun erken dönemde matür kıkırdak ve immatür kıkırdak oluşumu üzerine pozitif etkisi olduğu görülmüştür. Geç dönem sonuçlara yönelik ise daha uzun takip süreli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kıkırdak hasarı, Kıkırdak iyileşmesi, D vitamini, eklem içi enjeksiyon, mikro-kırık

ABSTRACT

Effects Of Intraarticular Vitamin D Use On Cartilage Healing

Objective: In this study, the effect of intraarticular vitamin D injection on the healing of a circular chondral lesion formed in a full layer of medial femoral condyle articular cartilage in accordance with the model of knee cartilage defect in rabbit was examined.

Method: Twelve rabbits were used in the study. 6 rabbits in each group were planned as the experimental group for intraarticular vitamin D injections, and the control group for intraarticular saline injection. During the study process, 2 rabbits from the experimental group, 1 rabbit from the control group died, and 1 animal from the control group broke the condyle while micro-fractures were performed during surgery, the study continued with a total of 8 rabbits (8 knees) with 4 rabbits in each group. 4x4mm osteochondral defects were created to the medial condyles of the left knees of rabbits in both groups and then micro-fractures were applied with K wires. Postop to rabbits 7., 14. and on the 21st day, three intra-knee injections were applied. At the end of the sixth week, the rabbits were sacrificed. The left knee femoral condyles of the rabbits were removed and the samples were fixed with a 10% solution of formalin.

Findings: According to the ICRS cartilage repair Assessment Scale, two of the samples in the experimental group were found to be Stage 2 (close to normal) and

two to Stage 1 (normal). In the control group, three samples were found in Stage 2(close to normal) and one sample in Stage 4 (Advanced abnormal). According to the ICRS cartilage repair assessment scale, the difference between the groups was not statistically significant.

According to the macroscopic scoring system, the difference between the groups in terms of fill score and surface score was not significant, but a significant difference in terms of color score was found. ($p = 0.013$)

In histopathological examination, groups were compared in terms of immature cartilage, mature cartilage and fibrosis observed at the site of the lesion. In the experimental group, the development of immature cartilage and mature cartilage was significantly different from the control group ($p=0.003$, $p=0.013$), while the development of fibrosis was significantly higher in the control group than in the experimental group. ($p=0.022$)

Result: In rabbits with a full-fold articular cartilage defect, intra-articular vitamin D injection was observed to have a positive effect on the formation of mature cartilage and immature cartilage at an early stage. It is believed that longer follow-up and more comprehensive studies are needed for late-stage results.

Keywords: Cartilage damage, cartilage healing, vitamin D, intra-articular injection, micro-fracture

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit özellikle yük taşıyan eklemlerde birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan ve kemiklerin kıkırdak yüzeyinde yıkım ile karakterize progresif bir hastalıktır (1). Klinik olarak ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığıyla kendini gösteren osteoartritin etkili tedavisi hem hastanın ağrısını azaltarak aktivite düzeyini geliştirmeli hem de osteoartritin gelişimini geciktirmeli ve azaltmalıdır (2). Osteokondral defektlerin tedavisinde açık cerrahi prosedürler, kıkırdak transplantasyonu, doku mühendisliği, otolog osteokondral transplantasyon, otolog kondrosit implantasyonu, mikro-kırık ve drilleme, perikondral ve periosteal greftleme, fetal membran uygulaması ve intra-artiküler hyaluronik asit enjeksiyonlarını içeren birçok kıkırdak tamir seçenekleri geliştirilmiş olmasına rağmen (3,4), tam olarak normal bir kıkırdak dokusu elde edilememiştir (5).Fokal kıkırdak lezyonlarında subkondral drilleme ve mikro-kırık yöntemi sık uygulamalardan biridir. Bu yöntemle kemik iliğindeki multipotansiyel mezenkimal kök hücrelerin defekt alanına taşınması amaçlanır. Ancak bu prosedürle elde edilen tamir dokusu fibrokıkırdak yapıdadır. Bu fibrokıkırdak tamir dokusu tip 1 kollajenden zengin ve daha az proteoglikan içerdiğinden dolayı tip 2 kollajenden zengin olan normal hyalen kıkırdağa göre daha az dayanıklıdır (2,6-8). Bu nedenle tamir dokusunun kalitesini geliştirmek, uzun dönemde fonksiyonel ve stabil olabilen, aynı zamanda hyalin kıkırdağa benzer tamir dokusu elde etmek için ek tedavi girişimleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (9). Birçok hayvan deneyi çalışmasında osteokondral lezyonların tedavisinde subkondral drilleme veya mikro-kırık sonrası glikozaminoglikanlar sıklıkla kullanılmış olmasına rağmen (9,10), osteoartrit kıkırdaktaki kondrositler üzerine doğrudan etkili olan ve D vitamini reseptörlerini yeniden geliştirdiği gözlenen D vitamininin sistemik kullanılmasına rağmen eklem içi kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır (11). D vitamininin kıkırdak üzerine etkisinin olgun kondrositlerde proteoglikan sentezini uyarak metabolik transformasyon yoluyla D vitamini reseptörleri aracılığıyla doğrudan yaptığı (12) ayrıca D vitamininin eksikliği çeşitli kemik değişikliklerini etkileyerek kemik remodelinginin inhibe olması üzerinden osteoartrit oluşturabilir. Alternatif olarak da D vitamini anormal patofizyolojik fenomeni azaltarak ve kemik remodelingini arttırarak osteoartrite ilerlemesinin önlenmesine yardımcı olabilir (13,14).

Sonuç olarak D vitamini eksikliği ile osteoartrit arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Ancak bu ilişki çalışmalarda genellikle D vitamininin oral kullanımına bağlı sistemik etkileri araştırılarak yapılmıştır. Lokal diz içi uygulamalarının etkileri ise çok az çalışmaya konu olmuştur. Biz alışmamızda D vitamininin aktif formu olan kalsitriol kullanarak bu aktif metabolitin direk diz içi reseptörlerine bağlanarak kıkırdak gelişim ve kalitesini arttıracakını düşünmekteyiz.



2-GENEL BİLGİLER

2.1-KIKIRDAK DOKU

Kıkırdaklar, çeşitli fonksiyonel ihtiyaçlar için özelleşmiş üç farklı yapıda bulunur (15).

1.Hyalin kıkırdak: Vücutta en fazla bulunan, tip 2 kollajenin çok olduğu, homojen matriks ile karakterize, yetişkinde mobilize eklem yüzeylerinde ve büyümekte olan çocuklarda büyüme plaklarında rastlanan tiptir.

2. Elastik kıkırdak: Daha esnek ve fleksibl bir yapıya sahip olan bu yapıda tip 2 kollajenin dışında esnek lameller ve lifler bulunur. Trakea ve larinkste bulunur.

3. Fibroelastik kıkırdak: Tip 1 kollajenin fazla olması nedeniyle genellikle güç gerektiren vücut bölgelerinde bulunur. Tendon ve bağların kemiğe yapışma yerinde, menisküslerde ve iyileşen eklem kıkırdağında bulunur.

Biz bu çalışmada sinovyal eklem olan dizi ele aldık. Bundan dolayı çalışmamızda sonraki bölümlerde bu eklemlerdeki hyalin kıkırdak dokusu kısaca eklem kıkırdağı olarak adlandırılacaktır.

2.1.1-Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağı birkaç milimetre kalınlığında olmasına karşın, karakteristik yapısı sebebiyle eklem yüzeylerinde kayganlaştırma, şok absorpsiyonu ve erozyona mukavemet gibi temel kıkırdak işlevini yerine getirebilir ve bunun sayesinde kıkırdak dokusu kişinin yaşamı süresince milyonlarca defa yineleyen ağır yük maruziyetine rağmen yapısını koruyabilir (16).

Kıkırdak dokusu yapısal olarak zor koşullar altında ve düşük metabolik faaliyeti ile yaşamasından dolayı, bu koşullara dayanma ve görevlerini yerine getirme kabiliyeti çok gelişmiştir. Kıkırdak dokunun tek hücre türü olan kondrositin düşük metabolik faaliyeti birincil olarak kıkırdak doku matriksinin sürekliliğinin sağlanmasını hedeflemektedir; yalnız dokuda oluşan bir hasarın onarımı için çoğunlukla zayıf kalmaktadır. Kıkırdak dokusunun kompleks düzeninde meydana

gelen hasarlar çoğunlukla onarılamayıp kişide farklı düzeylerde morbiditelere neden olabilmektedir (16).

2.1.1.1-Eklem Kıkırdağının Histolojisi

Sinovyal eklemlerin kıkırdak dokusu özelleşmiş bir hiyalin kıkırdaktır. Eklem kıkırdağının kalınlığı birkaç mm civarındadır. Eklem kıkırdağı özgün olarak konveks yüzlerde merkezde, konkav yüzlerde ise çevrede daha kalındır. Eklem kıkırdağı öteki kıkırdak dokularından ayrı olarak fibröz yapıda bir perikondrium katmanı ile kuşatılmamıştır. Mikroskopik olarak bu mimariyi esas olarak ESM ve kondrositler oluşturur. Eklem kıkırdağında, vasküler yapılar, lenfatik sistem damarları ve sinirler bulunmaz ve ESM’i esasında su, proteoglikanlar (PG), kollajen (esas olarak tip 2) ve çok daha az seviyelerde diğer protein ve glikoproteinler meydana getirir. Eklem kıkırdağının gerilme güçlerine karşı direncini kollajen lifleri oluştururken PG molekülleri ezilmeye karşı direncini sağlar (1, 17, 18).

Eklem kıkırdağı yapısal olarak dört kısma ayrılarak incelenir: **tanjansiyel (yüzeyel) katman, transizyonel (geçiş) katman, radial katman (derin / orta tabaka) ve kalsifiye katman** (1, 17, 19, 20). Ayrı ayrı tabakadaki ESM ise üç kısma ayrılır: perisellüler kısım, teritoryal kısım ve interteritoryal kısım (16). Eklem kıkırdak kısımları ve ESM’in bölgeleri yapısal ve işlevsel olarak kendi aralarında değişiklik göstermelerine karşın kendi aralarındaki sınırlar genelde çok net değildir (1,19). **Tanjansiyel (yüzeyel) tabakada** kondrositler ve kollajen lifleri eklem yüzüne paralel sıralanmışken, derine indikçe hem hücreler hem de kollajen lifleri eklem yüzüne göre daha dik sıralanmaya başlarlar ve **derin tabakada** kondrositler eklem yüzüne tam dik sütunlar meydana getirecek şekilde örgütlenirler (1,17). Yüzeyel tabakada kondrositler elipse benzer şekilde olup alttaki tabakalarda artık yuvarlak şekilde görülürler (16).

2.1.1.1.1-Eklem Kıkırdığının Katmanları

Eklem yüzeyini meydana getiren kıkırdığın en üstteki katmanı tanjansiyel (yüzeyel) katmandır. Yüzeyel katman eklem kıkırdak kısmının %10–20’sini oluşturur (16). Yüzeyel katman kendi arasında iki ayrı tabakadan oluşur. En dışta, eklem kaygan yüzünde, ince fibriller ve çok az PG ihtiva eden fakat hücre olmayan lamina splendens adında bir tabaka ile örtülüdür. Bu hücre olmayan katman alt tarafında ise kollajen lifleri ve elipse benzer şekilde olan kondrositler yüzeye paralel sıralanmışlardır (1,17,19). Bu katman PG içeriği olarak en fakir, PG kümeleri en küçük, su içeriği ve fibronektin yoğunluğu ise en fazla olan kıkırdak katmanıdır (16,19). Yapılan çalışmalarda bu katmandaki kondrositlerin PG’ leri daha seri bir şekilde bozarken, kollajen ve PG’ leri daha az ürettiği gösterilmiştir. Yüzeyel katmandaki kollajen liflerinin eklem yüzüne paralel biçimde sıralanmaları bu katmana gerici ve çaprazlayıcı güçlere karşı olan mukavemetini kazandırır. Hatta alttaki katmanın presleme güçlerine karşı olan dirençlerine de yardımı olur. Bu katmanın kıkırdak dokudan çıkarılması dokunun geçirgenliğini artırarak dokunun sıkıştırmaya karşı direncini düşürür (19). Yüzeyel katman bununla birlikte sinovyal sıvı ile matriksin yoğunlukları arasında bir set vazifesi de yaparak kıkırdak dokusunun bağışıklık sisteminden soyutlanmasını sağlar ve eklemde bulunan sakıncalı içeriklerin zararlarını önler (19).

Transizyonel (geçiş) katmanında kollajen lifleri daha düzensiz olup karışık bir tarzda sıralanmışlardır (16). Bu katmanda kondrositler yüzeyel katmandakilere göre biraz daha yuvarlak şekildedirler ve daha iridirler (16,17). Bu katmanda kondrositler kendi başlarına görülebildikleri gibi ikili veya üçlü hücre grupları şeklinde de görülebilirler (17). Mikroskopik incelemede bu katmandaki kondrositlerin fazla sayıda endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı bulundurdıkları için metabolik olarak daha üretken hücreler olduğu görülmektedir. ESM’ te ise yüzeyel katmana göre daha çok PG mevcut iken su içeriği azalmıştır (19). Geçiş katmanı eklem kıkırdak kalınlığının %40–60’ını meydana getirir (16).

Radial katman (derin /orta katman), eklem yüzüne dik bir biçimde sıralanmış olan kalın kollajen lifleri içerir (16,41). Kondrositler ise yuvarlak bir formda olup eklem yüzüne dik olacak tarzda kolonlar oluştururlar (16). Bu katmanda

da hücreler gruplar şeklinde bulunabilirler (39). PG içeriği bakımından en bol olan ve su içeriği bakımından en düşük olan kıkırdak katmanı bu katmandır ve kıkırdak kalınlığının yaklaşık %30'unu meydana getirir (16).

Kalsifiye katman ise eklem kıkırdak dokusunun en aşağıdaki katmanıdır. Bu katman ile üzerindeki derin katmanı birbirinden **tidemark** adı verilen ve içeriği net olarak anlaşılmayan bir yapı ayırır (16). Derin katmandaki kollajen lifleri tidemark adı verilen kısmın içine doğru uzanırlar (19). Yaşlandıkça kıkırdak kalınlığı incelirken tidemark da yüzeye ilerler ve derinde kalsifiye kıkırdak dokusu ile kemik doku yer değiştirirler (17). Kalsifiye katmanı, üstündeki hiyalin kıkırdağı aşağıdaki subkondral kemiğe birleştirerek kıkırdak dokusu ile kemik arasında bir bağlantı görevi görür. İlaveten bu katman gıda ürünlerinin subkondral kemikten kıkırdağa erişmesini önleyerek kıkırdağın beslenmek için tamamıyla sinovyal sıvıya bağımlı olmasına neden olur (16). Kalsifiye katmanındaki kıkırdak hücreleri, üst katmanlardaki hücrelere göre çok daha küçüktür ve içeriğinde çok az sayıda endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı yer alır. Bu hücreler bazı bölgelerde tümüyle kalsifiye matriks ile sarılmışlardır ve bundan dolayı da metabolizmaları çok yavaşlamıştır (19).

2.1.1.1.2-Eklem Kıkırdak Matriksinin Kısımları

Kıkırdak dokunun ekstrasellüler matriksi üç kısımda incelenir. Kondrositleri etrafındaki matrikse bağlayarak hücreyi eklem yük alması sırasında meydana gelen sıkıştırma ve bozulma kuvvetlerine karşı koruyan **perisellüler matriks ile teritoryal matrikstir**. İlaveten bu kısımlar eklem işlevi esnasında kıkırdak dokuda görülen şekil değişiklikleri ile ilgili mekanik uyarıların kondrosite iletilmesinde de görevlidirler. Matrikse mekanik özelliklerini kazandıran ise **interteritoryal matrikstir** (19).

Perisellüler matriks, kondrositin etrafını çevirerek ince bir kat meydana getiren kısımdır ve hücrenin etrafı ile uyarı iletimini ayarlayan kısımdır (16). Bu kısımda PG'lar, ankorin CII gibi nonkollajen proteinler ve tip VI kollajen bulunurken tuhaf bir şekilde bu kısımda fibriller halinde kollajen çok çok azdır (16,19). Kondrositlerin sitoplazmik bağlantıları perisellüler matriks boyunca devam ederek teritoryal matrikse erişir (19).

Teritoryal matriks, perisellüler matriksi saran, ince kollajen lifler bulunduran ve yüklenme esnasında kondrositi mekanik olarak destekleyen kısımdır (16). Kondrosit (veya kondrositler) ile etrafındaki teritoryal matriks ve perisellüler matrikse kondron denir (16,17). Teritoryal matriks bazı kısımlarda birden fazla kondrosit ve perisellüler matriksi kuşatırken, derin katmanda kondrositlerin meydana getirdiği kolonları kuşatır. Teritoryal matriksin hücreye yakın taraflarında kollajen lifleri perisellüler matrikse bağlanırken, daha uzak taraflarda fibriller birbirleri ile kesişerek hücreyi dış kısmından sarıp koruyan bir çeşit örgüden sepet meydana getirirler. Bu bölümdeki kollajen fibrillerinin kalınlığı çevresinde arttıkça ve birbirlerine paralel bir hale gelmeye başladıkça interteritoryal matrikse geçiş başlar; fakat bu geçiş çok keskin bir şekilde kendisini belli etmez (19).

ESM'in en büyük kısmı **interteritoryal matrikstir** ve ESM'in mekanik özellikleri üzerinde en çok payı olan kısımdır. PG içeriğinin ve kalın kollajen liflerinin çoğunluğu bu kısımda bulunur. Eklem kıkırdak katmanlarında daha önceden söz edilen kollajen liflerinin farklı yönlerde sıralanması işte bu bölümde olmaktadır. Bu nedenle interteritoryal matriks, farklı kıkırdak katmanlarında farklı organize olur bu da her bir kıkırdak katmanının değişik biyomekanik özellikte olmasına neden olur (16).

2.1.1.1.3-Kondrosit

Kondrositler eklem kıkırdağının esas hücreleridirler ve bütün kıkırdak hacminin yalnız %1'ini meydana getirirler (19). Kıkırdak dokuda hücreler arası iletiler az olmakla beraber mevcuttur ve kıkırdağın uyarıcılara bir bütün olarak reaksiyon vermesini sağlarlar. Daha önce de anlatıldığı üzere kondrositlerin biçimleri ve bünyeleri bulundukları katmanlara göre çeşitlilik göstermektedir

Bu hücrelerin sitoplazmasında güçlü sentetik kabiliyetlerini ortaya koyan endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı organelleri mevcuttur (17,19). Mikroskopik incelemede kondrositlerin içerisinde ayriyeten intrasitoplazmik iplikçikler, lipid, glikojen ve salgı kesecikleri bulunur (17,19). Kondrosit çekirdeği metabolik yönden aktif birçok hücre gibi yuvarlak biçimdedir, ökromatik boyanır ve içinde yüksek protein sentez kabiliyetini gösteren birçok nukleolus vardır (17). Bir bölümünün

yüzeyinde hücre uzantıları da bulunmaktadır. Bunların, matriksteki mekanik değişiklikleri sezme gibi bir görevleri de olduğu sanılmaktadır (19).

Kondrositler, mezenkimal kök hücrelerin başkalaşması ile meydana gelir. Kıkırdak dokusu ilk başta mezenkimal kök hücrelerin öbekler düzenleyerek kıkırdak matriksi oluşturmaları ile meydana getirilirler (yaklaşık sekizinci gebelik haftası) (19). Mezenkimal kök hücrelerinin başkalaşması ile meydana gelen ilk baştaki genç kıkırdak hücrelerine kondroblast denir. Bu hücreler yetişkin kondrositlerine kıyasla daha küçüktür ve daha yassıdır, birçok hücreyel uzantılarla hücreyel arası ilişkilere sahiptirler. Bu ilişkiler, hücreler arası matriks meydana gelip bölünmeler neticesinde oluşan hücreleri birbirinden ayırdığında kaybolurlar (17). Hücreler birbirinden ayrıldığında ve hücreler daha yuvarlak olmaya başladığında kıkırdak dokusu mikroskobik olarak fark edilebilir hale dönüşür (16,39,41). Kıkırdağın bu meydana geliş ve büyüme evresinde hücre yoğunluğu maksimum seviyededir. Kondroblastlar devamlı olarak hızla bölündüğü ve büyük miktarlarda matriks oluşturduğu için kıkırdağın oluşma evrelerinde hücreler maksimum metabolik aktivite düzeyindedirler (41). Bu hücreler geliştikçe bölünme kabiliyetlerini yitirirler ve metabolik yönden daha az aktif hale dönüşürler. Bu hücreler kondrosit ismini alır. Kondrositler geliştikçe büyürler ve daha yuvarlak bir yapıya dönüşürler (17). İskelet gelişimi sırasında metabolik aktivite düzeyi, matriks sentez hızı ve hücre bölünmesi gittikçe azalır (19). İskelet olgunlaşması tamamlandıktan sonra kondrositler, öğrenildiği kadar artık bölünmezler ve yalnızca matriks üretimine devam ederler. Gelişmiş ve metabolik yönden daha az aktif bir aşamaya geçen kondrositlerin çekirdeği heterokromatik boyanıp nukleolusları büzülür ve bu da hücrelerin protein üretme kabiliyetlerinin azaldığını gösterir. Bundan dolayı bir eklem kıkırdağı kondrositinin etkinliği ve işlevi büyüme evresinde iskelet olgunlaşması tamamlandıktan sonraki durumuna göre çok farklıdır. Büyüme evresindeki bir kişide kondrositler matriks sentezleyerek kıkırdak dokusunun hacmini de yükseltirken, bir yetişkin kıkırdağında bu duruma rastlanılmaz ve kondrosit yalnızca dokunun üretim-tüketim döngüsünden ve remodelizasyonundan sorumludur (16, 17, 19).

Hiyalin kıkırdak dokusunda kondrositler genel olarak birlikte kümeler şeklinde bulunurlar. Bu toplulukta aynı teritoryal matriks içinde olan kondrositler aynı

kondroblasttan bölünme sonrası meydana gelen ve olgunlaşmış olan hücrelerdir. Bu gruplar izogen hücre grupları olarak adlandırılır ve her bir gruba etrafındaki matriks ile birlikte kondron adı verilir. Bu gruplarda birbirlerine komşu hücrelerin bitişik kısımları yuvarlaklığını yitirerek daha düz bir hal alır. Eklem kıkırdak dokusunda diğer hiyalin kıkırdak dokularına kıyasla izogen hücre grupları daha az görülür (17).

Kıkırdak dokuya biyomekanik özelliklerini veren ESM'in sürekliliğinin sağlanması kondrositlerin ana görevleridir. Bu hücreler mekanik zorlanmalara, büyüme faktörleri ve interlökinler gibi maddelere ve bazı farmakolojik araçlara karşı hassastırlar (16). Kondrositler, bütün bu özellikleri de dikkate alınınca, esasında metabolik yönden diğer başka bir iyi beslenen organın hücresi kadar metabolik faaliyet gösterir; fakat düşük hücre yoğunluğu sebebiyle bir bütün olarak kıkırdak dokusunun metabolik faaliyeti epeyce düşüktür (19).

2.1.1.1.4-Ekstrasellüler Matriks

Eklem kıkırdak dokusunun ağırlığının %65-80'ini su meydana getirir. Kıkırdak dokuda ESM'in su haricindeki içeriği aslında kollajen ve PG' ler tarafından meydana getirilse de lipitler, fosfolipitler, nonkollajen proteinler ve glikoproteinler de matriks içeriğinde yer almaktadır (16).

Yüzeyel katmanda eklem kıkırdağı matriksinin su içeriği ağırlığının %80'i olup, derin katmanda ise %65'idir. ESM yapısındaki moleküler boşluklar aracılığıyla suyun matriks içerisindeki akışkanlığı ve bu şekilde dengesi sağlanır. ESM yapısında erimiş şekilde sodyum, kalsiyum, klor ve potasyum mineralleri de yer alır. Kıkırdağın sıvı içeriğinin kıkırdakta bulunan moleküller arasındaki aralıklarda eklem yüzeyi boyunca sirkülasyonu, kıkırdağın biyomekanik özelliklerine fayda sağlamakla beraber erimiş haldeki besinlerin matriks içerisindeki transferinde de önemli rol alır. Kıkırdak dokunun su içeriği hem tek başına hem de PG molekülleri ile kurduğu bağ sayesinde eklem kıkırdağının sıkıştırma kuvvetlerine karşı üst seviyede bir dayanıklılık gücü sağlar. ESM içerisinde bulunan çok küçük çaptaki moleküler boşlukların oluşturduğu sıvı hareketiyle oluşan sürtünme kuvveti, matriks içerisindeki hidrostatik basınç ile birleşince, eklem kıkırdağının çok ağır kompresif yüklere dayanmasını sağlar (16).

Eklem kıkırdagının kuru ağırlığının %60'ı kadarını kollajen lifleri teşkil eder. Kollajen yoğunluğunun bütün kıkırdak dokusunda aşağı yukarı aynı olmasına karşın kollajen liflerinin düzeni incelenen katmana göre farklılık göstermektedir. Kollajen liflerinin tipik özellikleri kıkırdak dokusuna gerilme dayanıklılığını kazandırır (16). Eklem kıkırdagı yapısındaki kollajenlerin %90-95'i tip II kollajen olup çapraz bağlı liflerin temel yapı taşıdır (16,19). Geri kalan miktarını ise tip VI, IX, X ve XI kollajenler teşkil eder (16). Tip IX kollajenler çapraz bağlı liflerin yüzeysel kısımlarına kovalent olarak tutunurlar ve matriks yönünde uzanarak burada diğer tip IX kollajen liflerine bağlanırlar. Bu vesileyle kollajen fibril ağının bir araya gelmesinde ve bu ağın PG'' ler ile bağlanmasında da görev alırlar. Tip XI kollajenler, tip II kollajenlere kovalent olarak tutunurlar ve tahminen çapraz bağlı lif yapısına katkı sağlarlar. Tip IX ve XI kollajenler beraberce kollajen fibrillerinin meydana gelmesinde ve stabil olmalarına katkıda bulunurlar. Tip VI kollajen, perisellüler matrikste yer alır ve kondrositlerin matrikse bağlanmasına yardım eder. Tip X kollajen ise yalnızca kalsifiye kıkırdakta hücrelerin etrafında yer alır ve kıkırdagın mineralizasyonunda görevli olduğu tahmin edilmektedir (19).

Tip II prokollajen zincirleri hücre içerisinde ribozomal endoplazmik retikulum (rER) içinde üretilir. Bu zincirler rER içerisinde üçlü sarmal düzenini edinir ve bazı karbonhidratlar da yapıya katılır. Meydana gelen bu molekül golgi cisimciğine iletildikten sonra burada glikozilasyona uğrar ve neticede oluşan prokollajen yapısı matrikse gönderilir.

ESM'te prokollajen içeriğindeki terminal peptitler enzimatik olarak molekülden uzaklaştırılarak tropokollajen yapısı meydana gelir ve bunlar da nihayet birleşerek kollajen liflerini meydana getirir (17).

Kollajenin karakteristik makromoleküler yapısı üçlü sarmal halinde birbirine karışmış üç adet alfa polipeptit zinciridir (tropokollajen) (16,17). Polipeptit yapısını meydana getiren esas aminoasitler glisin ve prolindir. Bunlarla birlikte bulunan hidroksiprolin, yaptığı hidrojen bağları ile moleküle dayanıklılık verir. Hidroksilisine de kovalent çapraz bağlar tesis ederek kollajenin üç boyutlu yapısının dayanıklılığına yardım eder. Kıkırdak dokusuna gerilme direnci ve kuvvet sağlayan çapraz bağlı liflerdir. Bu liflerden üretilen ağ ayrıca yapısında PG' leri bulundurur ve bu PG

moleküllerinin içlerine su çekmesiyle genişleyip kıkırdak dokunun kompresif dayanıklılığına da yardım eder (16).

Kıkırdak dokunun mevcut kütlelerinin %10-15'ini, susuz kütlelerinin ise %25-30'unu proteoglikanlar meydana getirir (16,19). Kollajenler gibi PG'ler de kondrositler aracılığıyla üretilir ve ESM'e salınır. PG esas olarak bir çekirdek protein molekülüne kovalent bağla tutunmuş glikozaminoglikan (GAG) moleküllerinden meydana gelir. Bu temel yapı birimine PG agregan molekülü adı verilir (16). Birçok PG agregan molekülü ise birleştirici proteinler aracılığıyla bir tane hyaluronan molekülüne kovalent olmayan bağlarla bağlanarak PG agregatlarını meydana getirir. PG agregatlarının meydana gelmesi PG'lerin matriks içerisinde sabit kalmasına ve kollajen ağı ile PG arasındaki bağlantının devamlılığını kazanmasına katkı sağlar. PG agreganlar kollajen lifleri içerisine girerler ve kümeler şeklinde matriks PG kısmının %90'ını meydana getirirler, kümelenmemiş büyük PG'ler ise %10'unu oluştururlar (16,19).

GAG molekülü, dallanmayan ve tekrar eden disakkarit birimlerinden meydana gelen tek bir zincirdir (16). Keratan sülfat, dermatan sülfat ve kondroitin sülfat molekülünün 4- ve 6- sülfat izomerleri disakkarit zinciri üreten moleküllerden en fazla görülen moleküllerdir (16,17). Bu disakkarit birimleri yapılarındaki sülfat ve karboksil gruplarından dolayı negatif yüklüdürler ve bu nedenle birbirlerini iterken daha sonra meydana getirecekleri PG agregatları içerisine su ve katyonları (kalsiyum, sodyum) alırlar. Hyaluronat da bir GAG'dır fakat diğer GAG'lardan farklı olarak sülfat grubu yoktur ve bir çekirdek protein molekülüne tutunmaz. Hyaluronat ile meydana gelen PG agregatının yapısındaki bağlayıcı proteinlerde eksiklik ya da yapı hasarlanması gibi zamanlarda (artrit, yaşlanma gibi) PG agregatının molekül çapı küçülür ve bu da ESM'in yapısını güçsüzleştirerek kıkırdağın biyomekanik özelliklerini yok eder (16).

Eklem kıkırdağı matriksinde, agregat oluşturmayan fibromodulin, biglikan ve decorin adında üç çeşit PG daha mevcuttur. Bir dermatan sülfat zinciri içeren decorin iken, iki dermatan sülfat zinciri içeren biglikandır. Fibromodulinde ise birçok keratan sülfat zinciri bulunur. Matriksteki toplam PG miktarının %3'üne eş değer bu PG'ler normalinden daha ufaktır ve kollajen lifleri ile bir arada görülürler. Agregat

oluşturmayan bu PG'lerin içerdikleri çekirdek proteinleri çok daha ufaktır. Bunların esas görevi matriksteki diğer moleküllere tutunarak hücre fonksiyonlarının organizasyonuna katkı sağlamaktır. Decorin ve fibromodulin tip II kollajene tutunarak kollajen ağının düzenlenmesinde rol oynarken, biglikan perisellüler matrikste tip VI kollajene tutunur. Bu küçük agregat oluşturmayan PG'ler hatta matrikste dönüştürücü büyüme faktörü- β '(transforming growth factor- β ; TGF- β) ye tutunarak bu sitokinin kıkırdak dokudaki işlevlerini da düzenler (16,19).

ESM'te çok fazla incelenmemiş olan kollajen dışı proteinler ve glikoproteinler de mevcuttur. Bunlar kıkırdak dokusunun kuru ağırlığının neredeyse %15-20'sini oluşturur (19). Bu moleküller bazen monosakkaritlere ya da oligosakkaritlere tutunmuş şekilde görülebilirler ve ana görevlerinin ESM yapısının devamlılığının sağlanması olduğu tahmin edilmektedir. Bu moleküllere örnek olarak fibronektin, tenaskin, ankorin CII ve kıkırdak oligomerik proteini gösterilebilir (16). Ankorin CII, kollajen liflerine tutunan kondrosit yüzey molekülüdür ve kondrositlerin matrikse bağlanmasını sağlar. Tenaskin ve fibronektinin kıkırdak dokusundaki görevleri kesin olarak bilinmemekle beraber hücre ile matriks arasındaki bağlantıda ve dokunun osteoartrit ya da enflamatuar hastalıklara cevap verilmesinde rol oynadıkları tahmin edilmektedir. Kıkırdak oligomerik proteini kıkırdak dokusunun teritoryal kısmında bulunur ve kondrositlere tutunur. Bu proteinin önemi sinovyal sıvıdaki kısmının kıkırdak üretim tüketim döngüsüne ilişkin bilgi vermesi ya da erken dönem osteoartritin tanısında kullanılabilesidir (19).

2.1.1.2-Eklem Kıkırdağının Fizyolojisi ve Fonksiyonu

Eklem kıkırdağını meydana getiren ve sürekliliğini temin eden kondrositler kan ve lenf damarlarının bulunmadığı veya innervasyonun olmadığı bir ortamda canlılığını devam ettirerek kıkırdağın yapısının devamını sağlayıp meydana gelen hasarların bir dereceye kadar onarımını yapmaktadır. Kıkırdak dokusunda kondrositlerin besinleri nasıl sağladığı halen kesin bir biçimde anlaşılmamış olsa da besinlerin sinovyal sıvıdan difüzyon ile kondrosite kadar iletildiği tahmin edilmektedir (16,17). Ayrıca, bu işlem için subkondral kemik doku ile eklem kıkırdağının arasındaki bağlantının güçlü olması gerektiği de bilinen bir gerçektir. Besinlerin kondrositlere difüzyon aracılığıyla az miktarda erişebildiği bir zeminde

kondrositlere iletilen oksijen de çok azdır. Bundan dolayı kondrosit metabolizmasının hızlı olmasının yanında enerji yapımı temelde anaerobik solunumla olmaktadır (16). Bu sınırlamaların nihayetinde eklem kıkırdak dokusunun kalınlığının sadece birkaç milimetre olacak şekilde kısıtlandığı tahmin edilmektedir (17).

2.1.1.2.1-Eklem Kıkırdağının Biyomekaniği

Eklem kıkırdak yüzeyleri eklem bütünü faaliyetleri boyunca ağırlığın eklem üzerinden alınmasında bir ara yüz olarak görev alır. Bu görevi esnasında incelenen eklem görece farklı oranlarda yüke maruz kalır. Mesela, diz eklemi tüm faaliyetleri esnasında yaklaşık vücut ağırlığının 3 katı bir kuvvete dayanmak mecburiyetindeyken, bu yüklenme koşu esnasında da vücut ağırlığının 10 katı, zıplama ile ise 20 katı olabilmektedir. Eklem kıkırdağının saf yapısı bu yüklerin oluşturduğu enerjinin depolanmasını ve eklem boyunca ulaştırılmasını sağlar. Mekanik enerjiyi kendi yapısında depolayıp yük kaldırıldığında bu enerjiyi kullanan kıkırdak doku, kırıcı ya da deforme edici güçlere maruz kaldıktan sonra yapısını korur ve şeklini geri kazanabilir (16).

Eklem kıkırdağı gerilme ve ezilme kuvvetlerine ciddi anlamda dirençlidir. Kıkırdak dokunun tamamı birlikte görev alsa da kollajen lifleri arasındaki çapraz bağlar bilhassa gerilme direncini sağlarken ezilme kuvvetlerine karşısında ise çok az bir dayanıklılık sağlarlar. Ezilme kuvvetlerine karşı direnç bilhassa proteoglikanlar ve bunların kollajen lifleri arasında tuttuğu su aracılığıyla sağlanır. Kıkırdak yük altındayken uygulanan ezilme gücü, aralarında su olan ve negatif yüklü GAG'leri birbirlerine yakın tutmaya çalışır. Bu esnada PG agregatı içinden dışarıya çıkarılan ve kısmen matriksin daha az kuvvete uğrayan kısımlarına doğru taşınmış olan su, ezici güç yok olduğunda yükten kurtulan kısma geri döner. Dayanıklı bir kollajen ağı, aralarındaki PG moleküllerinin depolayacağı su miktarını belirler. Bu ağın mekanik yetersizlikle ya da dejeneratif eklem hastalıklarında bozulması halinde PG makromoleküllerinin depoladığı su ve genişleyebilme kapasiteleri artar; bu da molekül içerisindeki su miktarını arttırıp dokunun daha geçirimli ve daha yumuşak hale gelmesine neden olarak direncini önemli ölçüde düşürür (16).

Eklem kıkırdığını yineler tarzda uygulanan yüklere karşı dirençli kılan, yapısının bifazik özelliğidir. Kıkırdak dokusunun katı kısmını PG'ler, kollajen ve diğer makromoleküller meydana getirirken, sıvı kısmını su meydana getirir. Eklem kıkırdığının biyomekanik niteliklerinin tamamı bu iki kısmın kendi aralarındaki iletişimi ile ortaya çıkar. Matriksin katı kısmının mikroskobik seviyedeki gözenekli yapısı sayesinde, eklemde yüklenme esnasında matriksin sıvı kısmı bu gözenekler vesilesiyle kıkırdak içerisinde yer değiştirerek katı kısmın yükün çok az bir miktarına maruz kalmasını sağlar. Sıvı kısmın kuvvetlerin büyük miktarını yüklenmesine karşın katı kısmın bu kuvvetlerden saklanmasına katı kısmın gerilim kalkanı (stress shielding) adı verilir. Normal bir kıkırdakta normal faaliyetler esnasında eklem kıkırdığına gelen kuvvetin %95'ini interstisyel sıvı yüklenir. Eklem kıkırdığı sürekli bir yüke maruz kaldığında zamanla artan miktarda şekil bozulmasının olması kıkırdak dokusunun viskoelastik nitelikte olduğunu gösterir. Kıkırdığın viskoelastik niteliği akışkanlığa bağlı ve akışkanlıktan bağımsız olmak üzere iki özelliğiyle meydana gelir. Kıkırdığın viskoelastikliğinin akışkanlıktan bağımsız özelliğinin nedeni matriksteki PG molekülleri arasındaki sürtünmedir. Akışkanlığa bağlı mekanizmanın nedeni ise matriksin su içeriğinin akışı ve buna karşı meydana gelen sürtünmedir. İnterstisyel sıvının matriks içerisindeki davranışı kıkırdak dokunun viskoelastik özelliğinin temel kaynağıdır. Dokunun gözenekliliği arttıkça (yani por çapı arttıkça) oluşturduğu sürtünme azalır ve bunun neticesinde de yük altındayken ESM'i muhafaza edecek gerilim kalkanı etkisini gerçekleştiremez. Dejeneratif eklem hastalıklarındaki olay da buna benzemektedir (artmış su miktarı ve artmış geçirgenlik neticesinde ESM'in yüklenmelerden korunamaması) (16).

Sünme ve gerilim boşalması eklem kıkırdığının diğer iki biyomekanik özelliğidir. Her iki özellik de yine matriks içerisinde suyun yüklenme esnasında yer değiştirmesi sonucunda meydana gelmektedir. Sünme, bir viskoelastik maddenin sürekli bir yük altında ilk önce hızlı deforme olması sonrasında yavaşça deformasyonun belli bir düzeye kadar devam etmesi durumunu belirtir. Gerilim boşalması ise bir maddeyi belli bir deformasyon seviyesinde tutmak için zorunlu olan ilk baştaki stresin zamanla azalmasını belirtir (16).

Kuvvetler genelde ezici ve kimi zaman da çekme kuvvetleri olarak incelense de çaprazlama kuvvetleri de kıkırdak dokunun çoğu kez karşılaştığı bir etkidir. Çaprazlama kuvvetleri altında kıkırdağın davranış biçimi biraz farklılık gösterir. Çaprazlama kuvvetlerine maruz kalan kıkırdak dokusunun daha önce anlatılan gerilim boşalması ve sünme özellikleri sıvı akışından bağımsız olarak PG ve kollajen matriks içerisindeki moleküller arasındaki sürtünmeye nedeniyledir. Çaprazlama kuvvetleri altındaki dayanıklılığına en fazla katkıyı sağlayan kıkırdak tabakasının orta katmanındaki düzensiz dizilmiş kollajen lifleridir (16). Bu liflerin kuvvetin yönüne göre tekrardan düzenlenmesiyle kıkırdağa gittikçe artan bir direnç sağlanmış olur.

2.1.1.2.2-Eklem Kıkırdağının Metabolizması

Kıkırdak doku içerisindeki düşük oksijen yoğunluğuna rağmen kondrositin metabolik faaliyeti epeyce yüksektir. Kondrosit, kıkırdak matriksin devamlı kendini yenilemesine vesile olurken önemli ölçüde anaerobik metabolik faaliyetlere bağımlıdır. Kondrosit, matriks içeriğindeki molekülleri oluştururken bunun yanında dış ortamda yer alan matriks moleküllerini yıkacak enzimleri de sentezler. Kondrositin ince bir denge gözeterek görev aldığı bu faaliyetleri dış ortamdan gelen mekanik ve kimyasal pek çok faktörden etkilenebilir. Birçok sitokinin kondrosit metabolizmasında olumlu veya olumsuz etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Bu maddelerin otokrin veya parakrin yöntemlerle kondrositlerin iletişimde önemli rol üstlendikleri tahmin edilmektedir. Kondrositin dışarıdan gelen herhangi bir uyarıcıya karşı verdiği esas yanıt matriks yapısında değişiklik oluşturmastır. Fakat hiçbir şekilde sinir dokusu bulundurmeyen kıkırdak dokusuna uygulanan kimyasal, mekanik ve elektriksel uyarılardan hangisinin kondrositin metabolik faaliyetini en fazla etkilediği kesin olarak bilinmemektedir (16). Kondrositin matriks sentezi şeklinde neticelenen işlemin başında dokunun mekanik gereksinimleri yani karşılaştığı yükler görev alır. Fakat, dokunun yıkımı mevzusunda daha karışık bir süreç ilerler. Bu süreçte TGF- β , PG'ler, doku metalloproteinaz inhibitörleri, tümör nekroz faktörü (TNF), plazminojen aktivatör inhibitörü, doku plazminojen aktivatörü ve diğer moleküllerce, stromelizin, interlökin-1, plazmin, kollajenaz ve agreganaz gibi moleküllerin etkinleşmesi veya engellenmesi ve bunların neticesinde hücrenin tüketim fonksiyonunu artırıp azaltma yanıtı görülür. Mekanik etkenlerin

kondrositleri nasıl yapım yönünde uyardığı tam anlamıyla anlaşılamamıştır; fakat bu etkinin birden çok fiziksel, kimyasal ve elektriksel uyarı ile meydana geliyor olması muhtemeldir (19).

Kondrositin metabolik faaliyetinin bir kısmı olan PG yapımı da mekanik ve kimyasal faktörlerden etkilenir. Doku içerisinde çözünmüş halde yer alan sitokinler bu faaliyet üzerine farklı şekillerde tesir ederler. Mesela, interlökin-1 metalloproteinazların sentezini artırıp yıkım metabolizmasını uyarırken hücrede PG üretimini negatif etkiler (16,41). Bir eklem pasif olmasının da matrikste PG yitirilmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Eklem kıkırdağının yıkım metabolizması esnasında görülen PG yan ürünleri (mesela keratan sülfat) sinovyal sıvı içerisinde ölçülebilir; fakat buna benzer ölçümlerin bir eklem kıkırdağının yıkım faaliyetine işaret etmesi ve dejeneratif eklem hastalığının erken teşhisinde kullanılabilmesi ile ilgili araştırmalar hâlâ devam etmektedir (16).

Kıkırdak doku içerisinde kollajen üretimi üzerine yapılan incelemelerde kondrositlerin üstünde büyüme faktörleri için reseptör moleküllerinin yer aldığı gösterilmiş ve bu maddelerin halen kesin olarak anlaşılmamış olsa da kollajen üretimi ve tüketiminde önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir. Kondrositler üzerinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'nin mitoz bölünmeye teşvik edici olduğu ve kıkırdağın mekanik veya dejeneratif yaralanmalarından sonra dokunun kendini onarma yanıtında rol oynadığı tahmin edilmektedir. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), eklem kıkırdağında ve büyüme kıkırdağında DNA yapımını artırıp matriks sentezini uyarırlar. Kondrositler tarafından üretilen TGF- β , PG yapımını artırırken tip II kollajen sentezini azaltır (16).

Kıkırdak dokusunun normal döngüsü esnasında veya dejeneratif durumlarda kondrositlerden matriks protein moleküllerini tüketen enzimler salınır. Bu proteazların esas iki grubu katepsinler (katepsin B ve D) ile metalloproteinazlardır (kollajenaz, stromelizin, jelatinaz). Kollajenaz, üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülünü belirli bir noktadan kırar. Jelatinaz ise kollajenaz faaliyeti sonrası geride kalan denatüre olmuş alfa zincirlerini yıkar. Stromelizin ise agregan molekülündeki çekirdek proteinleri parçalar. Metalloproteinazların tümünün hücre dışında enzimatik

olarak değiştirilerek aktifleştirilmesi gerekir. Mesela, kollajenaz plazmin aracılığıyla aktifleşir. Katepsinler ise agregan molekülünü yıkmaktan sorumludurlar (16).

Kıkırdak dokusunun yukarıda anlatılan bütün metabolik faaliyetlerinin eksiksiz yerine getirilebilmesi için eklem devamlı fizyolojik yüklerle karşılaşması ve aktif olması zorunludur. Kıkırdağın karşılaştığı yükler yeterli olmayınca veya fazla olduğunda dokuda devam eden yapım ve yıkım arasındaki balans bozulmaktadır. Uzun süren pasiflikte sinovyal sıvıdan dokunun derinliklerine besinlerin difüzyonu yetersiz kalmakta, PG miktarı düşmekte ve PG yapısı değişmektedir (16). Eklem hareket olarak aktif hale gelmesi PG'deki bu değişiklikleri eski haline çevirebilmektedir.

2.1.1.2.3-KıkırdaktaYaşlanlamaya Bağlı Değişiklikler

Yaş ilerledikçe kıkırdak dokusunun içeriği farklılaşmakta ve mekanik özellikleri de bu nedenle değişmektedir. Yaşlanmayla beraber hyaluronan molekülün uzunluğu kısalır ve matriks yapısındaki PG agregatlarının ölçüsü küçülür. İlaveten PG yapısında da değişiklikler görülmektedir. PG içeriğinde kondroitin 4-sülfat miktarı düşerken kondroitin 6-sülfat miktarı artmaktadır; fakat kondroitin sülfat miktarı genellikle düşmekte keratan sülfat miktarı artmaktadır. Yaşlı bir kıkırdak matriksinde genellikle protein miktarı daha fazladır ve su miktarı da yükselmiştir (16). Bütün bu değişiklikler neticesinde kıkırdağın sertliği artar ve esnekliği azalır.

Normal genç bir kişinin eklem kıkırdağındaki yüzeyel katmandan aşırı kullanma, travma benzeri sebeplerle sürekli olarak kondrositler eksilir. Eksilen bu kondrositlerin yerini alt katmanlardaki hücreler alır. Bu durum da yaşın ilerlemesi ile beraber kıkırdak dokusunda özellikle yüzeyel katmanda yer alan hücre sayısındaki düşüşü açıklar (17). Bunula beraber yaş ilerledikçe kondrositler büyürler ve içlerinde sayıca fazla lizozomal enzim bulundurulur (16). Dejenerasyona uğrayan bu kondrositler kıkırdağın her katmanında bulunabilirler. Yaşlı kondrositlerin büyüme faktörleri benzeri uyarımları yanıtlama kabiliyeti de azalır (17,19).

2.1.1.3-Eklem Kıkırdağı Yaralanmaları

2.1.1.3.1-Eklem Kıkırdağı Yaralanmaları ve Tamiri

Eklem kıkırdak dokusunun içeriği direk travmayla birlikte menisküs lezyonları, dizilim bozuklukları, çevredeki osteokondral defektler, instabilite, akromegali, romatolojik hastalıklar, Paget hastalığı, hemofili, vasküler ve kıkırdak tümörler gibi travmatik olmayan ya da dolaylı bir biçimde travma ile ilişkili sebeplere bağlı olarak bozulabilir.

Kıkırdak dokusunda görülen yaralanmalara karşı oluşturulan yanıt çoğu zaman dokunun onarımı için yetersiz kalmaktadır. Buna karşın kıkırdak dokusu, travmanın sertliğine ve meydana gelen lezyonun derinliğine göre çeşitli tepkiler verir (21-23).

Kıkırdak dokusunda, küçük bir travmadan sonra kondral çatlaklar ya da bir miktar kıkırdak kaybı meydana gelse de ilk başta bariz bir değişiklik görülmeyebilir; fakat mikroskobik düzeyde matriksin tahribatı ve hücrelerin ölümü meydana gelir. Kondrositlerin dokuda görülen bu yaralanmaya karşı verdikleri ve matriks sentezi ile sonuçlanan yanıtın yetersizliği sonrası matriks yapısı farklılaşır, dokunun biyomekanik özellikleri zayıflar. Bunun neticesinde daha fazla mekanik strese maruz kalan kondrositlerin yanıtı da zayıflar, kondrosit ölümlerinin yükselmesi sonrası hücre sayısı da gittikçe düşer. Bunun yanında kondrositlerden salınan yıkıcı özellikteki enzimlerin ve sitokinlerin tesiriyle matriksteki yıkım fazlasıyla artmaktadır. Bu değişimlerin meydana geldiği bir kıkırdak dokusunda, su miktarı artarken, PG miktarı azalır ve kollajen liflerinin konfigürasyonu bozulur. Bundan dolayı mekanik özellikleri güçsüzleşmiş bir kıkırdak dokusunda hasarın ilerlemesine neden olan bir süreç başlatılmış olur (21,22,24). Yavaş yavaş yüzeyde çatlaklar meydana gelir ve kıkırdak yüzeyi pürüzlü hale dönüşür. Kıkırdak dokusunda görülen bu yüzeyel doku eksilmelerinde kıkırdak dokusu ya da kıkırdak dokunun yerine alabilecek başka bir doku ile düzelmenin gerçekleşmemesinin en önemli sebebi yaralanmanın subkondral kemik seviyesine kadar ilerlememesidir. Bunun sonucunda ilkin bir hematoma sonrasında ise fibrin pıhtının meydana gelememesi, kemik iliğinden türeyen kök hücrelerin lezyon bölgesine ulaşamaması ve iyileşme dokusunun yeterli seviyede üretilmemesi sebep olmaktadır. Bu durumda kondrositler yalnızca sınırlı bir miktar bölünürken, oluşturdukları yeni matriks

dokusu kıkırdak yüzeyin tekrardan oluşturulmasında yetersiz kalır. Kısmen görülen iyileşme dokusu hiyalin kıkırdak niteliklerini de göstermesine karşın fibröz doku da barındırmaktadır. Bu doku etrafındaki normal kıkırdak dokusu ile birleşemez. Ayrıca bu dokunun biyomekanik özellikleri doğal olan kıkırdak dokuya göre çok daha zayıftır. Bundan dolayı iyileşme dokusunun halihazırdaki mekanik yüklere karşı direnci çok azalır. Nihayetinde iyileşme dokusu da yetmezlik belirtisi olarak eklem yüzeyinden ayrılır. Meydana gelen dejenerasyonda kıkırdak dokusunun iyileşme gücü daha da azalmakla birlikte lezyon giderek daha da ilerler (20, 21, 24, 25).

Kıkırdak dokusu için yüksek hasar verebilecek yaralanmalarda ise en başta nerdeyse tam kat kıkırdak lezyonu meydana gelebileceği gibi subkondral kemikte de yaralanma görülerek osteokondral yaralanmalar meydana gelebilir (21). Akut kıkırdak yaralanmaları kimi zaman altında bulunan subkondral kemik ile birlikte ya da yalnız başlarına eklem yüzeyinden uzaklaşarak bir defekt oluşturabilir.

Genelde bu şekilde meydana gelen kıkırdak lezyonları gözden kaçabilir, bununla birlikte tedavide şayet erkenden yakalanırsa küçük lezyonların (<1 cm) tedavisi debridman ve mikro-kırık olup daha büyük osteokondral parçaların ise tespiti düşünülebilir (29). Buna benzer yaralanmalarda vücudun bu lezyonları onarma potansiyeli yüzeyel yaralanmalara göre daha yüksektir. Sonuç olarak doku kendisini hakiki bir hiyalin kıkırdak dokusu ile onaramazsa bile mekanik olarak daha zayıf olan fibröz doku ile tamamlayabilir ve eklem yüzeyinin devamlılığı elde edilebilir.

Subkondral kemiğe kadar ilerleyen yaralanmalarda kemikteki mikroskobik kanama noktalarından başlayan kanama ve bunun meydana getirdiği hematoma, yapısındaki mezenkimal hücreler aracılığıyla değişerek fibröz bir iyileşme dokusu meydana getirir. Subkondral kemikte meydana gelen yaralanmalarda ise kanama ve hematoma ardından gelişen tamir dokusu mezenkimal hücreler ve büyüme etkenleri aracılığıyla farklılaşarak ikinci haftada enflamasyonun azalmasıyla kollajen ve proteoglikanları barındırmaya başlar. Sonrasında kondrositlerde farklılaşma görülür. Tamir dokusunun oturması ve tekrardan organize olması ile beraber dokuda PG ile tip I ve tip II kollajen toplanır. İyileşmenin neticesinde ise kemikte oluşan defekt kemik dokusu bulunduran bir fibröz iyileşme dokusu ile tamamlanırken yüzeyel

kısımlarda fibröz iyileşme dokusundaki fibrokartilaj doku fark edilebilir. Meydana gelen iyileşme dokusunun son şekli hiyalin kıkırdağı andırsa da mekanik yetersizliği sebebiyle ilerleyen süreçte dejenerasyona maruz kalır ve zayıflık gösterir (23,27). Bu yüzden kıkırdakta oluşan lezyonlar tedavi olmazlarsa dejenerasyona ve osteoartrite giderler. Osteoartrit de genç yetişkin dönemdeki bir kişide iş gücü kaybına ve hayat kalitesinin düşmesine sebep olur. Kişiler ihtiyarladığında da ileri derecede sakatlığa sebep olabilir. Osteoartrit, gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü popülasyonda en önemli fiziksel sakatlık sebeplerinden biridir. (28). Genç yetişkin popülasyonda ister mesleki isterse sportif amaçla yüksek aktiviteyi sürdürmek isteyen kişilerde erken yaşta replasman ameliyatı edilmesinin aksine son 20 senedir eklem kıkırdak yüzeyini onaran, bireyin fonksiyonlarını iyileştiren ve osteoartrit ilerleme sürecini yavaşlatan veya engel olan tedaviler keşfetmeye dair girişimler yapılmaya başlanmıştır ve bu tür tedaviler öncelikle tavsiye edilmektedir (23,27).

Kıkırdağın kendiliğinden onarılmasının özünde, meydana gelen kan pıhtısının görevi önceliklidir. Kan pıhtısı yapısında kan hücreleri, büyüme faktörleri, glikoproteinler, proteinler ve lipitler bulunduran bir fibrin matriks meydana getirir. Meydana gelen bu kan pıhtısı birkaç mm'lik kıkırdak lezyonlarını bütünüyle onarabilirken daha büyük lezyonların onarılmasında yetersiz kalır ve iyileşme kesintiye uğrar (23,24). Anlaşılabacağı üzere kıkırdağın iyileşme yanıtı çok küçük hasarların onarılmasında faydalıdır ve bu nedenle tek başına klinik olarak eksik kalmaktadır. Daha büyük hasarların onarılabilmesi için hematoma oluşan tüm hasara etkin bir şekilde yayılması sağlanmalıdır. İşte bu sebeple birçok tedavi şekli kıkırdağın kendini iyileştirme kabiliyetinden esinlenerek geliştirilmiştir (23). Kendi kendine meydana gelen bu pıhtının içine mezenkimal hücreler ilerler ve belli bir sürenin sonunda pıhtı yara dokusunun yerine geçer. Yara benzeri dokunun görülmesinden sonra kemik yüzeye yapışan tarafında direk ossifikasyon başlar. Endokondral ossifikasyon biçimindeki bu işlem esnasında kemik doku eklem yüzeyine ilerler, fakat eklem yüzeyine bitişik olan ve öncesinde eklem kıkırdağı ile örtülü olan bölüme geldiğinde ossifikasyon durur, bu bölümdeki değişim yara dokusu yerine fibröz bir kıkırdak dokusunun geçişidir. Meydana gelen bu fibrokartilaj yapısı normal hiyalin kıkırdağa nazaran daha zayıf ve dirençsizdir. İyileşme dokusu içerisinde bulunan kollajen ağı etrafındaki doğal kıkırdak matriksi

ile birbirinin içine giremez ve bundan dolayı dokunun etrafı ile ilişkisi de fazlasıyla zayıftır. Bu yapı uzun bir süre sabit kalabilir ama sonunda mecburen dejenere olarak bütünlüğünü yitirir (23).

Subkondral kemiğe kadar ilerleyen yaralanmalarda doğal iyileşmenin oluşumu birçok etkene bağlıdır. Meslek, yaş, kilo, aktivite düzeyi, lezyonun başlangıçtaki yerleşimi ve boyutu gibi birçok etkene bağlı olarak dokunun kısmen doğal histolojiden farklı bir doku ile iyileşmesi görülebilir (20, 22, 24). Yaş ilerledikçe kondrosit sayısında düşme görülürken matriks yapım güçleri ve büyüme faktörleri gibi sistemik ya da lokal anabolik maddelere cevabı azalır, bu da lezyonların onarılmasına engel olur (20, 29).

Kıkırdak dokusunda meydana gelen bir lezyonun iyileşme dokusu ile tamamlanması ya da bu lezyonun daha fazla ilerleyerek osteoartritle neticelenmesinde o eklemdaki başka lezyonların olması da önemlidir. Dizde, menisküsler kıkırdak dokusunun varlığı için çok önemlidir ve total menisektomi cerrahisi sonrasında osteoartrit görülme oranı 5-10 sene içinde neredeyse %90'dır. Eklemda dizilim bozukluğu görülmesi ya da ön çapraz bağ rüptürü olması da önemli etkenlerdir. Kıkırdak lezyonu görülen bir eklemda hasara yönelik olarak yapılan tedavilere, eklemdaki bu mekanik sorunların düzeltilmesi ya aynı zamanda ya da erken dönemde ayrı bir girişim ile eklenmelidir.

Osteoartrit yavaş ilerleyen bir enflamasyon ile beraber temel olarak kıkırdağın hasar gördüğü ve birlikte kemik değişiklikleri görülen progresif bir tablo çizen ve nedeni kesin olarak açıklanamayan en sık dejeneratif artrit sebebidir. Etiyolojisinde genetik faktörler ve yaşın da rolü bulunur. Yapısal farklılıklar öncelikle ESM'' te PG eksilmesi ve kollajen liflerinin meydana getirdiği ağın düzenlenmesinde aksaklık ile başlar. ESM'te görülen bu farklılıkları hücresel metaplazi ve hücre kaybı izler. Zaman ilerledikçe meydana gelen yüzeyel kıkırdak lezyonları boyut olarak büyür ve son olarak tam kat kıkırdak lezyonları meydana gelir. Bu süreçte, geriye kalan kondrositlerin iyileşme yanıtı dejenerasyonun karşısında güçsüz kalarak iyileşme de zayıf olmaktadır. Dejenerasyon ilerleyerek subkondral kemik ve kemik iliğine nüfuz ettiğinde mikroskobik kanama noktaları meydana getirerek osteoartritli eklemin kıkırdak lezyonlarının bir kısmını da olsa doğal yoldan iyileşmesine aracılık eden

hematom ve pıhtı oluşumu başlar (23). Gücsüz olan bu yapı da nihayetinde dejenerasyona giderek yeniden iyileşmenin mümkün olmadığı bir bütünlük kaybına doğru gider. Tedavi olmamış ve kötüleşen bir osteoartrit de eklem replasman (yerine koyma) ameliyatı yapılmasını gerekli kılar. Total eklem replasmanı daha az aktif ve yaşlı kişilerde yararlı bir uygulama olmakla beraber hastaların yüksek aktivite seviyelerine dönmelerine de çok olanak tanımamaktadır. Eklem replasman cerrahisinde kullanılan malzemelerin ve tekniklerin ilerlemesine karşın protez kullanımının bir ömrü vardır ve bilhassa genç bireylerde bu bir endişe konusudur. Genç bir bireyin replasman cerrahisi sonrasındaki hayatında revizyon ihtiyacı olasılığının yüksek olması ve aktif kişilerde bu ihtiyacın daha erken olacağı kaygısı sebebiyle osteoartritin gerilemesinin sağlanması, ilerlemesinin önlenmesi ve replasman cerrahisinin gecikmesine yol açılması beklentisiyle çok farklı alternatif tedavi teknikleri üzerinde çalışılmaktadır (30).

Romatoit artrit (RA) ise birçok sistemi tutan osteoartritin ve kıkırdak lezyonlarının önemli bir sebebi olan otoimmün bir hastalıktır. IL-1 ve TNF- α gibi enflamasyonu uyarıcı moleküllerin arttığı kıkırdak ve kemik tahribatının meydana geldiği bir hastalıktır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber fibroblast benzeri sinoviyositlerin ve T lenfositlerinin hastalığın ilerlemesinde ve doku tahribatında görev aldıkları gösterilmiştir. Hastalara immünsupresif olan ve enflamasyonun gerilemesini sağlayarak hastalığın ilerleyişini değiştirmeyi hedefleyen anti-TNF- α ilaçlar ve düşük miktarlarda T hücre aktivitesini engelleyen metotreksat benzeri ajanlar verilmektedir. Buna benzer ilaç tedavilerine cevap alınamadığında ise son zamanlarda otolog kemik iliği kaynaklı MKH aktarımı(transplantasyon) sistemik hastalığın tedavisi için öne sürülmüştür. Bu hastaların büyük bölümü ortopedi polikliniklerine genç yaşta ileri seviyede osteoartritle başvurmakta ve genellikle cerrahi dışı tedaviler yetersiz kalarak eklem replasman cerrahisi icap etmektedir. Bu hastalarda da kıkırdak doku bozukluklarının tedavisine yönelik yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir (31,32).

2.1.1.3.2-Eklem Kıkırdağı Yaralanmalarının Kliniği

Eklem kıkırdak yaralanmaları semptomsuz da olsalar diğer sebeplerle yapılan tanısal ya da girişimsel artroskopiler esnasında veya farklı sebeplerle yapılan

görüntüleme yöntemleri vasıtasıyla karşılaşılabilmektedir (33). Bir eklem kıkırdak yaralanmasının meydana gelmesinde genetik, mekanik, vasküler ve metabolik sebepler etkilidir. Genç ve aktif bir kişide bir kıkırdak yaralanmasının en sık sebebi travma olup, daha yaşlı kişilerde sıklıkla dejeneratif değişiklikler eklemdaki kıkırdak yaralanmalarından sorumludur.

Kıkırdak lezyonlarının genel olarak semptom göstermeden tanısının koyulamaması sebebiyle, hastaların şikayetleri başladığında yaralanma boyutlarının baştaki haline nazaran büyüdüğü veya eklemda dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği görülür (26, 34, 35). Kıkırdak lezyonunun meydana geliş zamanı ile tedavi edilme zamanı arasındaki süre ne kadar uzarsa eklemde homeostazisi daha fazla etkilenecektir ve hastanın tedaviden gördüğü fayda daha az olacaktır (36).

Bir eklem kıkırdağındaki yaralanma semptom verecek duruma geldiğinde sıklıkla eklem hareketleriyle şiddetlenen ağrı, hareket kısıtlılığı, eklemde hareketlerinde takılma hissi ve eklemda sıvı birikmesi benzeri belirti ve bulgular görülür. Bir eklemda şikayetlere bakılarak bir kıkırdak yaralanmasından şüphelenildiğinde başta ilgili eklemde farklı eklem içi patolojileri, dizilim bozuklukları veya instabilitelerini görmek amacıyla detaylı bir şekilde muayenesi yapılmalıdır.

2.1.1.3.3-Eklem Kıkırdak Yaralanmalarının Tanısı ve Sınıflandırılması

Hastanın fizik muayene bulguları ve yakınmaları eklemde bir kıkırdak yaralanmasını kuşkulandırır ve hastanın eklemi gerek görülen görüntüleme metodlarıyla incelenmelidir. Dizin anteroposterior ve lateral radyografileri standart grafi görüntüleridir. Dizde yük gelen eklem yüzeylerinin daha ayrıntılı incelenmesine olanak sağlayan diğer bir radyografik görüntü hasta ayakta iken dizleri 45 derece fleksiyonda iken posteroanterior grafi olup bu görüntü Rosenberg görüntüsü olarak adlandırılır (37).

Yapılan radyografik incelemelerden sonra eklem kıkırdağının yapısının değerlendirilmesi için MRG (manyetik rezonans görüntüleme) yöntemi kullanılır. MRG’de kullanılan kıkırdağa özgü görüntüleme yöntemleri ile kıkırdak yaralanmalarının %95 duyarlılık ile belirlenmesi mümkündür. MRG, multiplanar

değerlendirme olanağı ve yüksek çözünürlüğü sayesinde kıkırdak, menisküsler ve ligament benzeri eklem içi başka yapıların incelenmesinde en değerli girişimsel olmayan tanısal görüntüleme tekniğidir. Her ne kadar girişimsel olmayan tanısal metodlar son zamanlarda çok gelişmiş olsa da şimdi bile eklem değerlendirilmesinde altın standart yöntem artroskopik incelemedir. Ayrıca MRG artroskopi yapılmadan önce eklem yüzeyinin altındaki patolojilerin belirlenmesinde de yararlıdır (38-40).

Kıkırdak yaralanmaları, yaralanmanın derinliğine göre iki türdür. Yüzeyel veya tam kat olmayan (parsiyel) kıkırdak yaralanmaları yalnızca kıkırdak katmanı etkileyen yaralanmalardır. Tam kat yaralanmalar subkondral kemiğe kadar ilerleyip bu katmanın da zarar gördüğü bu nedenle kemik iliğinden enflamasyon meydana getiren hücreler ile pluripotent kök hücrelerin yaralanma bölgesine göç ettiği yaralanmalardır. Eklem kıkırdak yaralanmalarının şekli ve derinliğine göre farklı sınıflandırma mekanizmaları geliştirilmiştir. Kıkırdak yaralanmalarının makroskopik görüntüleri ilk kez 1961 yılında yapılmıştır. Öncelikle patellar kondromalazi için tarif edilmiş olan bu sınıflandırmada kıkırdak yaralanmaları dört tipe ayrılmıştır. **Tip I** kıkırdak yaralanmalarında kıkırdakta yalnızca yumuşama ve bir miktar şişlik vardır. **Tip II** yaralanmalarda ise yaralanma bölgesinin üstünde yarım inçten küçük bir bölümü etkileyen çatlaklar ve parçalanma görünürken, **tip III**'te bu bulgular yaralanma bölgesinde yarım inçten büyük bir bölümde gözlenmektedir. **Tip IV** yaralanmalarda ise kıkırdak üzerindeki aşınma subkondral kemiğe kadar ilerlemiştir (41). Bu sınıflandırma sonrasında değiştirilmiş ve çatlak ya da parçalanmanın kıkırdak kalınlığının yarısından daha azını etkilediği yaralanmalar tip II, daha fazlasını tutan yaralanmalar ise tip III olarak isimlendirilmiştir (42) . Daha sonra farklı sınıflandırma mekanizmaları düşünülmüşse de en son ve bütün dünyada kabul gören sınıflandırma mekanizması Uluslararası Kıkırdak Tamiri Derneği (International Cartilage Repair Society; ICRS) tarafından tariflenen ve kıkırdak yaralanmasının derinliğine bakılarak yapılmış olan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmada debridman yapılarak dengeli hale getirilmiş bir kıkırdak yaralanması önce yüzeyel, parsiyel ya da tam kat olarak ayırım yapılmalıdır. Makroskopik görünüm açısından bir kıkırdak yüzeyin normali **ICRS 0**'dır. Eklem kıkırdağının yüzeyi sağlam; fakat hafif saçaklanma ve yumuşama görülüyorsa **ICRS 1A** olarak

gruplandırılır. Yüzeyde ICRS 1A'ya ekstra olarak sıyrık ve çatlaklar görülüyorsa bu kez **ICRS 1B** olarak gruplandırılır. Kıkırdak dokuda defekt olduğunda bu defektler kıkırdak kalınlığının yarısından daha azını etkiliyorsa **ICRS 2** olarak gruplandırılır. Eklem kıkırdak kalınlığının yarısından daha fazlasını etkileyen kıkırdak yaralanmalarının olması halinde kıkırdak yaralanması **ICRS 3** olarak gruplandırılır. ICRS 3 eklem kıkırdağı ise kendi arasından gruplandırılır. Yaralanma eğer kalsifiye katmanına ulaşmamışsa **ICRS 3A**; yaralanma kalsifiye katmanına ulaşmışsa **ICRS 3B**; yaralanma kalsifiye katmanının altına kadar ilerlemişse **ICRS 3C**; eğer kıkırdağın yüzeyinde kabarcık halinde yapılar var ise **ICRS 3D** olarak gruplandırılır. Subkondral kemiğe kadar ilerlemiş ve subkondral kemiği geçen kıkırdak yaralanmalarıysa **ICRS 4** olarak gruplandırılır (43).

Kellgren-Lawrence sınıflandırması bir eklemdaki osteoartrit seviyesinin tanımlanmasında yaygın olarak kullanılan sınıflamadır. Bu sınıflandırmada esas olarak artriti olan eklemin klasik radyografik görüntülerinden yararlanılır (28) (Tablo 1).

Evre	Kellgren-Lawrence Osteoartrit Evrelemesi
0	Normal
1	Normale yakın (klinik önemi olmayan küçük osteofitler)
2	Belirgin osteofitler mevcut ancak eklem aralığı daralmamış
3	Belirgin osteofitler mevcut ve eklem aralığı daralmış
4	Belirgin osteofitler, eklem aralığı ileri derecede daralmış, subkondral skleroz

Tablo 1. Kellgren-Lawrence osteoartrit evrelemesi

2.1.1.3.4-Eklem Kıkırdağı Yaralanmalarında Tedavi Yöntemleri

Kıkırdak yaralanması olan hastalara yapılan konservatif tedavi seçenekleri (oral veya intra-artiküler farmakolojik ajanlar, fizyoterapi) yalnızca şişlik ve ağrı benzeri şikayetlerin geçici bir süre gerilemesini sağlarlar; fakat kıkırdak dokunun dejenerasyon hızını düşürseler de meydana gelmiş kıkırdak yaralanmalarının

iyileşmesini sağlayamazlar (24, 44, 45). Şikayetleri bulunan genç ve orta yaşlı kişilerde kıkırdak yaralanmalarının ileri seviyede osteoartrite ilerlemesinin engellenmesi ve erken dönemde tedavi uygulanabilmesi için farklı yöntemler üzerinde incelemeler devam etmektedir. Genç bireylerde kıkırdak yaralanmaları ve osteoartritte kıkırdağa özgü uygulanan ya da incelen yeni cerrahi tedavi metodlarının hepsinin ortak hedefi kıkırdaktaki kayıpların yapısal ve işlevsel olarak normal kıkırdağa benzer bir yapı ile tamamlanması ve bu yapının uzun süre sağlam olmasıdır; yani kıkırdak yüzeyin yenilenmesidir (23, 24, 46, 47). Bu nedenle de hastaların ağrı, fonksiyon kısıtlılığı benzeri şikayetleri azaltılmalı ve dejenerasyona engel olunmalıdır.

Kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde uygulanan pek çok cerrahi yöntem tam kat yaralanmalar sonrasında kıkırdağın kendi kendine iyileşme sistemini kullanır (23). Daha yeni yöntemler ise yeni kıkırdak oluşturma kabiliyetine sahip dokular ya da hücreler vasıtasıyla eklem kıkırdak yüzeyinin yenilenmesini sağlamaya yöneliktir.

2.1.1.3.4.1-Artroskopik Lavaj

Bu metod genelde diz eklemi için kullanılmıştır. Yöntemin prensibi ağrıya neden olan kimyasal ajanların eklem boşluğundan atılmasına dayanır. Kıkırdağın onarılmasına veya kıkırdak yaralanmalarının ilerlemesine engel olduğu ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Artroskopik ya da iğneyle yapılan lavajın ağrının azalmasında kısa süreli bir yararı olduğu gösterilmiştir fakat eklemde kıkırdak yaralanması ve dejenerasyon sürmektedir (23).

2.1.1.3.4.2-Debridman

Debridman prosedürü esas olarak eklem boşluğunun tıraşlanması, serbest cisimlerin çıkarılması, gerek görülürse menisektomi uygulanması, lavaj yapılması ve sınırlı bir şekilde osteofitlerin ortadan kaldırılmasını içerir. Bu yöntemi uygulamak için artık yeterince iyi sonuçların gösterildiği yayın bulunmamaktadır. Bu yöntemle kıkırdak dokusunun onarımı veya dejenerasyonun engellenmesine yönelik herhangi bir yarar elde edilemez; fakat bireyin eklem ağrılarının kısa süreliğine azaltıldığı ise bir gerçektir.

Yapılan çalışmalarda bu işlem sonrasında eklemdaki dejenerasyonun hızının arttığı da gösterilmiştir (23).

2.1.1.3.4.3-Abrazyon Kondroplastisi

Abrazyon kondroplastisi, mikro-kırık ve drilleme teknikleri gibi tedavi yöntemleri esas olarak kemik iliği uyarma teknikleri olarak isimlendirilebilirler (24, 46). Bu teknikler kırıkta yüzeyden kemik iliği derinliklerine ulaşarak subkondral kemikten kanama noktaları oluşturulmasına, kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücrelerin yaralanma sahasına ulaştırılmasına, yaralanma sahasında tedavi için bir pıhtı meydana getirilmesine ve kırıkta kendini onarma kabiliyetinin uyarılmasına dayanır (23, 46). Yaralanma bölgesine gelen MKH birliği fibrin pıhtı içinde fibrokondrosit adı verilen hücre yapılarına dönüşür ve bu hücreler de fibrokartilajın meydana gelişini sağlarlar (46). Bu tedavi tekniklerinde meydana gelen iyileşme dokusunun yapısı fibrokartilajdır, sağlamlığı çoğunlukla zayıftır ve bu sebeple bunlardan uzun sürede yüksek başarı oranları görülmez. Klinik sonuçlar yapılan çalışmalar arasında oldukça değişiklik gösterse de bireyin yaşı, eklemdaki dejenerasyonun şiddeti ve aktivite düzeyi klinik sonuçları değiştirmektedir (23).

2.1.1.3.4.4-Drilleme

Drilleme de esasında subkondral kemikten kanama noktaları oluşturulmasına dayanır ve abrazyon tekniğine nazaran daha iyi sonuçlar görülmüştür. Bu yöntemle tedavide bir ilerleme görülmüş olsa da cerrahi sonrasındaki seneler içerisinde meydana gelen dokunun yapısı farklılaşmakta ve yapılan işlemin etkinliği uzun olmamaktadır. Bundan dolayı bu işlem ağrı şikayetini geçici bir süreliğine iyileşmesi için palyatif bir teknik olmaktan ileri gidememiştir (23).

2.1.1.3.4.5-Mikro-kırık

Yukarıda anlatılan tedavi metodları daha yenilikçi tedavilerin olmadığı zamanlarda düşünülmüş ve son 20 senede sık sık kullanılmışlardır (23). Zaman geçtikçe mikro-kırık haricindeki tedavilerin yetersizliği sebebiyle bu tedavilerden vazgeçilmiş olsalar da mikro-kırık tedavisi şimdi bile yapılabilmektedir. Mikro-kırık tedavisinde görülen iyileşme dokusunun biyomekanik yönden zayıf olması ve özellikle büyük yaralanmalarda iyi sonuçların görülememesi ile ilgili gerçekleştirilen yayınlar sonrasında yeni tedavi metodları araştırılmaya başlanmıştır. İncelenen

çalışmalarda, mikro-kırık tedavisi sonrası hastaların memnuniyet derecesi %65 olarak belirlenirken, daha yenilikçi tedavi metodlarıyla ile memnuniyet derecelerinin %75'e çıktığı belirlenmiştir (48). Uygulaması kolay ve sonuçları sevindirici olan mikro-kırık tedavisi, özellikle küçük kırıkta yaralanmalarında řu anda bile en çok kullanılan tedavi metodudur (24,46).

1999 yılında ilk kez ortaya atılan işlem esasen bir kemik iliği uyarma işlemidir ve drillemenin bir modifiye şeklidir. İşlemde tam kat hale getirilen bir kırıkta yaralanmasının altında bulunan subkondral kemiğe artroskopik yöntemle birkaç mm aralıklarla 4 mm'ye yakın derinlikte delikler açılır. Bu tedavi yönteminin drilleme yöntemine göre üstünlüğü açılan deliklerin 0,5-1 mm genişliğinde olması (drillemede 2-3 mm) ve bu nedenle subkondral kemiğin daha az defekte uğramasıdır. Bu yöntemde değişim ve işlevlerine itimat edilen MKH'lerin kemik iliğindeki yoğunluğu çok azdır ve bireyin yaşının ilerlemesiyle daha da azalmaktadır. Bu yüzden, yöntem sıklıkla genç aktif kişilerde başarıyla uygulanmıştır. Bu tedavi yönteminde başarının temeli doğru teknik ile yaralanma bölgesinde yeterince kan pıhtısı meydana getirebilmektir (23,46).

Mikro-kırık tekniğinde meydana gelen fibröz kırıkta dokusunda kollajen tip I, II, III bol miktarda yer almaktadır. Fibrokartilaj içeriği hiyalin kırıkta farklıdır ve yapısında çok daha az miktarda kollojen tip II bulundurur. Meydana gelen iyileşme dokusunun yaşamının biraz daha uzun olması için yaralanma bölgesinin çevresinde meydana gelen pıhtıyı koruyacak normal kırıkta dokusunun bulunması ve yeni meydana gelen dokunun eklem yüzeyi ile ahenkli olması icap etmektedir. Yöntemin başarısı için kalsifiye kırıkta katmanının da debridmanla temizlenerek subkondral kemiğin büsbütün açığa çıkartılması gerekmektedir. Ameliyat esnasında mikro-kırık için planlanmış ucu 45 derecelik açılı bükülmüş olan delici vasıtasıyla subkondral kemikte açılan odaklardan yağ baloncuklarının geldiği görülmelidir (46).

Birden çok kırıkta tedavi tekniğinde olduğu gibi bu teknikte de operasyon sonrasında erken dönemde ekleme az da olsa hareket başlanması ve ayrıca devamlı pasif hareket yapılması (CPM) kırıkta beslenmesi ve meydana gelen iyileşme dokusunun yaşamının uzatılması için önemlidir (24,46). İncelenen uzun dönem takipli çalışmalarda bireyin vücut kitle endeksinin, yaşının ve kontrol MRG" de

yaralanmanın pıhtı ile ne kadar tamamlandığının klinik başarı üstüne etkin faktörler olduğu gösterilmiştir (46).

OKİ ve mikro-kırık yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda her iki yöntemde de hastaların klinik olarak yarar sağladıkları fakat hiyalin gibi kıkırdak oluşumunun OKİ tekniğinde daha yüksek başarı ile elde edildiği belirtilmiştir (46, 49). Osteokondral otograft yöntemi (mozaikoplasti) ile mikro-kırığın kıyaslanmasında klinik iyileşmenin mozaikoplastide daha iyi olduğu bulunmuştur. Mozaikoplasti ile yapılan kıyaslamada ayrıca mikro-kırık tekniğinde iyileşme dokusunun eklem yüzey uygunluğunun, kemik doku ile birleşmesinin ve yaralanmayı doldurabilmesinin mozaikoplastiye nazaran daha az başarılı olduğu belirtilmiştir (46).

Genç yaştaki sporcularda yapılan çalışmalar neticesinde yaralanmanın dizde 2cm² 'nin altında olduğu, bireyin eklemine bu tedaviye özgü daha önce bir müdahale uygulanmadığı, bireyin 40 yaşından genç olduğu ve belirtilerin bir seneden az bir süredir var olduğu durumlarda tedavi sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür (46). Yaşlı hastalarda bu tedavi sonrası meydana gelen iyileşme dokusunun erken dönemde yapısının kötüleştiği, hastaların %25'ine yakınında kemikleşmenin olduğu, sonuçların ise bütün hastalarda zaman geçtikçe kötüye gittiği de belirtilmiştir (46).

Mikro-kırık tekniğinin en önemli engellerinden biri olan pıhtının kararlılığının az olma durumuna karşı birçok yeni teknik üstünde çalışılmaktadır. Pıhtının yaralanma bölgesinde sağlam bir biçimde durabilmesi için farklı skafoldların uygulanması, farklı büyüme etkenlerinin pıhtıya veya eklem uygulanması, eklem aralığına hyaluronat enjeksiyonu benzeri yeni düşünceler geliştirilmiştir (49). Mikro-kırık yöntemini değiştirerek esas sorunu engellemeye çalışan ve bu sorun üzerinde en fazla araştırılma yapılmış olan teknik otolog matriksle uyarılmış kondrojenezdir (AMIC). Bu teknikte mikro-kırık yöntemi sonrasında meydana gelen pıhtının dayanıklı olmasını sağlamak amacıyla kollajen tip I/III skafold fibrin birleştirici veya dikişle yaralanma yüzeyine mikro-kırık işlemi sonrası gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle pıhtı sabit dururken skafoldun sayesinde kemik iliğinden çıkan MKH'lerin kondrositlere başkalaşması da arttırılmaktadır. Bu yöntemin mikro-kırığa nazaran başarı oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat mikro-kırıkta da olduğu

gibi yaralanma büyüklüğü ile ilgili kısıtlamalar bu yöntemde de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaralanmanın 1,5 cm² 'den küçük olması gerektiği bildirilmiştir. Bu yöntemin mikro-kırığa nazaran bir negatif yönü ise minimal artrotominin gerekli olmasıdır (50).

2.1.1.3.4.6-Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Kolay bulunması ve uygulaması sebebiyle PRP son dönemlerde ortopedik birçok patolojide sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi şekli esas olarak kanın santrifüj ile süzölmüş bir kısmında normal kan numunesine göre daha çok konsantre edilmiş trombositler ve bu nedenle artmış PDGF ve benzeri büyüme faktörlerinin kullanılmasına dayanır (28,46). Büyüme faktörleri (PDGF, BFGF, VEGF, IGF gibi) trombositlerin alfa granüllerinde yer alıp, dokunun onarılmasında hücrelerin artmasını, taşınmasını ve başkalaşmasını ikazı gibi çok önemli kademelerde rol oynarlar (28). Yapılan laboratuvar deneylerinde PRP'nin MKH'leri arttırdığı ve kondrositlerde matriks sentezini ve çoğalmayı arttırdığı bulunmuştur (28, 46, 51). Yapılan hayvan deneylerinde PRP işlemini takiben osteoartritli eklemlerde kıkırdak metabolizmasının ve onarımın hızlandığı gösterilmiştir. PRP işleminin osteoartritli eklemlerde ağrıların hafifletilmesinde ve fonksiyonların tekrar kazandırılmasında yararlı olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (28). PRP yönteminin yararıyla ilgili tartışmalarla beraber çalışmalar da sürdürölmektedir.

2.1.1.3.4.7-Kemik İliğı Aspirasyonu

Kemik iliğı, yapısındaki hematopoetik hücrelerle birlikte mezenkimal kök hücreleri de bulundurmaktadır. Kemik iliğinden aspirasyonla poliklinik koşullarında elde edilen numunelerin değişik santrifüj uygulamalarından geçirilmesini takiben hücreden yoğun bir çökelti kazanılması ve bu çökeltinin skafoldlar ile beraber ya da periost yama altına iğneyle verilerek ayak bileğı ya da dizdeki kıkırdak yaralanmalarına yapılmasına dair çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda kıkırdak katmanının iyi bir şekilde yenilendiğı ve meydana gelen yeni dokunun içeriğinin orijinal kıkırdağı benzediğı gösterilmiştir (30, 47, 52). Kazanılan konsantre edilmiş kemik iliğı aspiratının yapısında, normal kemik iliğı aspirasyonu ya da insan serumuna nazaran daha yüksek oranda MKH vardır. Fakat akılda tutulmalıdır ki doğal bir kemik iliğı aspiratında bulunan MKH payı %0,001 ile %0,01 arasında

farklılık göstermektedir (30). Kazanılan kemik iliği aspirasyon sıvısının kemik iliğinden MKH oluşturulan iki basamaklı işlemlere nazaran daha küçük bir sahadaki kıkırdak yaralanmalarını doldurmakta yararlı olduğu ve osteoartritte tedavi başarısının düştüğü belirtilmiştir (52,53).

2.1.1.3.4.8-Osteotomi

Düzeltilici osteotominin hedefi kıkırdak iyileşmesini teşvik etme yerine ağrının azaltılması, eklem hizalanmasını (alignment) ve yük dağılımının düzeltilmesidir. Osteoartritte sık olarak uygulanan bir tedavidir. Bir kompartmanın etkilendiği osteoartritte ve ileri seviyede şekil bozukluğu olan hastalarda yapılan bir yöntem olarak kıkırdak yaralanmaları ve osteoartritte deformite görülmeyen hastalara yapılmamaktadır. Bu yöntem osteoartritin ilerlemesini yavaşlatsa da yapılan araştırmalarda görülen kıkırdak yaralanmalarının iyileşmesine faydasının çok sınırlı olduğu ve yalnızca az bir miktar iyileşme dokusunun saptandığı belirtilmiştir (23,54). Düzeltilici osteotominin başka kıkırdak iyileşmesini uyarıcı ya da onarıcı biyolojik tekniklerle beraber uygulanmasının ise daha yararlı olduğu belirtilmiştir. Buna benzer uygulamalar ile %75-85 arasında iyi sonuçlar bildirilmekle beraber hangi yaralanma türleri için hangi kombinasyonların yararlı olacağına dair veri yoktur (23).

2.1.1.3.4.9-Perikondrium veya Periost Transplantasyonu

Perikondriumun veya periostun kambiyum katmanının, yapısında bulundurduğu yetişkin tipi kök hücreler yardımıyla uygulandıkları bölgede yeniden kıkırdak meydana getirdiği bilinmektedir (23,24). Bu metodun tekrar değerlendirmesinde kambiyum katmanındaki hücrelerin in vivo çoğalma yeteneğinin düşük ve yetersiz olduğu neticesine ulaşılmıştır. Bundan dolayı bu tedaviye TGF- β gibi büyüme faktörleri ilave edilmeye ya da greftin eklem yüzü üstüne hücrelerin daha sağlam bir ortamda çoğalıp yayılmasına neden olan çeşitli matriks yapılarının yerleştirilmesine başlanmıştır. Bu metodlar kıkırdak yaralanmalarının tedavisi ile ilgili deneyimlerimizi arttırmış olsa da hiçbirisi yeterli seviyede yararlı sonuçlar vermemiştir (23).

2.1.1.3.4.10-Otolog Osteokondral Transplantasyon

Eklemdeki bir kıkırdak ya da osteokondral lezyonun aynı ya da başka bir eklemde daha az yük alan bölgesinden elde edilen silindirik şekilli otolog osteokondral

greftlerle doldurulması ilkesine dayanan bu yöntemle uzun dönemde kemik kısmının doğal kemik dokusuyla kaynaşmasının sağlam ve uzun ömürlü olduğu belirtilmiştir (23,46). Bu tekniğin en büyük üstünlüğü yaralanma bölgesine hiyalin kıkırdak taşınabilmesidir. Bununla birlikte tek ameliyat gerektirmesi ve ameliyat sonrası rehabilitasyon süresinin daha kısa olması da diğer üstünlükleridir (46). Kıkırdak yüzeyin sağlamlığının ise uzun dönemdeki sonuçları net olarak belli değildir. Bu yöntemin en mühim iki dezavantajı kıkırdak alınan bölgenin hasarı ve alınacak greftin miktarının kısıtlı olmasıdır (55). Bu işlemlerin diz eklemine 2cm²'den büyük yaralanmalarda, ayak bileği eklemine ise 8-30 mm² arasındaki yaralanmalarda (bazı yayınlarda çapı 1,5 cm'den büyük yaralanmalarda uygulanması tavsiye edilmektedir) uygun olacağı tahmin edilmektedir (55, 56). Uygulandığı hastalarda %60 ile %90 arasında iyi veya çok iyi klinik sonuçlar ifade edilmiştir (23, 46).

Bu teknikle ilgili yapılan çalışmalarda, yerleştirilen greftlerin etrafındaki kıkırdak dokusuna kaynaşmasının büyük oranda birbirine karışmanın aksine birbirine temas etmesine dayandığı ve bunun neticesinde de komşu sağlıklı kıkırdak dokunun dejenerasyona maruz kaldığı belirtilmiştir. Greftin alındığı bölgede meydana gelen fibrokartilaj iyileşme dokusunun da dejenerasyona maruz kaldığı belirtilmiş ve ayrıca az yük binen bölgeden elde edilen kıkırdak dokusunun yerleştirildiği bölgede daha fazla yük ile karşılaştığı burada da dejenerasyona uğradığı gösterilmiştir (23,46). Greftin dayanıklılığıyla ilgili yapılan değerlendirmelerin dışında, elde edilen silindirik şeklindeki osteokondral greftler arasında bulunan boşluğun fibrokartilajla tamamlandığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Uygulanan greftlerin birikerek meydana getirdikleri eklem yüzeyinin doğal eklem uyumuna benzerliği konusunda da kaygılar bulunmaktadır ve uyumsuzluk halinde de osteoartrit uyarılabileceği belirtilmiştir (23, 56, 46, 57). Bundan dolayı kısa dönemde hastalarda anlamlı klinik iyileşme görülmesine karşın, yöntemin doğası gereği yaralanma bölgesinde ve etrafında osteoartrit muhtemel bir durumdur (23, 46).

2.1.1.3.4.11-Allojenik Osteokondral veya Kondral Greftleme

Bu teknikte amaç, kıkırdak onarımını sağlama değil yaralanmanın olduğu bölgeye sağlam osteokondral greftin aktarılmasıdır. Greftler sıklıkla kadavradan alınmaktadır. Geniş osteonekrozlar, tümör rezeksiyonları, büyük travmalar ve çok

ileri seviyedeki osteoartritli hastalarda bulunan büyük kemik ve eklem kıkırdak yaralanmalarında başarılı bir biçimde uygulanmasına rağmen immünolojik sorunlar, maliyetin yüksek olması, hastalık bulaşma olasılığı gibi dezavantajları bulunmaktadır (23, 46). Kıkırdak dokusu bağışıklık sisteminden soyutlanmış bir durumda bulunmasına karşın bu yöntemin immünsüprese bireylerde daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Fakat hâlâ bu işlemler öncesinde HLA testlerinin yapılmasına ihtiyaç duyulmamaktadır. İlk yapılan uygulamalarda taze kadavradan elde edilen greft izotonik içerisinde muhafaza edilerek ilk bir hafta içinde uygulanabiliyordu. Daha sonra bu greftleri muhafaza etmek amacıyla kültür ortamları yapıldı ve bu vesileyle kondrosit canlılığı daha uzun zamanlar sağlanabiliyordu. Yeni bir osteokondral allogreftin iki haftadan fazla saklanması neticesinde kondrosit sayısının düştüğü, hücrelerin canlılığının ya da metabolik faaliyetlerinin azaldığı anlaşılmıştır. İlerleyen dönemde depolama koşullarının hafifletilmesi ve greftin elde edilmesini kolaylaştırmak adına donmuş greftler planlandı. Kadavradan alınan ve hemen kullanılmayarak dondurulan bu greftlerde, kondrositlerde özellikle yüzeyel katmanda ölüm görülmekte (kondrositlerin yalnızca %20-30'u canlı kalmaktadır) ve bu da yerleştirilen dokudaki kıkırdağın içeriğinin daha hızlı deforme olmasına ve mekanik açıdan zayıflamasına sebep olmaktadır. Dondurularak bir kültür ortamında muhafaza edilen greftler ile birlikte taze dondurulmuş greftler de bulunmaktadır. Taze dondurulmuş greftlerin diğer dondurularak muhafaza edilen greftlere nazaran daha az immünolojik tepkilere ve daha az hastalık bulaşına sebep olduğu belirtilmiştir. Fakat taze dondurma yöntemiyle greftin bütün kondrositleri ölmektedir. Allogreftlerin kemik bölümleri ise giderek çok yavaş bir biçimde bireyin doğal kemik yapısıyla yer değiştirirken üzerinde bulunan kıkırdak için mekanik bir dayanak olmaktadır. Uzun dönem izlemlerde bu yöntemin %65-85 arasında başarı ile uygulandığı ve immünolojik tepkilerin insanlarda hayvanlara nazaran daha nadir görüldüğü belirtilmiştir. Allogreftlerin uzun dönem canlılıklarının, yapılarındaki canlı kondrosit miktarına ve greftin mekanik sağlamlığına bağlı olduğu tahmin edilmektedir. (23, 46, 55, 56). Ayrıca taze allogreft işlemlerinden sonra yeniden cerrahi ihtiyacı riskinin ve kötü sonuç oranının yüksek olması da başka endişe konularıdır (55). Bu uygulamanın ayrıca osteokondral yaralanması olup diğer yenilenme tedavilerinin başarılı olmadığı ya da başarılı olamayacağı düşünülen hasta gruplarında yapılmasının uygun olacağı

düşüncesi hakimdir (24,56). Son dönemlerdeki tavsiyeler ise osteokondral allogreftlerin dondurularak muhafaza edilmiş olanların yerine temin edildikten sonra ilk iki hafta içinde kullanılacak taze greftlerin seçilmesi gerektiği yönündedir (55). Temin gücü ve uygulama sahasında greftin tutulumunun sağlanmasındaki sorunlar sebebiyle allojenik kondral doku transplantasyonu (kemik içeriği olmadan) tercih edilmemektedir (23, 46).

2.1.1.3.4.12-Doku Mühendisliği

İnsan dokularının yapısal ve işlevsel olarak normal dokuyla aynı şekilde yeniden meydana getirilmesi ile ilgilenen bilim dalı doku mühendisliğidir. Kıkırdak iyileşmesi için bu başlık altında farklı dokulardan kazanılan öncü hücreler vasıtasıyla kıkırdağın laboratuvar ortamında yapılması veya yerleştirildiği sahada vücudun bu hücreler yardımıyla dokuyu yeniden meydana getirmesi araştırılmaktadır. Bir yaralanmanın doku mühendisliği adı altında onarılabilmesi için uygulanacak malzeme farklı oranlarda üç değişik bileşen bulundurur. Bu bileşenler, hücre proliferasyonu ve dokunun olgunlaşması için bir mekanik kuvvet sağlayan matriks skafold, oluşturulacak dokunun normal hücreleri ya da öncül hücreleri ve ileti molekülleridir (genler veya büyüme faktörleri) (23).

Doku mühendisliği yönteminin temel hedefi embriyonik ya da fetal dönemdeki hücre/doku değişimini örnek almaktır. Esasen embriyonik hücreler ile olgun hücreler nerdeyse aynı ileti moleküllerini kullansalar da hücrelerin miktarı ve bunlara yanıtı yetişkin bireyde azalmaktadır (23).

Matriks İskelet Çatı

Matriks içerikleri eklem kıkırdağının onarım sürecini kolaylaştırmaları ve meydana gelen dokuyla yerini değiştirene kadar hücrelere mekanik destek olmaları sebebiyle kullanılmaktadırlar. Matriks skafoldların içeriğinde karbonhidrat (hyaluronan, agaroz, polilaktik asit gibi), protein (kollajen, fibrin, jelatin), yapay malzemeler (Dacron, Teflon, karbon lifler vb.) ya da bu malzemelerin farklı kombinasyonları yer alabilir (24,46). Bir skafold materyalinin yalnız kendisinin uygulanması dahi bir aktif biyolojik uygulama olarak kabul edilebilir, çünkü skafoldun bizzat kendisi nasıl bir yapıya sahip olursa olsun ileti moleküllerinin iletimini, hücre birleşmesini ve hücrelerin taşınmasını sağlayarak kıkırdağın kendi

kendini iyileştirme gücünü arttırır (23). Hatta tip II kollajen membranların MKH'lerin kondrosite değişimini uyardıkları da belirtilmiştir (50). Yalnız başına bir skafold kırıldak hasarlanması sonrası meydana gelen hematoma daha geniş bir bölgeye yayılmasını ve daha sağlam olmasını sağlayabilir (23). Skafold materyalinin çözünebilen ve sağlıklı doku ile yer değiştirebilen nitelikte olması klinik sonuçların daha olumlu olmasını sağlamaktadır (24).

Süspansiyon İçerisinde Hücreler

Kırıldak hasarlanmalarına yönelik olarak hücre uygulamasında, matriks üretme kabiliyeti olan kondrositlerin ya da bu kapasiteye sahip hücrelere farklılaşan öncü (MKH gibi) hücrelerin lezyonlu alanda uygulanması ve bu alanda kırıldak dokusu üretmeleri amaçlanır. Birinci ve ikinci nesil OKİ' de olduğu gibi süspansiyon içindeki hücreler yaralanma alanına enjekte edildikten sonra eklem aralığına sızmamaları için lezyon öncelikle eklem yüzeyinde bir periosteal greft ya da bir skafold ile örtülmüştür ve bunun altına hücreler yerleştirilmiştir. Bu tarz uygulamalarda iyileşme dokusu kaynağı farklı oranlarda üç ana kaynaktan meydana gelir. Bu yapılar, kullanılan hücreler, periosteal greftin kambiyum katmanı ve dokunun kendi kendine iyileşme yanıtı esnasında meydana gelen kan ürünleridir (23).

Bir Matriks veya Taşıyıcı Sistem İçerisindeki Hücreler

Matriks aracılı otolog mezenkimal kök hücre implantasyonu ve otolog kök hücre implantasyonu (m-ACI) yöntemlerindeki gibi kondrositler veya kondrositlere farklılaşma becerisi olan MKH'ler, bir taşıyıcı skafolda emdirilmiş şekilde lezyona yerleştirilebilir. Bu tekniklerde de yalnızca yerleştirilen hücrelerin değil kırıldakın kendi kendine iyileşme yanıtının da yeni dokunun meydana gelmesinde bir miktar etkisi olduğu akıldaki tutulmalıdır (23).

Kondrositler ve Kondroblastlar

Kondrositler ya da kondroblastlar kollajen içeren matriks ile beraber lezyonlara uygulandığında meydana gelen iyileşme dokusunun tedavi yapılmayan lezyonlardaki iyileşme dokusuna nazaran daha büyük hacimdeki yaralanmaları doldurduğu ve

meydana gelen dokunun fibrokartilaj yapısında olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yalnız başına matriks uygulamasıyla karşılaştırıldığında ise kendi kendine iyileşme yanıtına katkılarının daha çok olduğu da görölmüştür. Bu işlemlerle ilgili en büyük kuşku ise meydana gelen dokunun dönüşümünün tam olmaması nedeniyle (hücrede ve dokunun düzenlenmesinde embriyonik dönemdeki gibi farklılaşma olmadığı için) uzun dönemde stabil kalıp kalmayacağı ile ilgilidir (23).

Perikondrial veya Periosteal Hücreler

Perikondriumun veya periostun kambiyum katmanlarından izole edilebilen bu hücreler çeşitli skafoldlar ile kıkırdak yaralanmalarına uygulanmıştır; fakat yapılan çalışmalar neticesinde bu hücrelerin in vivo koşullarda lezyon içerisinde canlılığını uzun süre devam ettiremediğı ve devamlı olarak hücre hacminin matriks içerisinde azaldığı belirtilmiştir (23).

Kemik İliğı Stromal Hücreleri

Kemik iliğinin pluripotent nitelikteki hücreleri barındırdığı uzun zamandır bilinmesine karşın bu konudaki asıl çalışmalar doku mühendisliğinin ilk zamanlarında 1990’larda başlamıştır. Bu hücreler erişkin otolog mezenkimal kök hücrelerdir, bu hücreler pluripotent olmalarına karşın birkaç dezavantajı bulunmaktadır. Bu hücrelerin üreme ve farklılaşma yetenekleri kişinin yaşına bağılı olarak zayıflamakta ve sayıları da eksilmektedir. İn vitro çalışmalarda büyüme etkenleri ile beraber çoğaltılan bu hücrelerin üremesi ve değışikliğe uğraması in vivo deneylerde tabiata yani dokunun kendi salgıladığı ilasilere bırakılmıştır. Bu hücrelerin uygulanmasının herhangi bir immünolojik yanıtı neden olmaması ise bir avantaj olarak görölmüştür ve gelecekte allojenik uygulamalara imkân tanıyacaktır (23).

Sinovyal Hücreler

Sinovyal hücreler embriyonik dönemde kondrositlerle aynı öncü hücrelerden farklılaşırlar. Ayrıca bu hücrelerin osteofitlerde ya da kondromatoid tümörlerde olduğu gibi kondrojenik yeteneklerinin olduğu belirtilmiştir. Sinovyal kondrosit öncüsü hücrelerin bireyin yaşından bağımsız olarak uzun seneler kondrojenik yeteneklerini korudukları gösterilmiştir; fakat bu hücreler halen kıkırdak

lezyonlarının tedavisinde kullanılabilmek için soyutlanamamıştır (23). Pluripotent erişkin MKH' lerin ise sinovyal dokudan da soyutlanabildiği unutulmamalıdır.

Hücreler, Matriks ve Sinyal Molekülleri

Günümüzde hücreler üzerine yapılan incelemelerin yanında son zamanlarda hücre ile matrikse büyüme faktörleri (TGF- β , IGF, FGF vb.) ilave edilerek farklılaşmanın istenilen tarafa doğru yönlendirilmesine de çalışılmaktadır (23, 24). Bu düşüncenin temelinde sağlam ve güçlü bir hiyalin benzeri kıkırdak yapıda iyileşme dokusu oluşturabilmek için iyileşme yanıtının kontrollü olarak sürekli aynı hedefe yönlendirilmesi gerektiğinin bilinmesi bulunmaktadır. Bunu başarmak için de öncelikli olarak lezyon yerine homojen bir hücre grubunun taşınması olduğu tahmin edilmektedir. İkinci öncelik ise iyileşme dokusunun kalitesini düşürdüğü tahmin edilen kıkırdakın kendi iyileşme yanıtına mâni olunmasıdır. Bu iyileşme yanıtı esnasında kemik iliğinden lezyon alanına gelen farklı öncü hücrelerin ve büyüme etkenlerinin kontrol edilemeyen aktiviteleri sebebiyle tamir dokusunun kalitesi düşmektedir (23).

Son zamanlarda hücre ve matriks bileşimlerine ilave edilmeye başlanmış olan büyüme faktörleri yardımıyla kıkırdak gelişimini yükselttiği ve organizasyonunun geliştirildiği belirtilmiştir (23, 24). Birçok büyüme faktörü in vitro incelemelerde başarılı görünürken in vivo olarak yalnızca TGF- β ailesinin başarılı olduğu gösterilmiştir (23). Büyüme faktörlerinin kondrojenik etkileri sebebiyle bu moleküller eklem içi olarak da kullanılmışlardır; fakat bilhassa TGF- β 'nin kullanılması sonrasında eklemden osteoartritteki gibi osteofitlerin oluştuğu görülmüştür ve bu şekilde uygulamalar yalnızca araştırma seviyesinde kalmıştır (24).

2.1.1.3.4.13-Otolog Kondrosit İmplantasyonu (OKİ)

Doku mühendisliği incelemeleri sonrasında geliştirilen ve kuramsal olarak en büyük üstünlüğü fibrokartilaj yerine hiyalin benzeri kıkırdak meydana getiren OKİ uygulaması ilk kez 1994 senesinde yapılan bir yayın ile hastalarda uygulanmasının sonuçları açıklanmıştır. Bu yöntemde yaralanma bölgesinin yüzeyine kambiyum katmanı lezyona dönük şekilde yerleştirilen periost örtünün altına eklem tahmini olarak daha az yük gelen tarafından alınan kıkırdaktan izole edilmiş kondrositler enjekte edilir. Uygulama minimal bir artrotomi ile yapılır.

Meydana gelen dokunun sağlıklı kıkırdağa daha fazla benzeyen özellikleri sayesinde iyileşme dokusunun uzun ömürlü olacağı ve uzun dönem neticelerinin daha iyi olacağı tahmin edilmiştir. Yöntemin iki çeşit cerrahi içermesi ve uygulanan periost greftlemesinden dolayı kalsifikasyon, hipertrofi, delaminasyon, artrofibroz gibi komplikasyonlar ise temel dezavantajlarıdır (24, 46, 56).

Yapılan incelemelerde OKİ yöntemiyle başarılı sonuçlar görülmüştür ve bu yöntem bütün dünyada sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Meydana gelen kıkırdak dokusunun kalitesinin işlemde verilen kondrosit miktarına bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir (57). Bütün çalışmaların ışığında OKİ'nin bilhassa kıkırdaktaki hasara yönelik olarak öncesinde girişim uygulanmış olan kişilerde ağrının azaltılmasında, işlevlerin iyileştirilmesinde ve bu sayede yaşam kalitesinin yükseltilmesinde yararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. OKİ uygulaması ile mikro-kırık uygulamasını kıyaslayan yayınlarda iyileşmenin her iki uygulamayla başarılı olduğunun ancak diz ekleminde 2 cm²'den büyük yaralanmalarda ayak bileği ekleminde ise 1,5 cm²'den büyük yaralanmalarda klinik iyileşmenin OKİ uygulanan grupta daha yüksek olduğu ve daha uzun sürdüğü belirtilmiştir (46, 47, 55, 58). Hatta yapılan çalışmalarda bir yıllık izlem neticesinde iyileşme dokusunun yapısının OKİ uygulananlarda daha iyi olduğu belirtilmiştir; fakat iki uygulama arasında klinik sonuçların birbirinden farklı olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (49). Mozaikoplasti ile OKİ uygulamasının kıyaslanmasında ise OKİ uygulanan kişilerin klinik ve biyolojik açıdan daha büyük bir bölümünde iyi ve mükemmel sonuçlar alındığı belirtilmiştir ve OKİ uygulamasının mozaikoplasti uygulamasına nazaran daha etkili bir tedavi metodu olduğu sonucuna ulaşılmıştır (30, 46).

OKİ yöntemi ile ilgili esas kaygılar periostun alındığı bölgede donör saha hasarı, tekniğin iki cerrahi işlem gerektirmesi, ameliyat sonrasında rehabilitasyon süresinin uzun sürmesi (kondrosit gelişimi için), greftin gevşemesi, meydana gelen dokunun ayrılması, periostun hipertrofisi problemleridir. Komplikasyon oranları çok az olmasına rağmen oluştuklarında ciddi sonuçlar meydana getirerek hastaya yeni bir cerrahi uygulanmasını gerektirebilir (46).

2.1.1.3.4.14-Eklem Kıkırdak Yaralanmalarının Tedavi Endikasyonları ve Yöntemleri

Eklem kıkırdak yaralanmalarında yukarıda anlatılan birçok tedavi tekniğinin arasından yapılacak kanıta dayalı tercih hem hastanın kliniğinin iyileşmesine fayda sağlayacağı gibi hem de kanıta dayalı yöntemlerin ışığında uygulanan tekniklerin yeterliliği daha iyi anlaşılabilir ve karşılaştırmalar daha iyi gerçekleştirilebilecektir. Hastanın yaşı ve hasarın büyüklüğüne bağlı olarak farklı tedavi basamakları düşünülse de bütün kıkırdak lezyonu tedavi prensiplerinin temelinde defekt olan alanın hiyalin kıkırdak ile tamamlanması yatar (59). OKİ ve mozaikoplasti yöntemleri, bilinen dezavantajlarına karşın, bu tedavi ilkelerinin içinde bu hedefe ulaşmaya en fazla yaklaşan tedavi teknikleridir. Fakat kıkırdak yaralanmalarına uygulanan tedavi tekniklerinin gerek biyomekanik yönden gerekse histolojik yönden şimdilik ideal seviyede olmadığı unutulmamalıdır (30). Artık yeni bir yöntem olan MKH yöntemi, kıkırdak yaralanmalarının tedavileri ile ilgili genel tavsiyeler (Tablo 2) içinde henüz bulunmamakla beraber bu konudaki çalışmaların sürmesiyle yakın gelecekte tedavi basamaklarında MKH yöntemlerinin de görülmesi muhtemeldir.

Diz eklemindeki kıkırdak yaralanmalarının özelliklerine göre tedavi tercihleri seçiminde genel olarak fikir birliği mevcuttur. Genel olarak çapı 1,5 cm'den küçük olan uzun süreli kıkırdak yaralanmalarının ya da osteokondral yaralanmaların esas tedavi tercihi mikro-kırık veya drilleme gibi kemik iliği uyarıcı tedavilerdir. Çapı 1,5 cm'den büyük olan (ya da büyüklüğü 1,5 cm²'den fazla olan) yaralanmaların tedavisinde sıklıkla osteokondral allograft uygulaması, OKİ veya mozaikoplasti seçilmektedir (55, 60). Bu farklılığın özünde mikro-kırık gibi talus eklem yüzündeki küçük yaralanmalarda etkinliği ispatlanmış olan bir teknikle kazanılan fibrokartilaj yapısındaki yeni kıkırdak dokusunun 1,5 cm'nin üstündeki büyüklüklerde biyomekanik açıdan yetersiz kalması yatmaktadır (55).

Lezyonun büyüklüğü	Tedavi Yöntemi
≤1cm	Gözlem Mikro-kırık Osteokondral oto greft transferi (mozaikoplasti)
1cm-2cm	Mikro-kırık Osteokondral oto greft transferi (mozaikoplasti)
2cm-3.5cm	Taze osteokondral allogreft Otolog kondrosit implantasyonu
3.5cm-10cm	Otolog kondrosit implantasyonu
Çoklu lezyonlar (2 veya 3)	Otolog kondrosit implantasyonu

Tablo 2. Diz eklemindeki lezyonun büyüklüğüne göre tavsiye edilen tedavi yöntemleri (61, 62).

Yukarıda anlatılan tedavi metodlarının veya hastaların cerrahi dışı metodlarla takibinin neticelerine etkili olabilecek etkenler her zaman akılda tutulmalıdır. Bunlar kısaca lezyon sayısı, lezyonun derinliği, lezyon büyüklüğü (diz ekleminde 2 cm sınırı mevcut), lezyonun eklemdaki lokalizasyonu (yük binen veya yük binmeyen alan), hasta yaşı (40 yaştan küçük hastalarda sonuçlar daha iyi), hastanın vücut kitle indeksi, aktivite seviyesi ve eklemdaki başka patolojiler (kollajen doku hastalıkları, romatolojik hastalıklar, beraberinde bulunan eklem içi başka patolojiler, eklemda dizilim kusuru, vb.) olarak sıralanabilir.

2.2-D VİTAMİNİ

2.2.1- Kimyasal Yapısı

Yağda eriyen vitaminler içerisinde yer alan D vitamini; endojen olarak sentezlenmesi, diğer dokuları etkilemesi ve bu etkisinin farklı mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle diğer vitaminlerden ayrı olarak; steroid yapılı bir hormon

olarak ifade edilir. Kimyasal yapısı da steroid hormonlar gibi olmakla beraber; B halkası steroid hormonlarda kapalı iken D vitamininde açık bulunmaktadır (63).

D vitamininin 37 formu bulunmaktadır. Hayvansal kökenli olup, ultraviyole (UV) ışınlarının sayesinde deride üretilen D₃ formu (kolekalsiferol), ile mantarlar ve bitkilerden alınan D₂ formu (ergokalsiferol) en bilindik formlarıdır (64).

2.2.2- D Vitamini Sentez ve Metabolizması

Güneş ışığındaki UV-B ışınların sayesinde (290-315 nm dalga boyu); deride yer alan 7-dehidrokolestrol, kolekalsiferol'e (D₃ vitamin) dönüştürülür. Eğer yüksek seviyelerde UV ışığa maruziyet olursa, bu vitamin D₃ taşisterol benzeri pasif olan bazı formlara dönüşür. Bu durum da yüksek UV maruziyetinde niçin D vitamini toksisitesi görülmediğini açıklamaktadır (65-67).

Yüksek UV ışına maruz kalınmadığı durumlarda meydana gelen kolekalsiferol bağlayıcı proteinlerle karaciğere taşınır. Karaciğerde bulunan mitokondri ve mikrozomlarında 25-hidroksilasyon tepkimesiyle 25-hidroksikolekalsiferol'e dönüşür. Dolaşımda bulunan D vitamininin en fazla miktarı 25-hidroksikolekalsiferol formunda iken hem endojen hem de ekzojen kökenli D vitamininden kaynaklandığından havuz ilgili olarak en doğru bilgiyi verir (65-67).

25-hidroksikolekalsiferol artışı kendisini meydana getiren enzimatik tepkime üzerine zayıf da olsa kısıtlayıcı bir etkisi vardır. Bu etki iki yönden önemlidir. Birincisi bu sistem; dışarıdan elde edilen D₃ vitamini seviyesi sabit olmasa da plazma 25-hidroksikolekalsiferol düzeyinin sabit kalmasına imkân verir. İkinci olarak ise vitamin D₃' ün sonradan kullanılmak üzere karaciğerde biriktirilmesine olanak tanır. D₃ vitamini karaciğerde aylarca depolanabilirken, 25-hidroksikolekalsiferol vücutta yalnızca birkaç hafta tutulabilmektedir (65).

Kronik karaciğer yetmezliğinde D vitamini eksikliğinin çok belirgin olmamasının sebebi karaciğerin 25-hidroksilasyon gücünün çok fazla olmasındandır. Kronik karaciğer yetersizliğinde D vitamini eksikliği görülüyorsa buna sıklıkla bağlayıcı protein eksikliği neden olmaktadır (67).

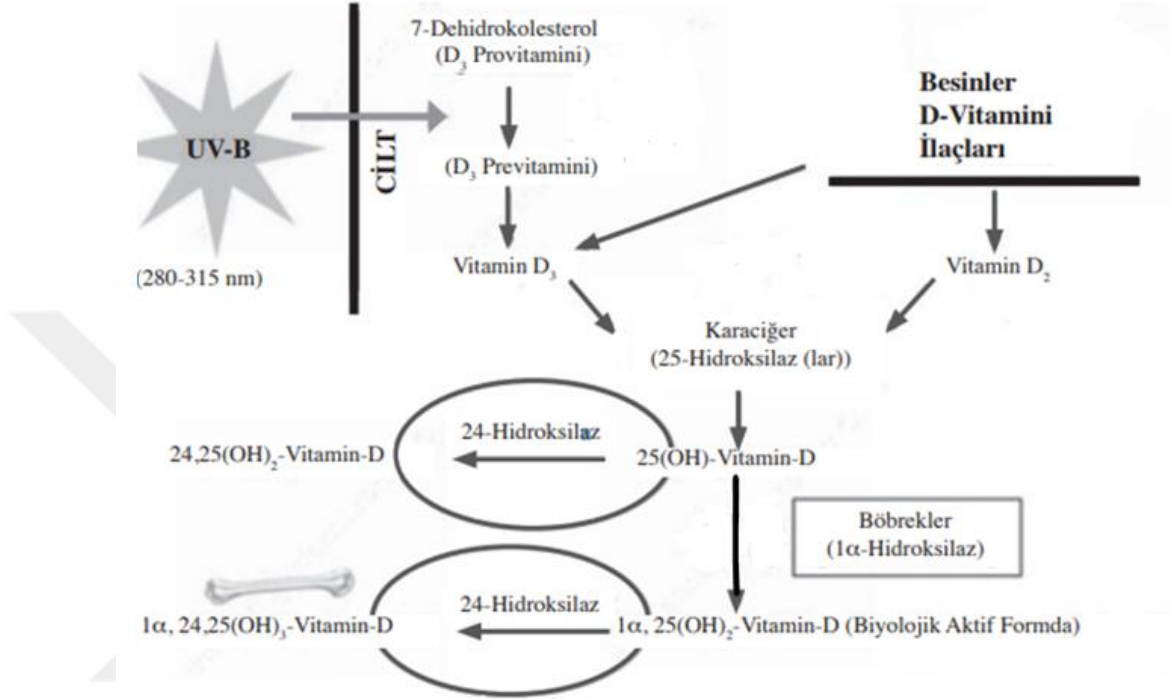
25-hidroksikolekalsiferol sonradan böbrek proksimal tübülünde yine bir 1α -hidroksilaz sayesinde 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) dönüştürülür. 1,25-dihidroksikolekalsiferol kalsitriol olarak da bilinir, D vitamininin en aktif şeklidir ve diğer D vitamini formlarının neredeyse 1000 katı kadar D vitamini etkisi vardır. Bu enzimatik tepkimenin gerçekleşip, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'ün meydana gelmesi için mutlaka parathormon gereklidir. Böbrekler aynen bir endokrin bez gibi 1,25-dihidroksikolekalsiferol'ü üretmekte ve salgılamaktadır, parathormonun veya böbreklerin yokluğunda, D vitamininin aktif formu sentezlenememektedir (65-67, 68).

1,25-dihidroksikolekalsiferol seviyesi, kandaki kalsiyum iyon konsantrasyonu aracılığıyla ayarlanır. Kalsiyum iyonu, zayıf bir etkiyle 1,25-dihidroksikolekalsiferol'un 25-hidroksikolekalsiferol'den oluşumunu doğrudan engeller. Fakat esas etkisini parathormon aracılığıyla göstermektedir. Kanda kalsiyum iyon konsantrasyonu 9-10 mg/100 ml düzeyine eriştiğinde, parathormon yapımı büyük oranda engellenir. Bu da D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumuna engel olur. Yüksek kalsiyum konsantrasyonları olduğunda, parathormon yüksek oranda engellendiği için 25-hidroksikolekalsiferol; hemen hemen hiç D vitamini etkinliği göstermeyen 24,25-dihidroksikolekalsiferol'e dönüşür (65).

Renal 1α -hidroksilasyon yoğun bir metabolik kontrol altında olup bu kontrol üzerine; kalsiyum ve parathormonu ile birlikte başka mekanizmalar da etkilidir. Düşük 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeyleri, insülin, büyüme hormonu, prolaktin, östrojenler ve hipofosfatemi ile bu enzimatik tepkime artarken, bunun aksine hiperfosfatemi, yüksek 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeyleri, ağır böbrek hastalığı ve yaşlanmaya bağlı olarak azalır (68).

D vitamini reseptörleri (VDR) vücutta birçok hücrede mevcuttur. Aynen tiroid hormonu ve steroidler gibi hücre nükleusunda yer alan reseptörler; deoksiribonükleik asit (DNA) bağlayıcı ve hormon bağlayıcı alanlar bulundurmaktadır. Retinoik-X reseptörü farklı bir hücre içi reseptör olup D vitamini reseptörü bu reseptörle kompleks şekilde bulunur ve bu kompleks ilgili DNA alanına bağlanarak transkripsiyonun aktif hale gelmesine neden olur. VDR, D vitamininin

birçok formunu bağlamakla beraber 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e öteki D vitamini formlarına göre nerdeyse bin kat daha fazla afinitesi olup, bu da 1,25-dihidroksikolekalsiferol'ün biyolojik potansiyelinin nedenini açıklamaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. D vitamini sentez ve metabolizması.

D vitamini 24-hidroksilasyon tepkimesiyle katabolize olur. Bu tepkime hem karaciğer hem de böbrekte görülebilir. 25-hidroksikolekalsiferol'ün hidroksilasyonu meydana gelen 24,25-dihidroksikolekalsiferol böbrekle uzaklaştırılır. 1,25-dihidroksikolekalsiferol ise 24-hidroksilasyon tepkimesi sonrası safra ile uzaklaştırılır (64, 69).

2.2.3- D Vitamini ve Kalsiyum Homeostazi

1,25-dihidroksikolekalsiferol, ince bağırsak hücrelerinde kalsiyum absorpsiyonunu artırarak temel etkisini göstermektedir. Hücre içinde bulunan VDR reseptörüne bağlandıktan sonra kalsiyum taşıyıcı protein olan kalbindin gibi kalsiyum metabolizmasında işlev gösteren birçok proteinin sentezlenmesini sağlar. Meydana gelen kalbindin; kalsiyumun, bağırsak hücrelerinin fırçamsı kenarlarından hücre sitoplazmasına transferini sağlar. Kalsiyum emilim hızı doğrudan kalsiyum

taşıyıcı proteinin miktarı ile orantılıdır. Plazmada 1,25-dihidroksikolekalsiferol yoğunluğu düştükten birkaç hafta sonra dahi; bu taşıyıcı protein, uzamış bir etkiyle bağırsak hücrelerinde kalsiyum absorpsiyonunu sürdürür. Ayrıca alkale fosfataz ve kalsiyum bağımlı ATPaz üzerinden de 1,25-dihidroksikolekalsiferol'ün bağırsak kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığı bilinmektedir. Fakat bu iki mekanizma hâlâ tam anlaşılamamıştır (65).

1,25-dihidroksikolekalsiferol bağırsak kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunun dışında bu iki molekülün böbrek tübüllerinden atılımını artırır. Fakat bu kalsiyum dengesi için zayıf bir etkidir.

2.2.4- D Vitamini ve Kas İskelet Sistemi

D vitamini, endokordiyal kemiğin meydana gelişini desteklerken bununla birlikte kıkırdak matriksi ve kemik matriksin mineralizasyonuna yardım eder. 1,25-dihidroksikolekalsiferol osteokalsin ve alkale fosfataz üretimi ile beraber osteoblastlara doğrudan etki gösterir. Hatta 1,25-dihidroksikolekalsiferol doğrudan kemik iliği stroma hücrelerinde kemik yıkımını arttıracak şekilde etki eder (68).

Kemik ve kas sağlığı için gerekli günlük D vitamini ihtiyacı 19-70 yaş arasında en az 600 IU (international unit), serum 25-hidroksikolekalsiferol seviyesini 30ng/ml seviyesinde tutacak gereksinim ise 1500-2000 IU'dur. Günümüzde osteomalazi teşhis ve tedavisinde, kemik kaybında ve kırıklarda D vitamini tedavisi kullanılmaktadır. Kuchuk ve ark. menopoz sonrası 7441 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada trokanterik bölgedeki kemik mineral yoğunluğunu, plazma 25-hidroksikolekalsiferol seviyesi 50 ng/ml'ye oluncaya kadar yükselttiğini belirtmişlerdir (70,71).

Trivedi ve ark. yaptıkları çalışmada plasebo ve 100 000 IU/gün D vitaminin yaşları 65-85 arasında olan, 2686 hastada karşılaştırmışlardır. Dört hafta süresince izledikleri hastalarda D vitamini kullanımının klasik osteoporotik tip kırık oluşumunu (kalça, vertebral ve el bileği) ise %22 oranında, rastgele ilk kırık oluşumunu %39 oranında düşürdüğünü gözlemlemişlerdir (72).

Yaş ortalaması 84 olan 3270 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yarısına plasebo, diğer yarısına 1200 mg/gün kalsiyum ile 800 IU/gün D vitamini

verilmiştir. İzlenilen 18 ayın sonunda kalsiyum ve D vitamini verilen grupta kalça kırığı ihtimalinin %43, vertebra dışı kırık ihtimalinin ise %32 daha az olduğu belirtilmiştir (73).

Erken postmenopozal dönemdeki 72337 kadın üzerinde yapılan ABD'deki bir çalışmada <140 IU/gün D vitamini desteği alan grupta, 500 IU/gün D vitamini desteği alan gruba oranla %37 daha fazla kalça kırığı gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir (73).

Osteoporoz için uygulanan D vitamini tedavisinin ilk senesinde; kemik kalitesini düzelterek kadar kemik yoğunluğunda bir artış olmamaktadır. Fakat D vitamini tedavisinde kırık görülmesinin üçte bire kadar azalmış olması, D vitamininin denge ve kas gücü üzerine etkilerinin de araştırılmasına neden olmuştur.

D vitamini kas dokusu hücrelerinde; sarkoplazmik retikulum ve sarkolemma üstündeki kalsiyum pompa aktivasyonu nedeniyle hücre içi kalsiyum oranını değiştirerek, kasılma ve gevşemede etkilidir. ATP yapımında görevli fosforun, hücre içine taşınmasını ve hücre içinde depolanmasını uyarır (74).

Yaşları 65 ile 95 arasında olan 319 hasta üzerinde yapılan Bischoff ve ark.'nın bir çalışmada, D vitamini seviyeleri ile bacak ekstansiyon kuvvetinin korelasyonu incelenmiştir. 5 ay boyunca izledikleri hastalarda yaşlılığa bağlı kas kuvveti yetersizliğini azaltmada, D vitamini suplementasyonunun yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (75).

2.2.5-D Vitamini Eksikliği

D vitamini ciltte UV-B sayesinde üretilir. Ülkemizin yer aldığı enlemde D vitamin üretimi Mayıs ve Kasım ayları arasında olur. Koruyucu krem kullanmadan 10:00-15:00 saatleri arasında doğrudan gün ışığı ile temas ederek vücudun %70'i kadarının 1 minimal eritem dozunda güneşlenmesi tahminen 10 000 – 25 000 IU D vitamin üretilmesini sağlar. Bacakların ve kolların 1/2 eritem dozunda güneşlenmesi, tahminen 3000 IU D vitamin üretilmesini sağlar. Minimal eritem dozuna erişmek için gereken zaman; koyu tenli bireylerde, açık tenli bireylere nazaran tahminen 3-4 kat daha fazladır.

1,25-dihidroksikolekalsiferol; plazma konsantrasyonunun çok düşük olması ve yarılanma ömrünün 4 saat olması nedeniyle rezervi göstermez ve D vitamini eksikliğinin teşhisinde ve tedavi takibinde kullanılmaz. 25-hidroksikolekalsiferolün yarılanma ömrü 3-4 hafta olup, D vitamini seviyelerini gerçekten gösteren belirteçtir ve rezervi yansıtır. Tedavide esas hedef serum 25-hidroksikolekalsiferol seviyesini 30 ng/ml düzeyinde tutmaktır (Tablo 3).

25 (OH) vitamin D seviyeleri	Yorumu
≥ 30 ng/ml	Yeterli D vitamini
20-30 ng/ml	Vitamin D yetmezliği
10-20 ng/ml	Vitamin D eksikliği
<10 ng/ml	D vitamini ciddi eksikliği
40 IU=1 μ g 2,5 mmol/L =1 ng/ml	

Tablo 3. Serum 25(OH) vitamin D düzeylerine göre vitamin D durumu (70, 76).

D vitamini eksikliğinin sebepleri:

- a) UV ışınlar maruziyet azlığı ile ilgili nedenler:** Kutuplara yakın bölgelerde hayat sürmek (kuzey yarım küre için 33. paralel üzeri), kapalı giyim tarzı nedeniyle UV ışınların deriye ulaşmasının engellenmesi, koyu cilt rengi, güneş koruyucu krem kullanılması gibi sebepler D vitamini üretimini azaltarak, eksikliğine neden olmaktadır. (70)
- b) Yaşlanma:** İlerleyen yaşla birlikte deride 7-dehidrokolesterol miktarı azalır bu da D vitamininin öncüsü olduğu için D vitamini sentezinin de azalmasına neden olur. Genç bir birey aynı süre gün ışığına maruz kaldığında, 70 yaşın üstündeki bir yetişkinin yaklaşık dört katı kadar D vitamini üretebilmektedir. Ayrıca yaş ilerledikçe böbrek 1 α -hidroksilaz faaliyetinin azalması 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini düşürmektedir. Sıçanlar üstünde yapılan deneysel bir çalışmada yaşlanmayla birlikte 24-hidroksilaz sentezinin arttığı ve bununla

birlikte 1,25-dihidroksikolekalsiferol metabolizmasının hızlandığı görülmüştür. (66,70,77,78)

- c) **Obezite:** Obez kişilerde, D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğundan yağ dokusunda daha fazla birikir. Bu nedenle D vitamini eksikliği için obezite bir risk teşkil eder. (79)
- d) **D vitamini metabolizmasının hızlanması:** Lenfoma, hiperparatiroidi benzeri hastalıklar D vitamini metabolizmasını hızlandırarak, eksikliğine neden olmaktadır. (70)
- e) **Malabsorbsiyon:** Çöliak hastalığı, whipple, crohn ve kistik fibrozis benzeri hastalıklar D vitamininin bağırsaklardan absorpsiyonunu engelleyerek eksikliğine neden olmaktadır. (80)
- f) **Nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetersizliği:** Böbrek hastalıkları hidroksilasyon tepkimelerini bozarak D vitamini eksikliğine neden olabilir. (65)
- g) **İlaçlar:** Bazı glukokortikoidler, bazı antikonvulzanlar ve bazı antiretroviral ilaçlar D vitamini eksikliğine neden olabilir. (80)

D vitamini eksikliği klinik açıdan birçok vakada asemptomatik olmakla beraber daha çok tetani, uyuşma, kasılma gibi kalsiyum eksikliğine bağlı bulgular görülür. Kemik-kas ağrıları, osteoporoz, osteomalazi, kemik yoğunluğunda azalma, kas güçsüzlüğü, dengesizlik de görülebilir (70).

25-hidroksikolekalsiferol seviyesinin yanında D vitamini eksikliğini destekleyen başka laboratuvar belirtileri ise sekonder hiperparatiroidizm, idrarda kalsiyum atılımının düşük olması, hafif hipokalsemi, hipofosfatemidir (68).

Toplumda düzenli D vitamini taraması tavsiye edilmemekle beraber, yüksek riskli bireylerde 25-hidroksikolekalsiferol seviyesi ölçülmesi önerilmektedir. D vitamini eksikliği yönünden yüksek riskli bireyler; düşme-dengesizlik öyküsü olanlar, yaşlı ve bakım evinde yaşayanlar, travmatik olmayan kemik kırıkları olanlar, osteomalazi-raşitizm, hiperparatiroidi, osteoporoz, malabsorbsiyon sendromları, kronik böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği, ilaç kullanım öyküsü (glukokortikoid, antiepileptik, AIDS ilaçları gibi), gebelik ve uzun laktasyon dönemi, koyu cilt renkli bireyler, granümatöz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmoz gibi), obezler, lenfoma benzeri hastalığı olanlar olarak sayılabilir (70).

2.2.6- D Vitamini Eksikliğinin Profilaksisi

Kemik ve kas sağlığı için gereken asgari günlük D vitamini gereksinimi 19-70 yaş arasında 600 IU'dur. 25-hidroksikolekalsiferol seviyesini 30 ng/ml seviyesinin üstünde tutacak ihtiyaç ise günlük 1500-2000 IU'dur. 70 yaş üstünde günlük gereksinim ve 65 yaş üstünde düşmeleri engellemek için gereken günlük doz 800 IU'dur. Günlük ihtiyacın telafisi için güneş ve gıdanın yanında, D vitamini eksikliği riski olan kişiler tavsiye edilen dozlarda desteklenmelidir. Günlük güvenli D vitamini sınırı 4000 IU'dur. Alınan her 100 IU D vitamini plazma 25-hidroksikolekalsiferol seviyesini 1 ng/ml yükseltir. Ayrıca D vitaminiyle beraber yeterli günlük kalsiyum desteği de sağlanmalıdır (>70 yaş 1200 mg/gün, 19-70 yaş 1000 mg/gün) (70, 76).

2.2.7- D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Tedavide esas amaç 25-hidroksikolekalsiferol seviyesini 30-50 ng/ml düzeyinde tutmaktır. D₂ ve D₃ türlerinin her ikisi de kullanılabilirle beraber daha etkin bir tedavi verilmesi ve tedavinin düzenlenmesi için D₃ kullanımı seçilmektedir (70).

25-hidroksikolekalsiferol seviyesi 20-30 ng/ml düzeyinde olan kişilerde D vitamini yüklemesine ihtiyaç yoktur ve doğrudan idame dozuyla (1500-2000 IU/gün) tedaviye başlanır.

25-hidroksikolekalsiferol seviyesi 20 ng/ml'den düşük olan kişilerde D vitamini yükleme ihtiyacı vardır. Yükleme olarak 8 hafta süresince, haftada bir defa 50000 IU D vitamini alındıktan sonra; tedavi idame dozla (1500-2000 IU/gün) sürdürülmelidir.

Obezlerde, D vitamini metabolizmasını arttıran ilaç kullananlarda (antiepileptik, glukokortikoid gibi), yükleme ve idame dozu 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yükleme dozu 100 000 IU/hafta, ardından idame dozu 3000-6000 IU/gün).

Tedaviye başladıktan 3-6 hafta sonra plazma 25-hidroksikolekalsiferol seviyesi ölçülmelidir. Fakat hedeflenen seviyeye ulaşılmadıysa ek doz ilave edilebilir.

D vitamini eksikliğini tedavi ederken, kronik böbrek yetersizliğinde kalsitriol, kronik karaciğer yetersizliğinde ise kalsidiol (25-hidroksikolekalsiferol) kullanılmalıdır. Kalsitriol'ün 6 saat yarılanma ömrü olup, hiperkalsemi riskinden dolayı plazma kalsiyum düzeyleri yakından izlenmelidir (70, 76).

2.2.8- D Vitamini Toksisitesi

25-hidroksikolekalsiferol seviyesinin plazmada 150 ng/ml üstünde olması durumuna D vitamini intoksikasyonu denir. Klinik bulgular hiperkalsemiye aittir. Kalsitriol" den dolayı görülen hiperkalsemi; ilacın yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle ilaç durdurulduktan 1-2 gün sonra hafifler. Bu süreçte intravenöz hidrasyon ve diüretikle kan kalsiyum seviyeleri takip edilmelidir. Yüksek doz D₂-D₃ alımına bağlı hiperkalsemi ise bifosfonat, glukokortikoid kullanımı gerektirebilir (70).

3- GEREÇLER VE YÖNTEM

"İntraartiküler D Vitamini Kullanımının Kıkırdak İyileşmesi Üzerine Etkileri" başlıklı projemiz Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 05.11.2020 tarih, Oturum Sayısı: 08, Karar No:03 Protokol No:2020/055 kararıyla bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp onaylanmıştır. Deneyler Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Uygulama ve Araştırma Merkezi ünitesi ve ameliyathanelerinde yapılmıştır.

Çalışmamız laboratuvar hayvanlarının kullanımı ve bakımı yönergelerine uygun olarak yapıldı. Çalışmamızda ABDEHAM Deneysel Hayvan Üretim ve Tedarik Merkezinden temin edilen, iskelet gelişimini tamamlamış, 20-30 haftalık 2,5-3,5 kg arasında değişen 12 adet New Zealand White cinsi erkek tavşanlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde rastgele seçimle iki eşit gruba ayrıldı. Deney hayvanlarından üçünün çalışma sırasında ölmesi, birisinin ise cerrahi sırasında mikro-kırık esnasında femur medial kondil kırığı olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 8 (sekiz) hayvanla devam edildi.

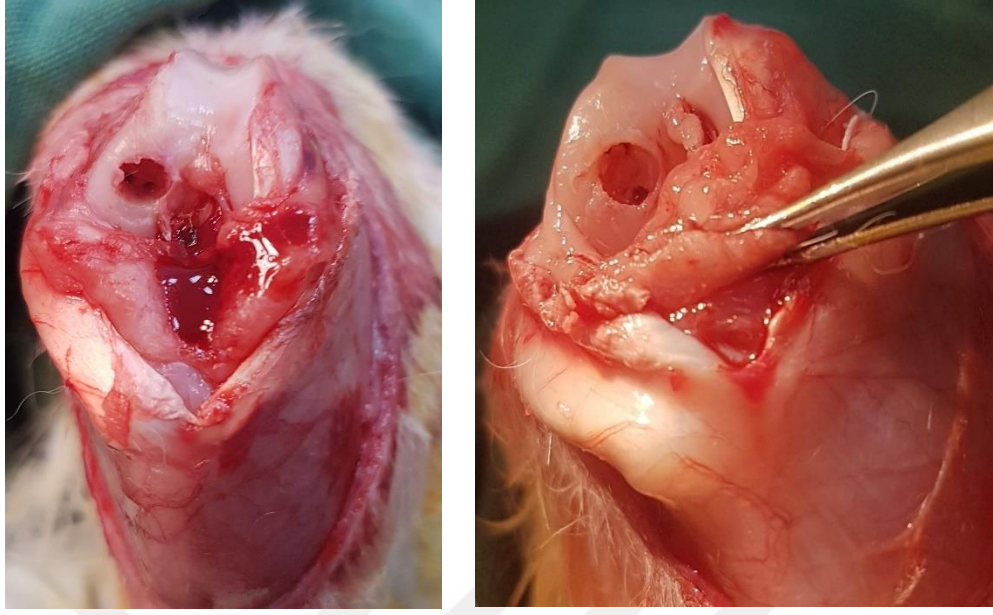
Tam kat osteokondral defekt ve subkondral drilleme sonrası tüm deney hayvanlarına kör bir uygulayıcı tarafından gruplar için aşağıda belirlenen tedavi protokolü uygulandı: Grup 1 (n=6); kontrol grubu (diz eklemine intra-artiküler 0,4

ml oranında serum fizyolojik uygulanan grup), grup 2 (n=6); deney grubu (diz eklemine intra-artiküler 0,4 ml oranında D vitamini (Kalsitriol, CAJEX 2 mcg/ml ampul; GEN İlaç ve Sağlık Ürünleri San. Ve Ticaret A.Ş, Ankara TÜRKİYE) uygulanan grup). Yara kapatıldıktan 1 hafta sonra her bir deney hayvanının diz eklemine 3 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere toplamda 3 doz gruplara uygun tedavi protokolü uygulandı.

Post-operatif bakıma alındıktan sonra uygun pelet yem ve su ile beslenen deney hayvanları tüm işlemler boyunca kendi kafeslerinde serbest hareket etmelerine izin verildi. 6. haftanın sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edildi ve elde edilen örnekler klinik gözlem ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.1.Cerrahi Prosedür

Cerrahi işlem öncesi genel anestezi için tavşanların sağ uyluk bölgelerine intramüsküler olarak 50 mg/kg ketamine HCL (Ketax®, VEM İlaç, İstanbul TÜRKİYE) enjeksiyonu ve takiben 5 mg/kg xylazine HCL (Rhompun, Bayer, İstanbul TÜRKİYE) enjeksiyonu uygulandı. Tavşanların sol bacakları traş edilip, %10 Povidine İyot (Batticon®, Adeka İlaç San. ve Tic. A.Ş İstanbul TÜRKİYE) ile temizlendi ve steril olarak örtüldü. Sol diz lateral parapatellar insizyonla girilip patella mediale disloke edildikten sonra sol femur medial kondillerine subkondral kemiğe kadar uzanan 3-4 mm çapında ve 4 mm derinliğinde tam kat osteokondral defekt oluşturuldu. Daha sonra kirschner teli yardımıyla defekt alanı içine triangüler konfigürasyonda subkondral kemiği en az 3 mm geçecek şekilde 3 adet subkondral drilleme uygulandı (kanama ve yağ çıkışı gözlenene kadar). (Resim 1)



Resim 1-Tam kat osteokonral defekt ve mikrokırık uygulaması

Daha sonra yara uygun şekilde kapatıldı. Deney hayvanları ameliyat sonrası dönemde normal kafes aktivitesine bırakıldı. Antibiyotik profilaksisi 0,4 ml/kg enrofloksasin (Baytril-K, Bayer İlaç, İstanbul TÜRKİYE) intramuskuler tek doz uygulandı. Post operatif birinci gün 1 ml içme suyu içinde 2 mg olacak şekilde parasetamol verildi. Çalışma protokolüne uygun olarak, deney hayvanlarının diz eklemi içine cerrahi sonrası 7., 14. ve 21. günlerde D vitamini ve serum fizyolojik (her gruba sırasıyla) intra-artiküler olarak uygulandı. Tüm deney hayvanları 6. haftanın sonunda karbondioksit inhalasyonu yöntemi kullanılarak sakrifiye edildi.

3.2.Değerlendirme

Sakrifikasyon sonrasında deney hayvanlarının sol diz eklemleri tekrar açılmış, diz eklemi etrafındaki tüm yumuşak dokular temizlenmiş, femur distali net olarak ortaya konduktan sonra tam kat kırık hasarı oluşturulmuş sol femur distali kondiler bölgedeki sağlam ve hasar oluşturulmuş tüm eklem kırıkdağını içerecek şekilde eklem hizasının 1 cm proksimalinden aksiyel planda kesilerek femoral kondiller deney hayvanlarının vücudundan çıkarılmıştır.

Makroskopik değerlendirme ICRS kırık tamir değerlendirme skalası (tablo 4) ve Rudert ve ark.'ı (tablo 5) tarafından tanımlanan makroskopik skora göre değerlendirildi.

KATEGORİ	SKOR
Kıkırdak Hasarının Tamir Derecesi	
Çevredeki kıkırdak seviyesinde	4
Hasarın %75'i tamir olmuş	3
Hasarın %50'si tamir olmuş	2
Hasarın %25'i tamir olmuş	1
Hasarın %0'ı tamir olmuş	0
Sınır bölge ile entegrasyon	
Çevre kıkırdak ile tam entegrasyon	4
Çevreyi belirleyen doku <1 mm	3
Greftin 3/4' ü entegre, 1/4' ü 1 mm'den geniş belirgin sınır ile ayrı	2
Greftin yarısı entegre, yarısı 1 mm' den geniş sınır ile ayrı	1
Her taraf ayrı ya da 1/4' e kadar ayrı	0
Makroskopik görünüm	
Tam pürüzsüz yüzey	4
Yüzeyde fibrilasyon	3
Küçük, dağınık fissür ya da yarıklar	2
Birçok, küçük ya da az ama geniş fissürler	1
Greft sahasında tam dejenerasyon	0
Genel Değerlendirme	
Evre I: Normal	12
Evre 2: Normale yakın	8-11
Evre 3: Anormal	4-7
Evre 4: İleri derecede anormal	1-3

Tablo 4. ICRS kıkırdak tamir değerlendirme skalası (81)

FİLLİNG-DOLGU	SKOR
Çevredeki kıkırdak ile aynı hizada	3
Merkezi depresyon ile çevredeki kıkırdağa kadar	2
Çevredeki kıkırdağın altında	1
COLOR-RENK	
Kıkırdak, çevreleyen kıkırdak ile aynı	3
Kıkırdak beyaz	2
Kıkırdak kahverengi veya sarı	1
SURFACE-YÜZEY	
Pürüzsüz	2
Pürüzlü-Kaba	1

Tablo 5. Rudert ve ark.'ı tarafından tanımlanan makroskopik skorum sistemi (82)

Histopatolojik değerlendirme; incelenmek üzere kesilen femoral kondiler parça 10%'luk formaldehit içerisinde konularak Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına teslim edilmiştir.

Daha sonra toplanan örnekler %10'luk formaldehitte iki gün fikse edildikten sonra %10'luk EDTA Hidroklorik asit solüsyonunda yaklaşık 2 gün dekalsifiye edildi. Parafin bloklara gömülen örneklerden 4 µm kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen-eozin(H-E) ile boyandı. Örnekler Olympus BX53 marka mikroskop ile gruplar bilinmeden immatür kıkırdak, matür kıkırdak ve fibrozis açısından tek patolog tarafından değerlendirildi. (Tablo 6)

Değişken	Skor
Fibrozis	
Az miktarda	1
Orta derecede	2
Yaygın	3
İmmatür kıkırdak, Matür kıkırdak	
Lezyon alanında hiç yoksa	0
Lezyon alanının <%25 ise	1
Lezyon alanının %26-%50 arasında ise	2
Lezyon alanının %51-%75 arasında ise	3
Lezyon alanının %76-%100 arasında ise	4

Tablo 6. Patolog tarafından yapılan kıkırdak iyileşme skorlaması

3.3.İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada yapılan istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı ve tüm testlerde anlamlılık düzeyi %5 yani $\alpha = 0.05$ olarak alınmıştır.

İstatistiksel çalışmalarda kullanılacak testlerin parametrik veya parametrik olmayan testler olacağına karar verilmeden önce, üzerinde analiz yapılacak değişkenin iki varsayımı sağlayıp sağlamadığı kontrol edildi. Bunlardan birincisi normal dağılım, diğeri sabit veya homojen varyans varsayımlarıydı. Eğer üzerinde çalışılacak değişken bu varsayımların her ikisini de sağlıyor ise **parametrik testler**, bu varsayımlardan biri veya ikisi de ihlal edilmişse **parametrik olmayan testler** kullanıldı. Normallik testi için Shapiro-Wilk normallik testi, değişkenlerin homojen varyansa sahip olup olmadıklarını tespit edebilmek için ise Levene testi kullanıldı.

Yapılan normallik ve homojenlik testi sonuçlarına göre, **makroskopik görünüm ve immatür kıkırdak** değişkenleri hem normal dağılıma hem de homojen varyansa sahiplerdi. Bu sonuçlara dayanarak, bu değişkenlerin kontrol ve deney gruplarına göre ortalamalarının birbirinden farklı olup olmadığını test ederken **parametrik testlerden olan bağımsız örneklem t testi**, diğer değişkenlerin kontrol ve deney gruplarına göre ortalamalarının birbirinden farklı olup olmadığını test

ederken **parametrik olmayan testlerden bağımsız örneklem Mann-Whitney U testi** kullanıldı. Bu testleri kullanmamızın diğer bir nedeni değişkenleri iki gruba göre ayırmamızdır.

4- BULGULAR

Diz eklemlerinin makroskopik değerlendirmesinde şişlik ve inflamasyon her iki grupta da yoktu. Her iki gruptaki femur medial kondildeki defektler genellikle sınırları belirlenebilen bir iyileşme dokusu ile onarılmış idi.

4.1. Makroskopik Bulgular

ICRS kıkırdak tamir değerlendirme skalasına göre deney grubundaki örneklerin iki tanesi evre 2 (normale yakın) ve iki tanesi evre 1 (normal) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise üç örnek evre 2(normale yakın), bir örnek evre 4 (ileri dere anormal) bulundu. Ortalama toplam skor (Tablo 7) deney grubunda 11 ± 1.41 , kontrol grubunda 8 ± 4.24 olarak hesaplanmıştır. Toplam ICRS makroskopik değerlendirme skalası skorlarına göre deney grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.137$).

Örnek	Toplam	
	Deney Grubu	Kontrol grubu
1	12	8
2	11	11
3	12	11
4	9	2
Ortalama	11 ± 1.41	8 ± 4.24
P değeri	0.137	

Tablo 7. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skoru toplam sonuçları

Deney grubundaki üç örnekte defekt tamamen dolmuştu, bir örnekte defektin %75'i tamir dokusu ile doluydu. Kontrol grubunda ise iki örnekte defekt tamamen dolmuştu, bir örnekte defektin %75'ini, bir örnekte ise %25'ini tamir dokusu doldurmuştu. ICRS kıkırdak tamir değerlendirme skalasına göre deney grubunda defektin tamir derecesi skorları ortalama 3.75 ± 0.5 bulunurken kontrol grubunda 3 ± 1.41 bulunmuştur (Tablo 8). Deney grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında defektin dolum derecesi deney grubunda fazla olmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.405$).

Örnek	Defekt Onarımının Derecesi	
	Deney grubu	Kontrol grubu
1	4	3
2	4	4
3	4	4
4	3	1
Ortalama	3.75 ± 0.5	3 ± 1.41
P değeri	0.405	

Tablo 8. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skorunun defekt onarım derecesi sonuçları

Deney grubundaki üç örnekte çevre sınır doku ile tamir dokusu tam entegreydi, bu durum kontrol grubunda iki örnekte vardı. Yapılan incelemede (Tablo 9) sınır bölgesine entegrasyon için ortalama değer deney grubunda 3.75 ± 0.50 , kontrol grubunda 2.75 ± 1.89 bulunmuştur. İki grubun defektin dolum derecesi skorları karşılaştırıldığında deney grubunda fazla olmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.405$).

Örnek	Sınır bölgesine entegrasyon	
	Deney grubu	Kontrol grubu
1	4	3
2	4	4
3	4	4
4	3	0
Ortalama	3.75±0.5	2.75±1.89
P değeri	0.405	

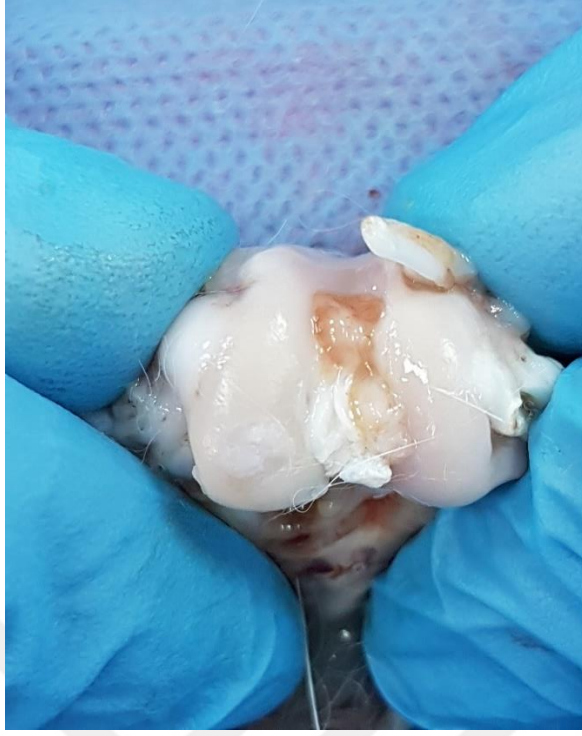
Tablo 9. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skorunun sınır bölgesine entegrasyon sonuçları

Makroskopik olarak tamir dokusunun yüzeyi incelendiğinde sadece deney grubundaki iki örnekte yüzey sağlam düz ve pürüzsüzdü, iki örnekte ise yüzey liflenmiş(fibrilasyon) gözükiyordu. Kontrol grubunda iki örnekte liflenmiş yüzey(fibrilasyon), bir örnekte küçük çatlaklar, bir örnekte büyük yarıklar mevcuttu. Makroskopik görünümüne göre (Tablo 10) değerlendirildiğinde deney grubunda ortalama değer 3,5±0.58 olarak bulunmuştur, bu değer kontrol grubunda 2,25±0.96 bulunmuştur. Bu skorlar karşılaştırıldığında deney grubunda fazla olmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.067).

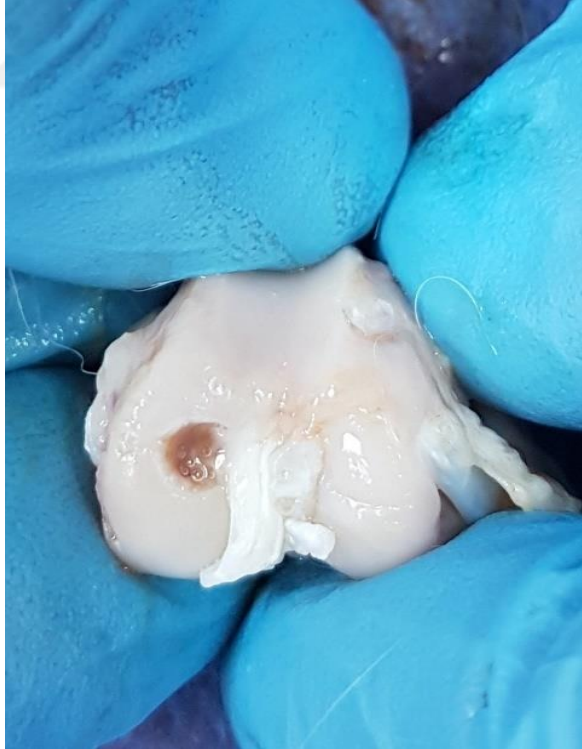
Örnek	Makroskopik görünüm	
	Deney grubu	Kontrol grubu
1	4	2
2	3	3
3	4	3
4	3	1
Ortalama	3,5±0.58	2,25±0.96
P değeri	0.067	

Tablo 10. Her iki grubun ICRS makroskopik değerlendirme skorunun makroskopik görünüm sonuçları

Rudert ve ark.'ı tarafından tanımlanan makroskopik skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde (Tablo 11) deney grubunda üç örnekte çevredeki kıkırdak ile aynı hizada, bir örnekte merkezi depresyon ile çevredeki kıkırdağa kadar olacak şekilde kıkırdak dolgusu mevcuttu. Kontrol grubunda iki örnekte çevredeki kıkırdak ile aynı hizada, bir örnekte merkezi depresyon ile çevredeki kıkırdağa kadar, bir örnekte ise çevredeki kıkırdağın altında olan kıkırdak dolgusu görüldü. Yeni oluşan kıkırdak rengini bakıldığında ise deney grubunda bütün örneklerde çevredeki kıkırdakla aynı renkte iken kontrol grubunda iki örnekte beyaz renkte iki örnekte de kahverengi-sarı renkte görünmekteydi. Oluşan kıkırdak yüzeyine bakıldığında deney grubunda iki örnekte yüzey pürüzsüz, iki örnekte pürüzlüydü (Resim 2). Kontrol grubundaki bütün örneklerde yüzey pürüzlüydü. (Resim 3)



Resim 2. Deney grubu makroskopik görünüm



Resim 3. Kontrol grubu makroskopik görünüm

Örnek	Filling-Dolgu	Color-Renk	Surface-Yüzey
Deney Grubu			
1	3	3	2
2	3	3	1
3	3	3	2
4	2	3	1
Kontrol Grubu			
1	2	1	1
2	3	2	1
3	3	2	1
4	1	1	1

Tablo 11.Rudert ve ark.'ı tarafından tanımlanan makroskopik skorlama sistemi sonuçları

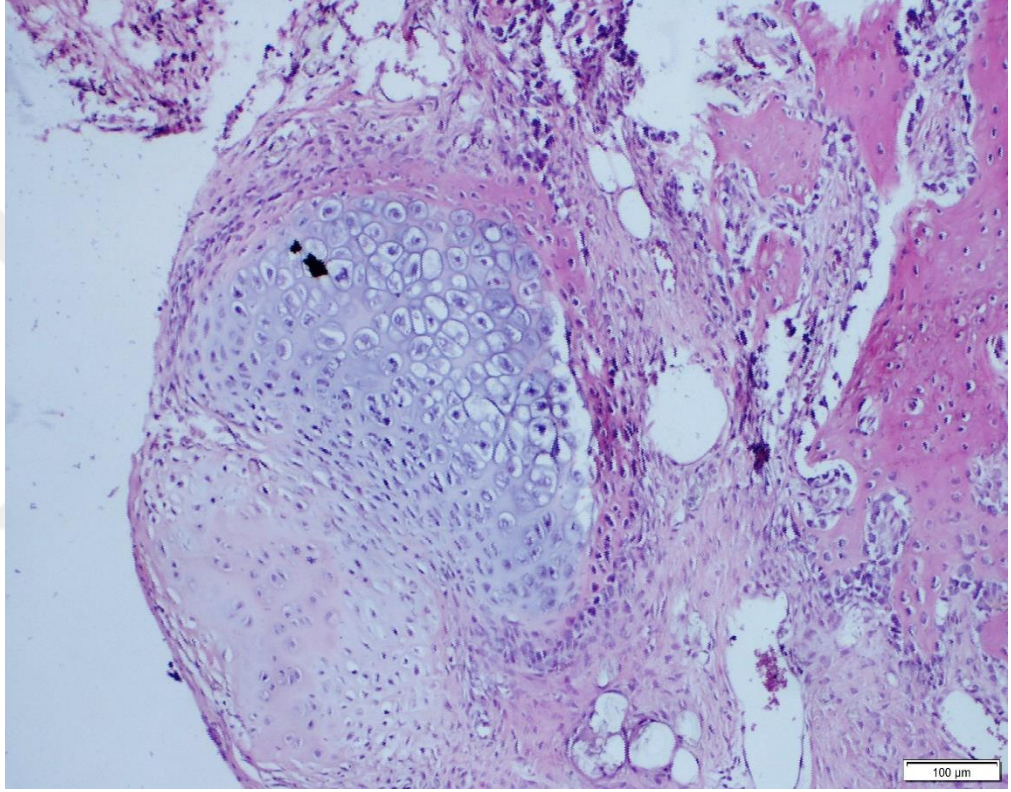
Rudert ve ark.'ı tarafından tanımlanan makroskopik skorlama sistemine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında her üç skorlamada da deney grubu fazla olmasına rağmen sadece renk skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. (p=0.013) (Tablo 12)

Değişkenler	Kontrol grubu	Deney grubu	P değeri
Dolgu Skoru	2,25±0.96	2,75±0.5	0.405
Renk Skoru	1,5±0.58	3±0.0	0.013
Yüzey Skoru	1±0.0	1,5±0.58	0.127

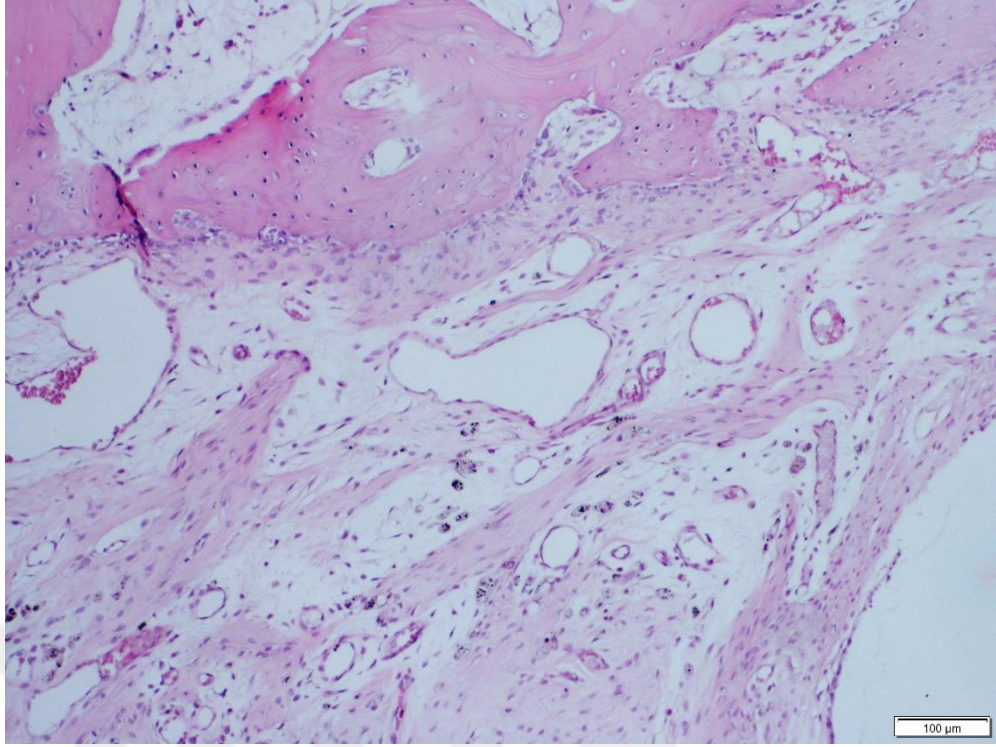
Tablo 12. Makroskopik skorlama sistemi istatistik sonuçları

4.2. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik incelemede lezyon sahasında görülen immatür kıkırdak, matür kıkırdak ve fibrozis açısından gruplar karşılaştırıldı. (Tablo 13) Deney grubunda kontrol grubuna göre immatür kıkırdak, matür kıkırdak daha fazla iken (resim 4), kontrol grubunda ise fibrozis fazlaydı (resim 5). Gruplar arasında immatür kıkırdak, matür kıkırdak ve fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. (sırası ile p değerleri 0.003, 0.013, 0.022) (Tablo 14)



Resim 4. Deney grubu H&E X100 solda matür kıkırdak ve sağda fibröz doku ile karışık immatür kıkırdak alanları



Resim 5. Kontrol grubu H&E X100 altta yaygın fibröz doku üstünde immatür kıkırdak

Örnekler	İmmatür kıkırdak	Matür kıkırdak	Fibrozis
Kontrol 1	1	0	2
Kontrol 2	0	0	3
Kontrol 3	0	0	3
Kontrol 4	2	0	3
Deney 1	4	2	1
Deney 2	3	1	2
Deney 3	3	1	1
Deney 4	4	3	1

Tablo 13. Histopatolojik kıkırdak iyileşme skorlaması örneklerin sonuçları

Değişkenler	Kontrol grubu	Deney grubu	P değeri
İmmatür Kıkırdak	0,75±0.96	3,5±0.58	0.003
Matür Kıkırdak	0±0	1,75±0.96	0.013
Fibrozis	2,75±0.5	1,25±0.5	0.022

Tablo 14. Histopatolojik kıkırdak iyileşme skorlaması istatistik sonuçları

5-TARTIŞMA

Deneyisel OA modelinde en sık kullanılan hayvanlar; tavşan ve rattır (83, 84, 85, 86). Bu çalışmada deney hayvanı olarak tavşanların tercih edilme sebebi; vücut ağırlıklarının fazla olmasından dolayı eklem yüzeyine gelecek yükün ratlara göre daha fazla olması, hastalığın erken şekillenmesi ve ayrıca histopatolojik kesit alımında daha geniş yüzeyler elde edilebilir olmasıdır.

Osteoartrit diartrodial eklemleri etkileyen ve progresif seyirli kronik bir hastalık olup, orta-ileri yaş nüfusta en sık eklem ağrısı ve fonksiyonel kayıp nedenidir (87). Tek ya da aynı anda birden çok eklemi etkileyebilen bu hastalıkta genellikle ayak bileği, diz, kalça, omurga ve el eklemleri etkilenmektedir. Eklem kıkırdağına ilave olarak sinovyal doku, kapsül, bağlar, kas, subkondral ve metafiziel kemikte de patolojik değişikliklerin yer aldığı bu hastalığın tedavisinde hedef; ağrı ve fonksiyonel kaybı azaltmaktır. Tedavisinde konservatif ve cerrahi birçok farklı yöntemin uygulandığı bu vakalarda amaç kıkırdak hasarını önlemek ya da ilerlemesini yavaşlatmaktır. İleri evre kıkırdak hasarı olan OA'li vakaların cerrahi tedavisinde günümüzde sıkça yapılan ve başarılı orta-uzun dönem takip sonuçları olan total eklem artroplastilerinin, ileriki 20 yılda uygulama sıklığında %600'lere varan oranlarda artış tahmin edilmesine karşın, takiplerde gelişebilecek problemler, bu problemlerin çözümündeki zorluklar ve yüksek maliyet, araştırmacıları bu uygulamalara olan ihtiyacı azaltabilecek metodların geliştirilmesine yönlendirmiştir (88). Kıkırdak dejenerasyonun engellenmesi ya da giderilmesinde kullanılabilecek metodların geliştirilmesi amacıyla 250 yıldır devam eden araştırmalar, son otuz yılda ivme kazanmıştır (89).

Eklem kıkırdağının akut zedelenme ya da osteoartrit gibi kronik süreçlerden kaynaklanan harabiyete karşılık rejenerasyon ve intrinsik tamir yeteneğinin çok kısıtlı olduğu uzun süredir bilinmektedir (90). Eklem kıkırdağı kan damarları, sinirleri ve lenf damarları bulunmayan bir dokudur. Bu sebeple kondrositlerin hasarlanmaya karşılık olarak kıkırdağı tekrardan oluşturma kapasiteleri kısıtlıdır. Günümüze kadar bir takım en sık debridman ve lavaj olmak üzere cerrahi metodlar, kemik iliği uyarıcı tamir yöntemleri, hidrojel sistemler ve doku mühendisliği içeren tedavi tercihleri gibi birçok yöntem kıkırdak onarımı amacıyla geliştirildi (91).

Uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde lezyonun yerleşim yeri, derinliği, boyutu ve etiyolojik etkenler önemlidir. 3 mm'den küçük kıkırdak lezyonlarının kendiliğinden kısmen ya da tamamen iyileşebildiği veya sessiz kaldığı bilinmektedir (92). Medial femoral kondilin yük taşıyan kısmında 6mm'lik tam kat osteokondral lezyonlarda spontan iyileşme görülmez ve progresif olarak lezyon duvarlarında resorbsiyon, geniş kaviter lezyon oluşumu, subkondral doku ve çevre kıkırdak dokuda çökme görülür (93). Aynı büyüklükteki bir hasar yük taşımayan bir alanda meydana gelmişse fibrokartilaj doku ile iyileşebildiği gösterilmiştir (94).

Ortopedi ve travmatoloji pratiğinde kondral lezyonlara karşı, değişik etkileri görülen çok çeşitli cerrahi girişimler, yöntemler yer almaktadır. Bu yöntemlerden sık olarak kullanılan orijinalini Pridie'nin tanımladığı, Steadman'ın sadeleştirdiği mikro-kırık (95) yönteminde, fibrokartilaj dokusu oluşumunu stimüle etmek için kondral lezyonun altındaki subkondral kemikte deliklerin açılmasını içerir. Subkondral kemiğin tutulmadığı 4 cm²'den küçük lezyonların tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Mikro-kırık tekniği nispeten ucuz ve daha az invaziv olma avantajına sahiptir ve genellikle kondral defektlere uygun bir ilk yaklaşım olarak kabul edilir. Bunun sebebi ileriki zamanlarda uygulanacak potansiyel tedavi teknikleri için engel olmamasıdır (96).

Mikro-kırık tekniği için ideal lezyonlar, subkondral kemiğin açığa çıktığı, sınırları belirli, yük binme alanında lokalize tam kat kıkırdak defektleridir (97). Matkapla uygulanan subkondral perforasyon tekniğinin tersine artroskopik uygulanabilmesi, derinliğin kontrol edilebilmesi ve termal nekroz olmaması yöntemin önemli avantajlarıdır. Tamir yine fibröz kıkırdak şeklinde olmasına karşın,

düşük morbiditesi ve artroskopik olarak uygulanabilmesi nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuş ve 2 cm'den küçük defektlerde ilk seçilecek yöntem (first line treatment) olarak kabul görmüştür (98).

Steadman ve ark., 11,3 yıllık takipte 72 hastadan oluşan serilerinde %80 başarılı klinik sonuç rapor etmişler ve 45 yaş altındaki hastaların sonuçlarının anlamlı şekilde daha iyi olduğunu saptamışlardır (99).

Knutsen ve ark., 40 hastayı mikro-kırık yöntemi ile 40 hastayı da otolog kondrosit implantasyonu ile tedavi ettikleri 80 hastalık serilerinde, hastalara aynı rehabilitasyon programı sonrasında bir yıllık sonuçları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, mikro-kırık tekniği ile tedavi edilen hastaların klinik sonuçları daha iyi olmasına karşın histolojik değerlendirmede otolog kondrosit transplantasyonu uygulanan hastalarda onarımın daha fazla hyalin kıkırdak benzeri olduğu görülmüştür (100). Steadman da mikro-kırık tekniği sonrası kıkırdak tamirinin hibrid olduğunu, yani hem ağırlıklı olarak Tip I kollajenden meydana gelen fibrökartilaj doku, hem de Tip II kollajen içeren hyalin kıkırdaktan oluştuğunu bildirmektedir (99). Ancak iyileşme ağırlıklı olarak fibrökartilaj dokudan meydana gelir. Yıllar içinde yüklenmelere dayanamayarak bozulan olan bu tamir dokusu yerine, daha dayanıklı hyalin benzeri kıkırdak oluşturma çabaları, bu problemi ortadan kaldırmak amacıyla ile ortaya çıkmıştır.

Weber ve ark. 2005-2010 yılları arasında 101 hastada yaptıkları bir çalışmada kondral lezyonu olan 102 dize mikro-kırık uygulamışlardır. Retrospektif değerlendiren ve prospektif toplanan fonksiyonel sonuçlar, Knee Injury and Osteoarthritis Score (KOOS), International Knee Documentation Committee (IKDC), Lysholm, Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit Endeksi (WOMAC), Kısa Form – 12 dahil olmak üzere preoperatif ve son hasta takip sonuçları kullanılarak belirlenmiştir. Fonksiyonel olarak, kadın hastalara göre erkek hastalar mikro-kırıktan daha fazla yararlanmıştır. İzole femoral defektlerin tedavi sonuçlarına göre tibia lezyonlarının tedavi sonuçları daha olumsuz saptanmıştır. Ayrıca büyük lezyonlu hastalarda (>3,6 cm²) sonuçlar daha kötü olup ikinci ameliyat gereksinimi doğmuştur. %42 gibi ikinci ameliyat oranına rağmen mikro-kırıktan sonra, bütün sonuçlar 5,7 yılda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler

göstermişlerdir. Femoral lezyonlara göre tibial lezyonların daha az yarar gördüğünü belirten çalışmada daha önce cerrahi geçiren dizlerde mikro-kırığın yetersiz kalabileceği de bildirilmiştir (101).

Frehner ve Benthien, eklem kıkırdağının onarımında mikro-kırık ile ilgili klinik çalışmalarda kanıtların kalitesiyle ilgili 2010-2014 yılları arasında bir literatür taraması yapmışlardır. Bu yıllar arasında mikro-kırık ile ilgili çalışmaların kanıta dayalı tıp özelliğini araştırıp Coleman Methodology Score'a (CMS) göre değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak diğer kıkırdak onarım prosedürlerine göre mikro-kırığın daha üstün olduğuna dair kanıta ulaşamamışlardır. Ek tedaviler olmadan tek başına mikro-kırıkla ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiği kanaatine varmışlardır (102).

Sağlıklı bir vücut için D vitamini gereklidir ve eksikliğinin kanser, bağışıklık hastalıkları, obezite, sinir iletim bozuklukları, osteoporoz ve osteoartrit gibi birçok hastalığın gelişmesine neden olduğu bilinmektedir (103, 104, 105). D vitamini reseptörleri aracılığıyla birçok dokuyu etkilerken, kıkırdak fibroblastında, makrofajda, lenfositlerde hücre içi reseptörleri aracılığıyla MMP ekspresyonunu etkileyerek kondroprotektif etkili olduğuna inanılmaktadır (106, 107).

Günümüze kadar olan literatür incelendiğinde, yalnızca mikro-kırık uygulamasından sonra, kıkırdak hasarı iyileşme sonuçlarının anlamlı derecede olumlu olduğu, fakat belli bir seviyeden sonra yetersiz kalabildiği sonucunda hemfikir olunmuştur. Bu noktada biz de çalışmamızın temelinde grupların tümüne mikro-kırık uygulayıp kıkırdak iyileşmesini başlatan en temel ve basit yöntemi kullandık. Mikro-kırıktan sonra ek tedavilere ihtiyaç duyulması gerekliliği, birçok çalışmacıyı bu konunun üzerine yönlendirmiştir. Biz de bundan dolayı mikro-kırıkla birlikte D vitamininin etkili olabileceğinin düşündük.

D vitaminin intoksikasyonu önemlidir. Huovinen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada farklı dozlarda intra-artiküler D vitamini uyguladıkları koyunlarda serum seviyelerine baktıklarında sistemik emilimin fazla olmadığı dolayısıyla D vitamininin intra-artiküler kullanımının güvenli olduğunu belirtmişlerdir (108).

D vitamininin oral kullanımının kıkırdak üzerine olumlu etkileri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Li ve ark. yaptıkları çalışmada aktif bir D vitamini formu olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D3'ün osteoartrit ve kıkırdak hasarı üzerindeki koruyucu etkisi gösterilmiştir (109).

Sanghi ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada D vitamini yetersizliği olan diz osteoartritli 107 hastayı oral D vitamini ve plasebo alacak şekilde karşılaştırdılar. 12 ayda plasebo grubuna göre D vitamini grubunda diz fonksiyonuna yararlı olduğunu gördüler (110).

Ding ve ark. yaptıkları çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, düşük D vitamini düzeyine sahip semptomatik diz osteoartritli 413 hastayı 2 yıl boyunca oral D vitamini ve plasebo vererek karşılaştırdılar. D vitamini grubunda kıkırdak kaybı daha az olup fonksiyonel iyileşme daha fazlaydı (111).

Heidari ve ark. tarafından D vitamini eksikliği ve semptomatik diz OA'sı olan 67 hasta üzerinde yapılan kısa uzunlamasına bir çalışmada, oral 2 ay boyunca haftalık 50.000 IU dozunda D vitamini takviyesi, serum D vitaminini yeterli seviyelere yükseltti ve diz ağrısı ve kuadriseps kas gücünü önemli ölçüde iyileştirdiğini görmüşlerdir (112).

Gao ve ark. tarafından 1136 hastayı içeren dört randomize kontrollü çalışmada oral D vitamini desteğinin, WOMAC ağrısında ve WOMAC fonksiyonunda önemli bir azalma ile ilişkili olduğu görüldü (113).

Szychlińska ve ark. 12 adet genç, sağlıklı bir sıçan modelinde yaptıkları deneysel çalışmada 10 hafta boyunca diyetle alınan D vitamini sonrasında eklem kıkırdak kalınlığı gelişimi, eklem yağlanması ve ECM liflerinin birikmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu belirttiler (114).

Arden ve ark. günlük 800 IU kolekalsiferolü plasebo ile karşılaştıran radyografik olarak belirgin diz OA'si olan 50 yaşın üzerindeki 474 hastanın 3 yıllık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmasında, 3 yıllık bir süre boyunca medial eklem aralığı daralması oranını yavaşlatmadığını veya azalmış ağrı, sertlik

veya fonksiyonel kayıplara yol açmadığını gördüler. Bu bulgulara dayanarak, D vitamini desteğinin diz OA'nın yönetiminde hiçbir rolü olmadığını belirttiler (115).

Eksojen 1 α , 25-dihidroksivitamin D3, TNF-alfa stimülasyonu (116, 104, 117) ile aktive edilen TGF- β ve PGE yoluyla kıkırdak üzerinde etki eder. Yüksek TGF- β seviyeleri MMP-9 ve MMP-13 ekspresyonunu azaltır, bu da 1 α , 25-dihidroksivitamin D3'ün (104) kıkırdak koruyucu etkisine neden olur.

Boyan ve ark. yaptıkları bir çalışmada 24, 25-dihidroksivitamin D3'ün eklem içi kullanımının erkek sıçanlarda ön çapraz bağ transeksiyonunun ardından eklem kıkırdak hasarına karşı koruma sağladığını gördüler (118). Biz de çalışmamızda D vitaminin aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolü (kalsitriol) tam kat kondral hasarı ve mikro-kırık sonrasında intra-artiküler uygulanmasında immatür kıkırdak ve matür kıkırdak oluşumunun anlamlı olarak kontrol grubundan farklı olduğunu gördük. Ayrıca kontrol grubunda deney grubundan farklı olarak fibrozisin daha fazla görülmesi ve bunun anlamlı olarak farklı olması da kalsitriolün kıkırdak üzerinde etkili olduğunun bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışma planlandığında yapılan literatür incelenmesinde D vitaminin intra-artiküler uygulanması ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma mevcut değildi, ancak çalışmanın sonuçlandırılmasından sonra yapılan tekrar literatür incelemesinde, Kuyucu ve arkadaşlarının da benzer bir çalışma yaptıkları görülmüştür. Bu çalışma incelendiğinde çalışmanın ratlar üzerinde yapıldığı, diz eklemine eklem içi 1 α , 25-dihidroksivitamin D3'ü farklı dozlarda uygulayarak kıkırdak iyileşmesini takip ettikleri görülmüş ve 1 α , 25-dihidroksivitamin D3'ün kıkırdak iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (119). Bizim bulgularında benzer özelliklere sahip olduğu görülmüştür.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları mevcuttur. Deney hayvanlarındaki osteokondral defekt alanı, genelde insan doğasının tersine kronik değil de akut olarak oluşturulmuştur. Bu da tavşanda oluşturulan kıkırdak defekt modelini insanda görülenin tersine daha az benzer yapmaktadır. Bunun yanında insanların kıkırdak kalınlığı yaklaşık 0.25 mm-0.75 mm olan tavşan kıkırdağıyla karşılaştırıldığında 2.2 mm- 4.3 mm arasında değişmektedir. İnsan dizi, tavşan dizindeki yüklenmeler ve diz

eklem modeli ile de bazı farklılıklar göstermektedir (120). Bu nedenle eklem içi D vitamini uygulamasının diz ekleminde kıkırdak harabiyeti olan insan çalışmalarının da yapılması önerilir. Ayrıca her iki gruptaki hayvan sayımız ölen hayvanlar ve kıkırdak defekti oluşturulurken kondilin kırılması nedeniyle bir hayvanın çıkarılması sonucu azalmıştır. Çalışmamızda deney grubunda immatür kıkırdak dokusu anlamlı olarak fazla görülmektedir. Ancak bu immatür kıkırdağın matür kıkırdağa dönüşüp dönüşmeyeceği bilinmemektedir. Biz hayvanların sakrifikasyonunun geciktirilmesiyle bu immatür kıkırdağın matür kıkırdağa dönüşeceği düşüncesini taşımaktayız.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde edilen sonuçlar dikkate alındığında, eklem içi D vitamininin kıkırdak iyileşmesi üzerine olan olumlu etkisi net olarak ortaya konmuş olmasa da D vitamini eklem içi enjeksiyonunun ortopedi pratiğinde büyük yeri olan kıkırdak hasarının tedavi yöntemlerine olumlu katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. D vitamininin eklem içi kullanımının kıkırdak hasarı tedavisinin algoritmasındaki yeri yapılacak olan ilave çalışmalar sonrasında ortaya konması muhtemeldir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda tavşanlarda tam kat lokal eklem kıkırdağı hasarının tedavisine D vitamininin eklem içi kullanımının pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların D vitamininin eklem kıkırdağı üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacağı kanaatindeyiz. Geç dönem sonuçlara yönelik daha uzun takip süreli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünmekteyiz.

7-KAYNAKLAR

- 1- Guler Uysal F, Başaran S. Kneestoeoarthritis Turk J Phys Med Rehab. 2009;55 Suppl 1;1-7)
- 2- Sharma, B., Fermanian, S., Gibson, M., et al. 2013. "Human cartilage repair with a photoreactive adhesive-hydrogel composite", Sci Transl Med, 5(167), 1-18.
- 3- Gillogly, SD., Voight, M., Blackburn, T. 1998. "Treatment of articular cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte implantation", J Orthop Sports Phys Ther, 28(4), 241-51.
- 4- Tanideh, N.,Dehghani, NS., Mojtahed, JF., et al. 2011. "The healing effect of biogluue in articular cartilage defect of femoral condyle in experimental rabbit model",Iran Red Crescent Med J, 13(9), 629-33.
- 5- Takahashi, K., Hashimoto, S., Kubo, T., Hirasawa, Y., Lotz. M., Amiel, D. 2001 "Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model", J Orthop Res, 19(3), 500-3.
- 6- Khan, WS., Johnson, DS., Hardingham, TE. 2010. "The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects", Knee,17(6), 369-74.
- 7- Steadman, JR.,Miller, BS., Karas, SG., Schlegel, TF., Briggs, KK., Hawkins, RJ. 2003. "The microfracture technique in the treatment of full-thickness chondral lesions of the knee in National Football League players",J Knee Surg, 16(2):83-6.
- 8- Davis, JT., Jones, DG. 2004. "Treatment of knee articular cartilage injuries", Curr Opin Orthop, 15(2):92-9.
- 9- Suwannaloet, W.,Laupattarakasem, W., Sukon, P., Ong-Chai, S., Laupattarakasem, P. 2012. "Combine deffect of subchondral drilling and hyaluronic acid with/without diacerein in full-thickness articular cartilage lesion in rabbits", Scientific World Journal, 310745, 1-9.
- 10- Kim, SS.,Kang, MS., Lee, KY., Lee, MJ., Wang, L., Kim, HJ. 2012. "Therapeutic effects of mesenchymal stem cells and hyaluronic Acid injection on osteochondral defects in rabbits' knees", Knee Surg Relat Res, 24(3):164-72.

- 11- Bhalla AK, Wojno WC, Goldring MB: Human articular chondrocytes acquire 1,25-(OH)₂ vitamin D-3 receptors in culture. *Biochimica et Biophysica Acta* 1987, 931:26–32.
- 12- Corvol MT, Dumontier MF, Tsagris L, Lang F, Bourguignon J. Cartilage and vitamin D in vitro (author's transl). *Ann Endocrinol (Paris)*. 1981; 42:482–487
- 13- McAlindon TE. Nutraceuticals: do they work and when should we use them? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20:99–115.
- 14- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:353–373.
- 15- Naumann, A., et al., Immunochemical and mechanical characterization of cartilage subtypes in rabbit. *J Histochem Cytochem*, 2002. 50(8): p. 1049-58.
- 16- Sdfs Flik KR, Verma N, Cole BJ, Bach Br. Articular Cartilage. In Williams RJ (ed). *Cartilage Repair Strategies*. First edition. USA, New Jersey: Humana Press Inc. 2007; 1-12.
- 17- Stranding S, Wigley C. Introduction and systemic overview: Functional anatomy of the musculoskeletal system. In Stranding S, Ellis H, Healy JC, Johnson D, Williams A (eds). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39th edition. USA, Philadelphia: Elsevier. 2005: 83-134.
- 18- Kjashk Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Lavery S. Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *ClinOrthopRelat Res*. 2001;(391 Suppl): 26-33.
- 19- Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect, J Bone Joint Surg Am*. 1997;79-A(4): 600-611.
- 20- Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Articular cartilage structure, composition and function. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR (eds). *Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*. 2nd Edition. American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2000: 443–470.

- 21- Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med.* 2005;33(2): 295-306.
- 22- Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am AcadOrthop Surg.* 2003;11(6): 421-430.
- 23- Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2001;10: 432-463.
- 24- O'Driscoll SW. Current concepts review- the healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80: 1795-1812.
- 25- Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, et al. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(4): 579-592.
- 26- Giannini S, Buda R, Faldini C, Vannini F, Bevoni R, Grandi G, Grigolo B, Berti L. Surgical treatment of osteochondral lesions of the talus in young active patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(Suppl 2): 28-41.
- 27- Buckwalter JA, Lohmander S. Operative treatment of osteoarthrosis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(9): 1405-1418.
- 28- Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health.* 2012;4(2): 162-172.
- 29- Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(3): 460-466.
- 30- Khan WS, Johnson DS, Hardingham TH. The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects. *Knee.* 2010;17(6): 369-374.
- 31- Akgun I, Unlu MC. Mesenchymal stem cells in cartilage diseases. *J Orthop and Traumatol Special Topics.* 2011;4(1): 95-101.

- 32- Chen FH, Tuan RS. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5): 223-234.
- 33- Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 1997;13(4): 456-460.
- 34- Flynn JM, Kocher MS, Ganley TJ. Osteochondritis dissecans of the knee. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(4): 434-443.
- 35- Bohndorf K. Osteochondritis (osteochondrosis) dissecans: a review and new MRI classification. *Eur J Radiol*. 1998;8(1): 103-112.
- 36- Saris DB, Dhert WJ, Verbout AJ. Joint homeostasis. The discrepancy between old and fresh defects in cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85: 1067–1076.
- 37- Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, Coward DB, Scott SM. The forty-five-degree posteroanterior flexion weight-bearing radiograph of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(10): 1479-1483.
- 38- Eckstein F, Adam C, Sittek H, Becker C, Milz S, Schulte E, et al. Non-invasive determination of cartilage thickness throughout joint surfaces using magnetic resonance imaging. *J Biomech*. 1997;30(3): 285-289.
- 39- Winalski CS, Alparslan L. Imaging of articular cartilage injuries of the lower extremity. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2008;12(4): 283-301.
- 40- Potter HG, Chong le R, Sneag DB. Magnetic resonance imaging of cartilage repair. *Sports Med Arthrosc*. 2008;16(4): 236-45.
- 41- Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone joint Surg Br*. 1961;43: 752-757.
- 42- Brittberg M, Peterson L, Sjögren-Jansson E, Tallheden T, Lindahl A. Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. A review of recent developments. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(Suppl 3): 109-115.
- 43- Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(Suppl 2): 58-69.

- 44- Detterline AJ, Goldberg S, Bach BR Jr, Cole BJ. Treatment options for articular cartilage defects of the knee. *OrthopNurs*. 2005;24(5): 361-368.
- 45- Zengerink M, Struijs PA, Tol JL, van Dijk CN. Treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc*. 2010;18(2): 238- 246.
- 46- Bedi A, Feeley BT, Williams RJ. Management of articular cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92: 994-1009.
- 47- Giannini S, Buda R, Cavallo M, Ruffilli A, Cenacchi A, Cavallo C, Vannini F. Cartilage repair evolution in post-traumatic osteochondral lesions of the talus: from open field autologous chondrocyte to bone-marrow-derived cells transplantation. *Injury*. 2010;41(11): 1196-1203.
- 48- Lindahl A, Brittberg M, Peterson L. Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg, Sports TraumatolArthrosc*. 2001;9(6): 358-363.
- 49- Assche DV, Staes F, Caspel DV, Vanlauwe J, Bellemans J, Saris DB, Luyten FP. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc*. 2010;18: 486–495.
- 50- Benthien JP, Behrens P. The treatment of chondral and osteochondral defects of the knee with autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC): method description and recent developments. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc*. 2011;19(8): 1316-1319.
- 51- Moroz A, Bittencourt RAC, Almeida RP, Felisbino SL, Deffune E. Platelet lysate 3D scaffold supports mesenchymal stem cell chondrogenesis: an improved approach in cartilage tissue engineering. *Platelets*. 2013;24(3): 219-225.
- 52- Slynarski K, Deszczynski J, Karpinski J. Fresh bone marrow and periosteum transplantation for cartilage defects of the knee. *Transplant Proc*. 2006;38(1): 318-319.

- 53- Veronesi F, Giavaresi G, Tschon M, Borsari V, NicoliAldini N, Fini M. Clinical use of bone marrow, bone marrow concentrate, and expanded bone marrow mesenchymal stem cells in cartilage disease. *Stem Cells Dev.* 2013;22(2): 181-192.
- 54- Wakitani S, Nawata M, Tensho K, Okabe T, Machida H, Ohgushi H. Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007;1(1): 74-79.
- 55- Haene R, Qamirani E, Story RA, Pinsker E, Daniels TR. Intermediate outcomes of fresh talar osteochondral allografts for treatment of large osteochondral lesions of the talus. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(12): 1105-1110.
- 56- Volesky M, Charlton T, Deland JT. Articular cartilage repair strategies in the ankle joint. In Williams RJ (ed). *Cartilage Repair Strategies*. First edition. USA, New Jersey: Humana Press Inc. 2007: 283-309.
- 57- Anders S, Goetz J, Schubert T, Grifka J, Schaumburger J. Treatment of deep articular talus lesions by matrix associated autologous chondrocyte implantation--results at five years. *IntOrthop.* 2012;36(11): 2279-85.
- 58- Giannini S, Battaglia M, Buda R, Cavallo M, Ruffilli A, Vannini F. Surgical treatment of osteochondral lesions of the talus by open-field autologous chondrocyte implantation: a 10-year follow-up clinical and magnetic resonance imaging T2-mapping evaluation. *Am J Sports Med.* 2009;37(Suppl 1): 112-118.
- 59- Wakitani S, Kawaguchi A, Tokuhara Y, Takaoka K. Present status and future direction for articular cartilage repair. *J Bone Miner Metab.* 2008;26: 115-122.
- 60- Giannini S, Vannini F. Operative treatment of osteochondral lesions of the talar dome: current concepts review. *Foot Ankle Int.* 2004;25(3): 168-175.
- 61- Robert HM, Frederick MA. Knee Injuries. In Canale TS, Beaty JH (eds). *Campbell's Operative Orthopaedics*. Vol. 3 11th ed. Memphis;Tennessee;2008: 2554-2555.

- 62- Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, et al. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med.* 2008;36: 2091-2099.
- 63- Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994 Oct;60(4):619–30.
- 64- Zheng W, Teegarden D. Vitamin D. Editör: Zempleni J, Suttie JW, Gregory J, Stover PJ,. *Handbook of Vitamins.* 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 51–89.
- 65- Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Physiology.* 2010. p. 1091.
- 66- Vieth R, Sidhom G. Basic Aspects of Vitamin D Nutrition. In: Adler RA, editor. *Osteoporosis* [Internet]. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cited 2015 Jan 6]. p. 301–19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-459-9>
- 67- Altun BU. *Endokrinolojide Kemik Metabolizması.* Editör: Altun BU,.*Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011. p. 155–209.
- 68- Bringhurst RF. *Kemik ve Kemik Minerallerinin Normal Metabolizması.* Editör: Andreoli TE, *Cecil Essentials of Medicine.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 629–39.
- 69- Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004; 29:664–73.
- 70- Sözen T, Yavuz DG, Ataca A, Hekimsoy Z, Altun BU. *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* 1st ed. Editör: Sözen T,. Ankara: Gallenoz Yayınevi; 2012.
- 71- Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Min Res .* 2009;24:693–701.

- 72- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003 Mar 1 ;326(7387):469
- 73- Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* . 2003 Feb;77(2):504–11.
- 74- Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):23–9.
- 75- Bischoff HA, Stähelin HB, Tyndall A, Theiler R. Relationship between muscle strength and vitamin D metabolites: are there therapeutic possibilities in the elderly? *Z Rheumatol*. 2000 Jan;59 Suppl 1:39–41.
- 76- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
- 77- Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16(3):332–8.
- 78- Matkovits T, Christakos S. Variable in vivo regulation of rat vitamin D-dependent genes (osteopontin, Ca,Mg-adenosine triphosphatase, and 25-hydroxyvitamin D3 24- hydroxylase): implications for differing mechanisms of regulation and involvement of multiple factors. *Endocrinology*. 1995 Sep;136(9):3971–82.
- 79- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690–3.
- 80- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr ;87(4):1080S–6S
- 81- G. Milano, E. Sanna Passino, L. Deriu et al., “The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental

study in a sheepmodel,” Osteoarthritis and Cartilage, vol. 18, no. 7, pp. 971–980, 2010.

82- Rudert M, Wilms U, Hoberg M, Wirth CJ. Cell-based treatment of osteochondral defects in the rabbit knee with natural and synthetic matrices: cellular seeding determines the outcome. Arch Orthop Trauma Surg. 2005;125(9):598–608.

83- Tirelioğlu O, Bilgen MS, Atıcı T, Yalçinkaya U, Bilgen ÖF. Tavşanda deneysel osteoartrit modelinde insan amniotik sıvısının eklem içi uygulamasının kıkırdak doku ve sinovya üzerindeki etkileri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 33: 121-125.

84- Bilgili H, Orhun S. Tavşan Diz Eklemine Oluşturulan Deneysel Osteoarthritis“de Eklem Dokularında Gelişen Değişikliklerin Radyolojik ve Histolojik Olarak Araştırılması. Vet Cer Derg. 2012; 8: 8-12.

85- Hulmes DJS, Marsden ME, Strachan RK, et al. Intra-articular hyaluronate in experimental rabbit osteoarthritis can prevent changes in cartilage proteoglycan content. Osteo Arthritis and Cartilage 2004; 12: 232-238.

86- Aktaş E. Deneysel diz osteoartrit modelinde simvastatinin matriksmetalloproteinaz inhibisyonu üzerinden kondroprotektif etkisi. Uzmanlık Tezi Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara 1998.

87- Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2000; 59:936–44

88- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 Apr;89(4):780

89- Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage II: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. Instr Course Lect. 1998; 47:487-504.

- 90- Mankin HJ. The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1974; 291: 1285–92.
- 91- Tetteh ES, Bajaj S, Ghodadra NS, Cole BJ. The basic science and surgical treatment options for articular cartilage injuries of the knee. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012; 42: 243–53.
- 92- Fuller JA, Ghadially FN. Ultrastructural observations on surgically produced partial-thickness defects in articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res*. 86:193-205, 1972.
- 93- Jackson DW, Lalor PA, Aberman HM, Simon TM. Spontaneous repair of full-thickness defects of articular cartilage in a goat model. A preliminary study. *J Bone Joint Surg Am*. 83-A(1):53-64. 2001.
- 94- Convery FR, Akeson WH, Keown GH. The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin Orthop Relat Res*. 1972 Jan-Feb; 82:253-62.
- 95- Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: Surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res*: S362-369, 2001.
- 96- Emmerson BC, Gortz S, Jamali AA, Chung C, Amiel D, Bugbee WD. Fresh osteochondral allografting in the treatment of osteochondritis dissecans of the femoral condyle. *Am J Sports Med*. 2007; 35: 907-14.
- 97- Blevins FT, Steadman JR, Rodrigo JJ, Silliman J. Treatment of articular cartilage defects in athletes: an analysis of functional outcome and lesion appearance. *Orthopedics*. 1998 21(7):761-7, 1998.
- 98- Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture chondroplasty: indications, techniques and outcomes. *Sports Medicine and Arthroscopy Review* 11(4):236-244, 2003.
- 99- Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*. 19(5):477-84, 2003.

- 100- Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johansen O. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 86-A(3):455-64, 2004.
- 101- Weber AE, Locker PH, Mayer EN, Cvetanovich GL, Tilton AK, Erickson BJ, Yanke AB, Cole BJ. Clinical Outcomes After Microfracture of the Knee: Midterm Followup. *Orthop J Sports Med*. 2018;6(2):1-7.
- 102- Frehner F, Benthien JP. Microfracture: State of the Art in Cartilage Surgery? *Cartilage*. 2018;9(4):339-45.
- 103- Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology*. 2012;153:2420–2435.
- 104- Farquharson C, Rennie JS, Loveridge N, Whitehead CC. In vivo and in vitro effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D₃ on the proliferation and differentiation of avian chondrocytes: their role in tibial dyschondroplasia. *J Endocrinol*. 1996;148:465–474.
- 105- Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, Hunter DJ, Amin S, Rogers G, Booth SL. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:129–136.
- 106- Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev*. 1982; 3:331–336.
- 107- Suda T. The role of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in the myeloid cell differentiation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989 Jul;191(3):214-20. doi: 10.3181/00379727-191-42911. PMID: 2662197.
- 108- Huovinen J, Haj Hussain M, Niemelä M, Laaksonen S, Voipio HM, Jyrkäs J, Mannila J, Lassila T, Tolonen A, Turunen S, Bergmann U, Lehenkari P,

Huhtakangas JA. Pharmacokinetics of intra-articular vitamin D analogue calcipotriol in sheep and metabolism in human synovial and mesenchymal stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Apr;188:172-184. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.12.006. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30562554.

109- Li S, Niu G, Wu Y, Du G, Huang C, Yin X, Liu Z, Song C, Leng H. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF- β 1 in ovariectomized rats. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24:345–3

110- Sanghi, D., Mishra, A., Sharma, A.C. *et al.* Does Vitamin D Improve Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Clin Orthop Relat Res* **471**, 3556–3562 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3201-6>

111. Ding C, Jin X, Wang X, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, Antony B, Winzenberg T, Blizzard L, Jones G. 2016. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarth Cartilage.* 24(Suppl 1): S49.

112- Heidari B, Javadian Y, Babaei M, Yousef-Ghahari B. Restorative Effect of Vitamin D Deficiency on Knee Pain and Quadriceps Muscle Strength in Knee Osteoarthritis. *Acta Med Iran.* 53(8):466-470.

113-XR Gao, YS Chen, W Deng, The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials, *International Journal of Surgery*, Volume 46, 2017, Pages 14-20, ISSN 1743-9191, <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.08.010>.

114- Szychlinska, M.A.; Imbesi, R.; Castrogiovanni, P.; Guglielmino, C.; Ravalli, S.; Di Rosa, M.; Musumeci, G. Assessment of Vitamin D Supplementation on Articular Cartilage Morphology in a Young Healthy Sedentary Rat Model. *Nutrients* **2019**, *11*, 1260. <https://doi.org/10.3390/nu11061260>

115-Arden NK, Cro S, Sheard S, Doré CJ, Bara A, Tebbs SA, Hunter DJ, James S, Cooper C, O'Neill TW, Macgregor A, Birrell F, Keen R. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Nov;24(11):1858-1866. doi:

10.1016/j.joca.2016.05.020. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27264058; PMCID: PMC5045720.

116- Arden NK, Cro S, Sheard S, , Doré CJ, Bara A, Tebbs SA, Hunter DJ, James S, Cooper C, O'Neill TW, Macgregor A, Birrell F, Keen R. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24:1858–1866.

117- Tetlow LC, Woolley DE. The effects of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D (3) on matrix metalloproteinase and prostaglandin E (2) production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res*. 1999; 1:63–70.

118- Boyan BD, Hyzy SL, Pan Q, Scott KM, Coutts RD, Healey R, et al. (2016) 24R,25-Dihydroxyvitamin D3 Protects against Articular Cartilage Damage following Anterior Cruciate Ligament Transection in Male Rats. *PLoS ONE* 11(8): e0161782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161782>

119- Kuyucu E, Çabuk H, Güler Y, Çabuk F, Kiliç E, Bülbül M. Can Intra-articular 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 Administration Be Therapeutical in Joint Cartilage Damage? *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2020;87(2):90-94. English. PMID: 32396508.

120- Athanasiou K A, Rosenwasser M P, Buckwalter J A, Malinin T I, Mow V. Interspecies comparisons of in situ intrinsic mechanical properties of distal femoral cartilage. *Journal of Orthopaedic Research* 9.3 (1991): 330-340.