

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OSTEOARTRİT SÜRECİNDE MENİSKÜSTEKİ YAPISAL
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ,
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

HAZIRLAYAN
Arş. Gör. Dr. Halil Sami POSTALLI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat YEŞİL
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

2025-AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

OSTEOARTRİT SÜRECİNDE MENİSKÜSTEKİ YAPISAL
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ,
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Halil Sami POSTALLI

Danışman
Doç. Dr. Murat YEŞİL

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 24.TUS.003 kodlu proje ile
desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Danışmanın

Adı Soyadı: Halil Sami POSTALLI Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Murat YEŞİL

İmza :

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Osteoartrit Sürecinde Menisküsteki Yapısal Değişikliklerin
İncelenmesi, İmmünohistokimyasal Çalışma

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Halil Sami POSTALLI

Tez Savunma Tarihi: 26.06.2025

Tez Kabul Tarihi : 26.06.2025

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat YEŞİL

İş bu çalışma jürimiz tarafından ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM
DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Özal ÖZCAN

Üye

Prof. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Üye

Doç. Dr. Murat YEŞİL

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Ortopedi ve Travmatoloji asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesinde benden destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Murat Yeşil'e, eğitimimde büyük emekleri olan, daima bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Özal Özcan, Prof. Dr. Gökhan Maralcan, Prof. Dr. Mehmet Nuri Konya, Dr. Öğr. Üyesi Recep Altın ve Dr. Öğr. Üyesi Bilge Kağan Yılmaz'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma hayatımda bana her zaman destek olan uzman Dr. Uğur Yüzügüldü, Dr. Mohamed Salah Ahmed Ali, Dr. Çağlar Tuna Issı, Dr. İbrahim Ethem Bütüner, Dr. Erdal Keskin, Dr. Mohamed Hamid Shirzad, Dr. Sakhi Ahmad Fazli, , Dr. Osman Emre Tosun, Dr. Serkan Savaş, araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Mevlüt Özbahçe, Dr. Oğuz Şimşek, Dr. Fatih Ay, Dr. Musa Can Çelikbaş, Dr. Osman Şan, Dr. Ramazan Kaplan, Dr. Yunus Candaş, Dr. Fatih Kan, Dr. Oğulcan Göz, Dr. Mehmet Batuhan Tunca, Dr. Serkan Özdemir, Dr. Fazlı Tosun, Muhammed Fatih Koşar, Dr. Alican Tuna, Dr. Enes Osman Deliktaş, Dr. Buğrahan Karaca, Dr. Orkun Aşçı ve Dr. Enes Tok'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin histolojik kısmının yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Fatma FIRAT ve Arş.Gör.Dr. Tuğçe ALADAĞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili annem Tülay Postallı ve babam Sait Postallı'ya, kardeşlerim Hatice Beyza Bilgin, Melih Eren Postallı ve Ali Erdem Postallı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca desteğini ve sevgisi hissettiren, beni her şekilde anlayışla karşılayan, yol arkadaşım sevgili eşim Hübra Postallı ve canım oğlum Bilge Kağan Postallı'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil Sami POSTALLI

Afyonkarahisar, Haziran 2025

OSTEOARTRİT SÜRECİNDE MENİSKÜSTEKİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ, İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Dr. Halil Sami POSTALLI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi
Haziran, 2025
Danışman: Doç. Dr. Murat YEŞİL

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı diz ekleminden alınan menisküs dokusundaki inflamatuvar ve fibrotik belirteçlerin immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenerek osteoartrit gelişimi ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya ortopedi polikliniğine diz ağrısı veya dizde kilitlenme hareket kısıtlılığı şikayetleri ile başvuran hastalardan 71 katılımcıya total diz protezi 67 katılımcıya diz artroskopisi uygulanmış olup, 104 kadın ve 34 erkek olmak üzere 138 hasta dahil edildi. Tüm hastalara ameliyat öncesinde hasta kartı oluşturuldu. Yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve ameliyat öncesi Kellgren-Lawrence skoru kayıt edildi. Artroskopi uygulanan hastalara Outerbridge sınıflaması yapıldı. Total Diz Protezi ve Diz artroskopisi sırasında menisküs örnekleri alındı. Alınan örneklerden TNF- α , IL-1 β , MMP2, MMP9, α -SMA ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Elastik lifleri değerlendirmek için örnekler Verhoeff's Elastik Van Gieson ile boyandı ve miktarı mikroskopik olarak ölçüldü. Ve histolojik olarak H-SCORE 'u hesaplandı.

Bulgular: Kellgren -Lawrence skoru ile radyolojik, Outerbridge skoru ile artroskopik olarak değerlendirdiğimiz hastaların H-Score ile hesaplanan sitokin (TNF- α , IL-1 β , MMP2, MMP9, α -SMA) ve elastin düzeyleri arasında IL-1 β 'nın istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılaştığı diğerlerinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Diz eklemindeki osteoartrit gelişiminde inflamatuvar sürecin farklı dokulardan kaynaklanabileceği ve inflamasyonun kırıkta hasarı ile ilişkilendirilmesine rağmen, inflamatuvar sitokinler den IL-1 β düzeyleri ile farklı evrelerdeki osteoartrit hastaları arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Osteoartrit gelişimi ile İncelediğimiz diğer sitokinler ve elastin arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür. Farklı inflamasyon markerları ile daha fazla hastanın katılması ile yapılacak olan multidisipliner çalışmalar, osteoartrit gelişimindeki kompleks etyoloji hakkında bilgi verici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diz Osteoartrit, Menisküs, İnflamasyon, Sitokin, Diz Artroskopisi, Diz Artroplastisi.

EVALUATION OF MENISCAL STRUCTURAL ALTERATIONS IN OSTEOARTHRITIS, IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

Dr. Halil Sami POSTALLI

Afyonkarahisar Health Sciences University
Faculty of Medicine Department of Orthopedics and Traumatology
Medical Specialization Thesis

June, 2025

Supervisor: Assoc. Prof. Murat YEŞİL

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between the development of osteoarthritis and the inflammatory and fibrotic markers in meniscus tissue obtained from the knee joint by identifying them using immunohistochemical methods.

Material Method: The study included 138 patients, 104 female and 34 male, who applied to the orthopedic clinic with complaints of knee pain or locked movement, 71 of whom underwent total knee prosthesis and 67 underwent knee arthroscopy. A patient card was created for all patients before surgery. Demographic characteristics such as age and gender and preoperative Kellgren-Lawrence score were recorded. Outerbridge classification was applied to patients who underwent arthroscopy. Meniscus samples were taken during Total Knee Prosthesis and Knee Arthroscopy. The samples were stained immunohistochemically with TNF- α , IL-1 β , MMP2, MMP9, α -SMA. To evaluate elastic fibers, samples were stained with Verhoeff's Elastic Van Gieson and the amount was measured microscopically. And H-SCORE was calculated histologically.

Results: It was determined that there was a statistically significant difference in IL-1 β levels among the cytokine (TNF- α , IL-1 β , MMP2, MMP9, α -SMA) and elastin levels calculated with H-Score in the patients we evaluated radiologically with the Kellgren-Lawrence score and arthroscopically with the Outerbridge score, but there was no statistically significant difference between the levels of the others.

Conclusion: Although the inflammatory process in the development of osteoarthritis in the knee joint may originate from different tissues and inflammation is associated with cartilage damage, a relationship was observed between the levels of IL-1 β , an inflammatory cytokine, and osteoarthritis patients at different stages. It was observed that there was no relationship between the development of osteoarthritis and the other cytokines we examined and elastin. Multidisciplinary studies that will be conducted with the participation of more patients with different inflammation markers may be informative about the complex etiology of osteoarthritis development.

Keywords: Knee Osteoarthritis, Meniscus, Inflammation, Cytokine, Knee Arthroscopy, Knee Arthroplasty.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. MENİSKÜS EMBRİYOLOJİSİ	3
2.3. MENİSKÜS ANATOMİSİ	3
2.4. MENİSKÜS İŞLEVİ VE BİYOMEKANİĞİ.....	6
2.5. SİTOKİNLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ	8
2.6. DİZ OSTEOARTRİTİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	9
2.6.1. Direkt Grafi.....	9
2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	9
2.7. TANI	10
2.7.1. OA’de Klinik Bulgular	10
2.7.2. OA’da Radyolojik Bulgular.....	11
2.7.3. Diz Osteoartritinin Tedavisi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	13
3.2. PREOPERATİF VE İNTRAOPERATİF DEĞERLENDİRME	13
3.2.1. Preoperatif ve İntraoperatif Skorlamalar	14
3.3. DİZ ARTROSKOPİSİ.....	16
3.3.1. Endikasyonlar	16
3.3.2. Hasta Hazırlığı ve Portallerin Oluşturulması.....	16

3.3.3. Anterolateral Portalın Yerleştirilmesi.....	19
3.3.4. Anteromedial Portalın Yerleştirilmesi.....	19
3.3.5. Posteromedial Portalın Yerleştirilmesi.....	20
3.3.6. Cerrahi Ekipman ve Teknik.....	21
3.4. ANESTEZİ PROTOKOLÜ.....	21
3.5. CERRAHİ PROTOKOL.....	22
3.5.1. Diz Artroskopisi İçin Cerrahi Protokol.....	22
3.5.2. Total Diz Artroplastisi İçin Cerrahi Protokol.....	23
3.6. HİSTOLOJİK PROSEDÜR.....	27
3.6.1. Histopatolojik Analizler İçin Dokuların Hazırlanması.....	27
3.6.2. İmmunohistokimyasal Boyamalar.....	27
3.6.3. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi.....	29
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
3.7.1. Araştırmanın Hipotezleri.....	31
3.7.2. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi.....	32
3.7.3. Verilerin Analizi.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	57
7. KAYNAKLAR.....	60

KISALTMALAR

OA	Ostaoartrit
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
MMP	Matriks Metalloproteinaz
ADAMTS	Trombospondin Motifli Disintegrin ve Metalloproteinaz
COX	Siklooksijenaz
PG	Prostoglandin
NO	Nitrik Oksit
TNFR	Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü
SMA	Düz Kas Aktini
ECM	Ekstrasellüler Matriks
ÖÇB	Ön Çapraz Bağ
AÇB	Arka Çapraz Bağ
ACR	Amerikan Romatoloji Derneği
MRI	Magnetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
NSAİİ	Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaç
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
TDP	Total Diz Protezi
AAOS	Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi
SF	Serum Fizyolojik
Ark.	Arkadaşlarının
SM	Sinoviyal membran
SS	Sinoviyal Sıvı
ICRS	Uluslararası Kıkırdak Onarım Derneği
PBS	Fosfat Tamponlu Salin

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Diz OA'sını Değerlendirmede Kullanılan ACR Klinik Tanı Kriterleri. ...	10
Tablo 2. Diz OA'sını Değerlendirmede Kullanılan ACR Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 3. Kellgren-Lawrence Skorum Sistemi.....	14
Tablo 4. Outerbridge Sınıflaması.....	15
Tablo 5. Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin sıklık ve yüzde değerleri.....	34
Tablo 6. Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin ortalama ve standart sapma değerleri	35
Tablo 7. Kellgren Lawrence Skoruna göre sosyodemografik ve histolojik skorların karşılaştırılması	36
Tablo 8. Kellgren Lawrence Skoruna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması ...	37
Tablo 9. Hastaların sosyodemografik ve histolojik skorları arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi.....	38
Tablo 10. Outerbridge Skoruna göre sosyodemografik ve histolojik skorların karşılaştırılması	39
Tablo 11. Outerbridge Skoruna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması.	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Diz Eklemine Anatomisi: Önden Görünüm.....	4
Şekil 2. Menisküs Anatomisi: Tibial Platonun Üstten Görünümü	5
Şekil 3. Menisküsün vaskülarizasyonunda ve hücre popülasyonlarında bölgesel farklılıklar	6
Şekil 4. Menisküslerde kuvvet iletimi.....	6
Şekil 5. Diz ekleminde tibiayı anteriora etkileyen kuvvetlerde ÖÇB ve Menisküs ilişkisi.	7
Şekil 6. Kellgren -Lawrence sınıflandırması.....	9
Şekil 7. Kellgren ve Lawrence evre 4 sol dizin düz röntgenleri a) AP görünümü, b) lateral görünüm	11
Şekil 8. Outerbridge Sınıflaması.....	15
Şekil 9. Artroskopik ameliyatı öncesi valgus stresi uygulayabilmek amacı ile lateral desteğin yerleştirilmesi	17
Şekil 10. Lateral Kompartmanı Görüntülemek İçin Ekstremitenin 4 Rakamı Pozisyonuna Alınması.....	18
Şekil 11. Diz artroskopisinde standart anteromedial ve anterolateral portal yerleşim yeri	20
Şekil 12. Artroskopik için gerekli cerrahi ekipmanlar.	21
Şekil 13. Artroskopik punch yardımı ile menisküsün alınması	22
Şekil 14. Artroskopik menisektomi materyallerinin toplanması.....	23
Şekil 15. TDP ameliyatı öncesi hazırlık aşaması.	24
Şekil 16. TDP sırasında medial menisküsün eksize edilmesi.	25
Şekil 17. Formaldehit içerisinde histolojik olarak çalışmak için alınmış menisküs dokusu	26
Şekil 18. Kellgren Lawrence evre 1 için IL-1 β immünohistokimyasal boyaması	28
Şekil 19. Kellgren Lawrence evre 4 için IL-1 β immünohistokimyasal boyaması	29
Şekil 20. Çok sayıda elastik lif olan menisküs örneği.....	30
Şekil 21. Az sayıda elastik lif olan menisküs örneği.....	30
Şekil 22. Hiç elastik lif olmayan menisküs örneği.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA); Mekanik, biyokimyasal ve birtakım kalıtsal faktörlerin etkisi ile özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde ilerleyici kıkırdak yıkımı, yeni kemik oluşumu, subkondral skleroz ve eklem yapılarında kombine biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir hastalıktır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki kişilerin %10-30'unda semptomatik diz OA'sı görüldüğü bildirilmiştir(1). Diz, OA'da semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir (2).

OA patogenezinde mekanik, inflamatuvar, moleküler ve enzimatik reaksiyonlar sonucunda özellikle eklem kıkırdağında yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulduğu bir hastalıktır. Aktif inflamatuvar yollar genelde diz OA'da araştırılmış olup patogeneizde rol alan en önemli inflamatuvar sitokinler İnterlökin (IL)-1 β , Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α ve IL-6'dır (3). Proinflamatuvar sitokinlerle (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL10-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22), antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10) arasındaki denge proinflamatuvar sitokinler lehine bozulmaktadır. Bunun sonucunda ise matriks metalloproteinazlar (MMP), trombospondin motifli bir disintegrin ve metalloproteinaz(ADAMTS), siklooksijenaz-2(COX-2), prostoglandin-E2(PG-E2) ve nitrik oksit (NO) gibi moleküller aracılığıyla kartilaj dejenerasyonu ve eklem inflamasyonu ortaya çıkmaktadır (4).

IL-1 β , çok sayıda hastalığın patogenezinde yer alan proinflamatuvar bir moleküldür. Etkilerini IL-1 reseptör I (IL-1RI) adlı transmembran proteine bağlanarak gösterir. IL-1 β 'nın etkisi ile MMP-1, MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 gibi kollajenaz ve agrekanazlar indüklenerek ekstraselüler matriksin bozulmasına yol açar. Bunun sonucunda kondrositlerde hipertrofi, diferansiasyon ve en son olarak da apoptozis gözlenir. Aynı zamanda sinovyal inflamasyona da katkıda bulunur (5).

TNF- α , OA'da IL-1 β ile birlikte en önemli proinflamatuvar sitokindir. TNF reseptörü 1(TNFR1) ve TNF reseptörü 2 (TNFR 2) olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır (6). TNFR-1 aktivitesinin lokal kıkırdak doku kaybı ile ilişkili olduğu önerilmekle birlikte her iki reseptör aktivitesinin de OA gelişimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (7).

OA patogenezinde özellikle dejeneratif menisküs yırtıklarına bağı eklem binen asimetrik yüklerin oluşturduğu stres dağılımının etkisi son yıllarda araştırmalarda detaylı olarak incelenmektedir. Menisküsün mekanik bütünlüğü, yaşlandıkça artabilen veya azalabilen yapısal protein grupları tarafından sağlanır. Menisküste güç sağlamaktan başlıca sorumlu olan proteinler kolajenlerdir ve kolajenlerden yaklaşık 1000 kat daha esnek olan elastin, dokunun esnekliğine ve elastikiyetine yardımcı olur. Kolajen tip I ve alfa-düz kas aktin (α -SMA), hem fibrokartilaj oluşumunun hem de sinovyal fibrozisin temel belirteçleridir (8).

Osteoartritte yeniden modellenmiş olan kırıkta, artan kolajen tip I ve α -SMA seviyeleri gibi fibrotik özellikler gösterir (9).

Araştırmamızın amacı; menisküs dokusunda var olan histopatolojik süreçlerin OA ile ilişkisini immünohistokimyasal belirteçler aracılığıyla açıklamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Artroskopi terimi ilk kez 1912’de Dr. Nordentoft tarafından kullanılmıştır. Kenji Takagi, 1918’de diz eklemine sistoskopa müdahale ederek artroskopinin temel tekniklerini geliştirmiştir. 1921’de Dr. Eugen Bircher, artroskopiyi menisküs patolojilerinin teşhisinde uygulamıştır (10).

Menisektominin dejeneratif artrite yol açabileceği ilk kez 1923’te McMurray tarafından öne sürülmüştür. İzleyen çalışmalar, menisküs kaybının eklem biyomekaniğini bozarak yük artışına neden olduğunu göstermiştir. Günümüzde menisküs korunumu öncelik kazanmış, parsiyel artroskopik menisektomi yaygınlaşmıştır (11).

2.2. MENİSKÜS EMBRİYOLOJİSİ

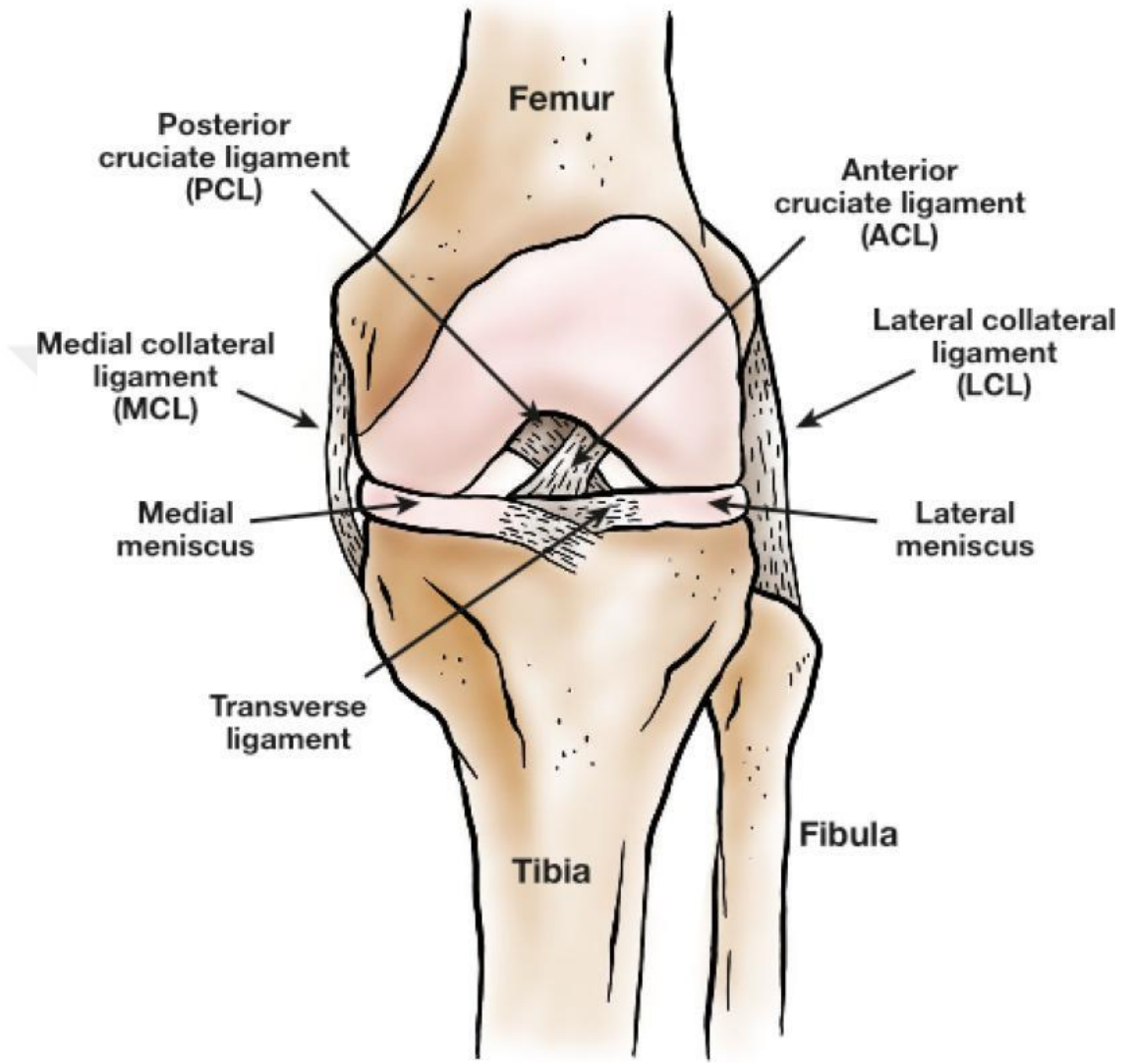
Menisküsler gebelikte mezenkimal dokudan gelişir, 8. haftada tanımlanabilir hâle gelir ve 14. haftada olgun anatomik formunu kazanır (12). Doğum öncesi dönemde menisküsler vaskülarizedir ve damarlar, kapsüler ve tibial bağlantılardan menisküslerin iç üçte birine kadar ulaşır (13).

Doğum sonrası menisküslerin vaskülaritesi ve hücreliliği azalır, kolajen içeriği geriler. 9. ayda menisküsün merkezi üçte biri avaskülerdir ve 10 yaşında vaskülarite yetişkin düzeyine yaklaşır (14). Bazen, bu değişkenlik kolajen liflerinin organizasyonunda değişimlere yol açar ve hipertrofik, diskoid veya dengesiz bir lateral menisküsle sonuçlanabilir. Ancak, çoğu durumda, menisküsler büyüdükçe, her menisküsün alanının karşılık gelen tibial platonun alanına oranı ve medial menisküsün alanının lateral menisküse oranı oldukça tutarlı ve düzgün kalır (15).

2.3. MENİSKÜS ANATOMİSİ

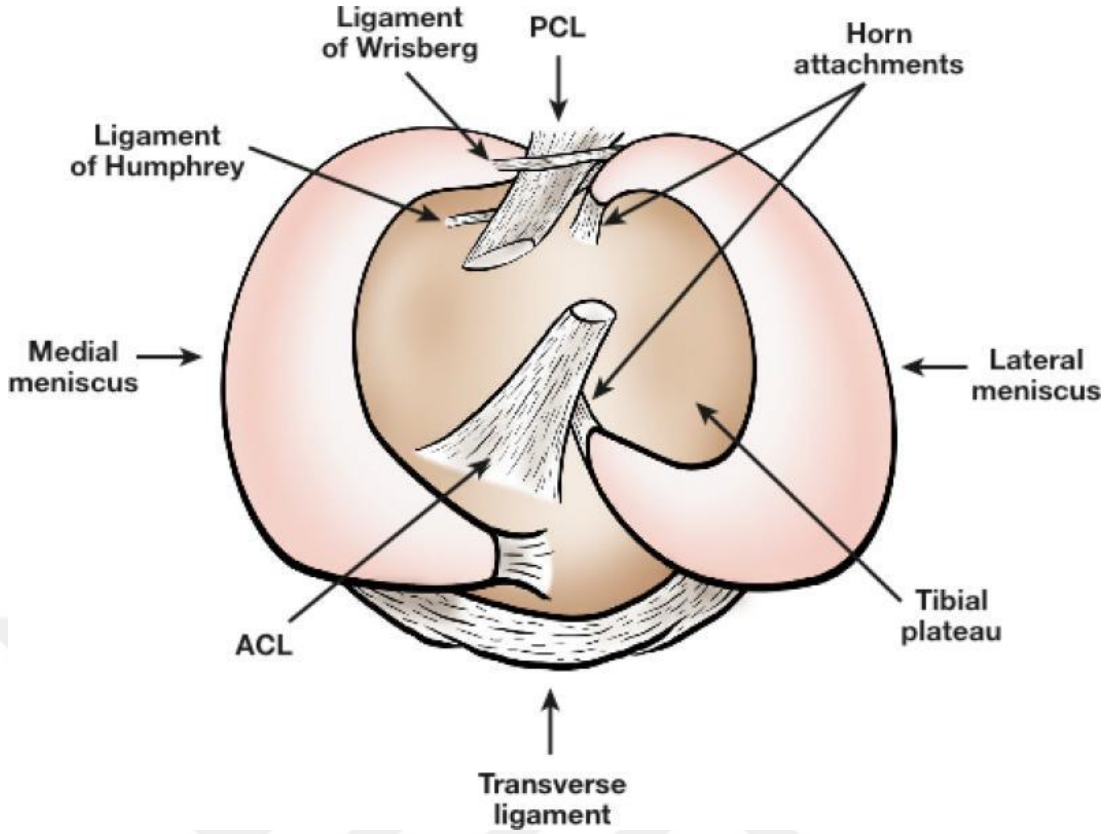
Diz eklemindeki menisküsler, femoral kondil ile tibial platon arasında yer alan, hücreler, ECM, bölgesel innervasyon ve vaskülarizasyondan oluşan karmaşık yapılardır (Şekil 1). Medial ve lateral menisküsler, diz stabilitesinde kritik rol oynar ve başlıca bağlar medial kollateral, transvers, meniskofemoral ve ön-arka boynuz bağlantılarıdır (Şekil 2). Meniskofemoral bağlar (Humphrey ve Wrisberg), lateral menisküsün arka

boynuzunu medial femoral kondile bağlar ve bireylerin %100'ünde en az biri bulunur. Medial ve lateral menisküsler boyut ve şekil açısından farklılık gösterir; lateral menisküsler daha küçük, daha çeşitli ve tibial platonun daha geniş bir alanını kaplar. Her iki menisküs de pürüzsüz yüzeylidir.



Şekil 1. Diz Eklemine Anatomisi: Önden Görünüm (16).

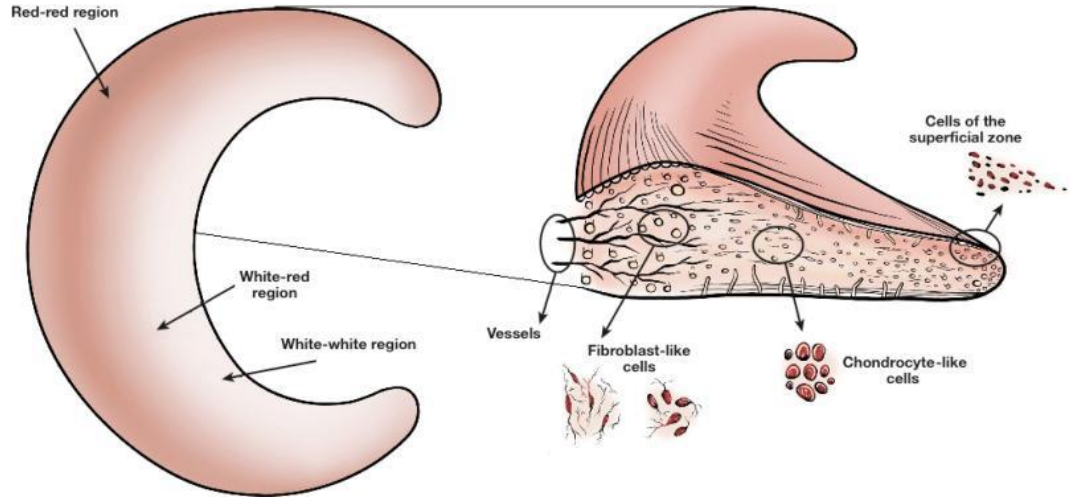
Diz menisküsü femur ve tibia arasında yer alır. Menisküsü çaprazlayan çeşitli bağlar diz eklemine sabitlemeye yardımcı olur.



Şekil 2. Menisküs Anatomisi: Tibial Platonun Üstten Görünümü (16).

Tibial platonun bu görünümü, menisküsü femur'a bağlayan Humphrey ve Wrisberg bağlarını vurgular. Menisküsler, transvers bağ aracılığıyla birbirine bağlanır. Boynuz bağlantıları, tibial platoyu menisküye bağlar.

Menisküs vaskülarizasyonu doğum öncesi yüksek olup, yaşla azalır. 10 yaşta %10-30, erişkinde ise yalnızca periferik %10-25'lik kısım vaskülarize ve innervedir. Menisküs, dışta vasküler/nöral “kırmızı-kırmızı”, içte avasküler/anevral “beyaz-beyaz” ve ara bölgede “kırmızı-beyaz” olmak üzere üç bölgeye ayrılır (Şekil 3).

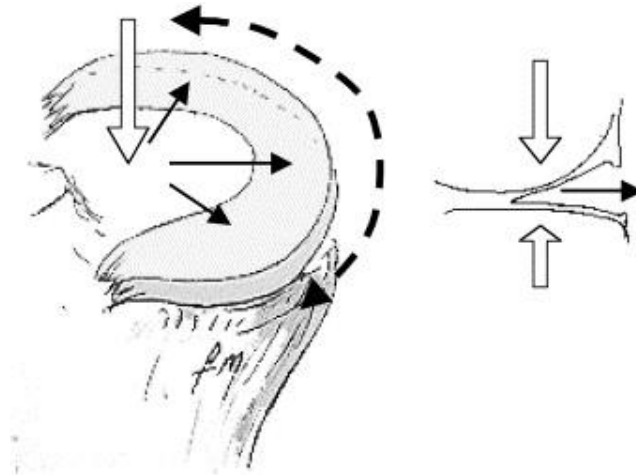


Şekil 3. Menisküsün vaskülarizasyonunda ve hücre popülasyonlarında bölgesel farklılıklar(16).

Sol: Doğumda tamamen damarlanmış olsa da menisküsteki kan damarları olgunlukta geriler. Yetişkinlikte, kırmızı-kırmızı bölge kan damarlarının çoğunluğunu içerir. Sağ: Menisküsün dış vasküler bölgesindeki hücreler fibroblast benzeri iğ şeklindedir. Orta ve iç bölgelerdeki hücreler kondrosit benzeri olmakla birlikte fenotipik farklılık gösterir. Yüzeyel tabakadaki hücreler ise küçük ve yuvarlaktır (16).

2.4. MENİSKÜS İŞLEVİ VE BİYOMEKANİĞİ

Menisküslerin temel işlevi yük iletimidir. Büyük, kaba kolajen lifleri çevresel olarak düzenlenmiş ve radyal liflerle stabilize edilmiştir. Bu yapı, yük taşımasını çember gerilimi mekanizmasıyla sağlar (17). Yani menisküsler kompresyon kuvvetini gerilim olarak iletirler (Şekil 4).

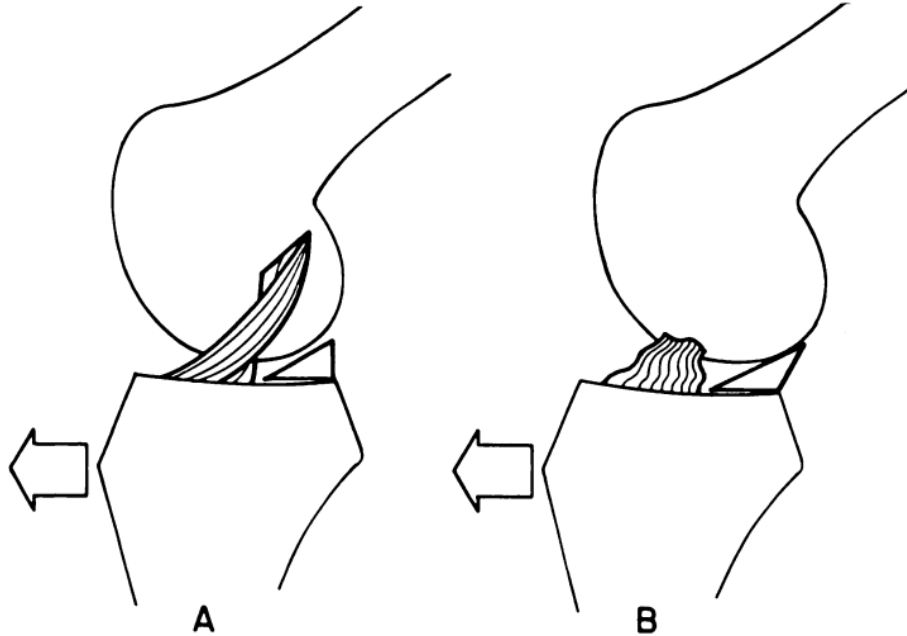


Şekil 4. Menisküslerde kuvvet iletimi (18).

Sıkıştırıcı kuvvet (beyaz ok), menisküsün şekli tarafından radyal olarak yönlendirilmiş bir kuvvete (siyah oklar) dönüştürülür ve bu kuvvet, menisküs içinde bir gerilim kuvveti (kesikli ok) olarak alınır.

Vücut ağırlığının ekstansiyonda %50'si, 90° fleksiyonda ise %85'i menisküsler tarafından iletilir. Menisküsler, fleksiyon sırasında uyumu koruyarak öne ve arkaya hareket eder ve femoral kondilin eğrilik yarıçapına uyum sağlar (19). Medial menisküs, özellikle postero-medial köşede lateral menisküse göre daha kısıtlıdır ve bu, bu bölgedeki yırtıkların neden daha yaygın olduğunu açıklayabilir. Menisküs kaybı, nokta yüklenmesini artırarak kondral yüzeylerde erken aşınmaya yol açar. Total menisektomi temas alanını %75, kısmi menisektomi ise %10 oranında azaltır; buna bağlı olarak temas basıncı sırasıyla %235 ve %65 artar. Artroz gelişimi diz ve hasta faktörlerine bağlıdır (20).

Perifere uzanan radyal yırtıklar hacim kaybı yapmasa da çember stresine direnemeyerek fonksiyon kaybına yol açabilir. Yırtıklar sırasında veya sonrasında kırıldak hasarı ve ÖÇB kopması dizin prognozunu etkiler. Menisküsler diz stabilitesine katkı sağlar. ÖÇB eksikliğinde menisküs kaybı eklem gevşekliğini artırır; medial menisküs arka boynuzu tibianın öne kaymasını önler (21) (Şekil 5).



Şekil 5. Diz ekleminde tibiayı anteriora etkileyen kuvvetlerde ÖÇB ve Menisküs ilişkisi.

A: Sağlam bir dizdeki tibiya öne doğru yönlendirilmiş bir kuvvet uygulandığında, ön çapraz bağ, medial menisküsün arka boynuzuyla önemli bir temas oluşmadan önce ön hareketi durdurur. B: ÖÇB'nin kopmasından sonra, medial menisküsün arka boynuzu, tibianın daha fazla öne doğru yer değiştirmesini önlemeye yardımcı olmak için bir durdurucu görevi görür (21).

Menisküsler viskoelastik özellikleriyle darbeyi hafifletir, eklem yağlaması ve kıkırdak beslenmesini destekler. Periferik bölgelerde bulunan mekanoreseptörler, menisküslerin proprioepsiyon ve ağrıda rolünü gösterir; bu da mekanik etkisi az yırtıkların bile ağrıya neden olmasını açıklar (22).

2.5. SİTOKİNLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

OA'de TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar medyatörler rol oynar. Yüksek TNF- α ve IL-6 seviyeleri erken OA ile ilişkilidir; TNF- α sinovyal hücrelerde inflamatuvar sitokin ve enzim üretimini tetikler. Serum IL-6 düzeyi, OA radyografik bulgularının önemli belirleyicisidir (23).

IL-1 β , kondrositleri etkileyerek OA ilerlemesine katkı sağlar, MMP-1 ve MMP-3 salgılanmasını uyarırken, kolajen tip 2 ve agrekan sentezini inhibe ederek ECM yıkımını artırır (24).

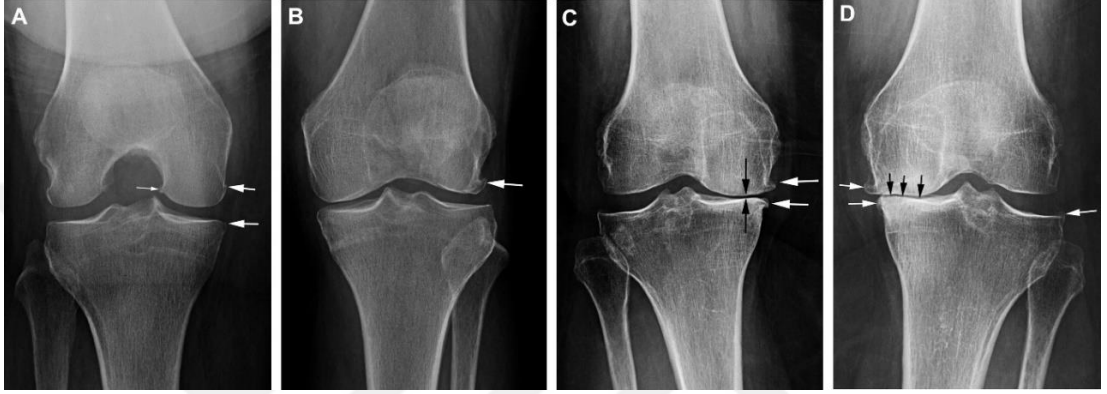
Menisküsün kırmızı-kırmızı bölgesinde kolajen tip I baskın olup kuru ağırlığın %80'ini oluşturur. Beyaz-beyaz bölgede kolajenin %60'ı tip II, %40'ı tip I'dir ve toplam kolajen kuru ağırlığın %70'idir. Elastin lifleri yetişkin menisküste çok düşük konsantrasyondadır (16).

OA'da IL-1, kondrosit ve sinovyal hücreleri uyarak MMP aktivasyonuna yol açar ve kıkırdak matrisinin bozulmasını tetikler. MMP aktivitesi sıkı düzenlenir; düzensizliği ise patolojik doku değişikliklerine ve OA progresyonuna katkıda bulunur (26).

2.6. DİZ OSTEOARTRİTİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.6.1. Direkt Grafi

Diz osteoartritinde tanı ve hastalık takibi için AP ve lateral olmak üzere en az iki düzlemde standart X-ray filmleri kullanılır. Özel fonksiyonel filmler gerekebilir. Radyolojik bulgular Kellgren-Lawrence evreleme sistemine göre değerlendirilir (Şekil 6) (27). Kellgren -Lawrence sınıflandırması OA şiddeti ölçeğidir (28).



Şekil 6. Kellgren -Lawrence sınıflandırması.

A. Kellgren-Lawrence derece 1. Medial eklem kenarlarında minimal, belirsiz osteofitler gözlenir (büyük oklar). Eklem merkezindeki sözde çentik osteofitlerinin (küçük ok) Kellgren-Lawrence ölçeğinde dikkate alınmadığına dikkat edilmelidir. B. Kellgren-Lawrence derece 2, eklem boşluğu daralmasına dair kanıt olmaksızın en az bir belirgin marjinal osteofitin (ok) varlığı ile karakterizedir. C. Kellgren-Lawrence derece 3 dizler belirgin eklem boşluğu daralması (siyah oklar) ve marjinal osteofitler (beyaz oklar) belirtileri gösterir. Eklem boşluğu daralmasının miktarı dikkate alınmaz. D. Kellgren-Lawrence 4. derece kemik-kemiğe temas ve eklem boşluğunun tamamen kapanması ile tanımlanır (siyah oklar). Ek olarak belirgin marjinal osteofitlere dikkat edin (beyaz oklar) (28).

2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI; kıkırdak, menisküs, kemik ve sinovyumdaki değişiklikleri ayrıntılı gösterir. Erken OA tespiti ve yapısal değişikliklerin takibinde araştırmalarda faydalıdır. Klinik olarak, acil tedavi gerektiren durumlarda MRI önerilir. (29).

2.7. TANI

Diz osteoartriti tanısı klinik ve radyolojik olarak konulur. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından hazırlanmış ve yaygın kabul görmüş kriterler tanıda kullanılır (30).

Tablo 1. Diz OA'sını Değerlendirmede Kullanılan ACR Klinik Tanı Kriterleri.

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
3. Sabah sertliği ≤ 30 dk
4. Yaş ≥ 38
5. Muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi

Bu kriterlerden 1,2,3,4 veya 1,2,5 veya 1,4,5 kriterlerinin bulunması tanı koydurur (30).

Tablo 2. Diz OA'sını Değerlendirmede Kullanılan ACR Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Tanı Kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında radyolojik osteofitler
3. Sinoviyal sıvının berrak ve visköz olması, lökosit sayısı < 2000 hücre/ml olması
4. Yaş ≥ 40
5. Sabah sertliği ≤ 30 dk
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon

Bu kriterlerden 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 kriterlerinin bulunması tanı koydurur (30).

2.7.1. OA'de Klinik Bulgular

OA'nın başlıca belirtileri ağrı, sertlik, deformite ve hareket kısıtlılığıdır. Ağrı, kıkırdak kaybı sonucu kemikler arasındaki mesafenin daralması ve kemik sürtünmesine bağlıdır. Bu durum X-ışınında eklem boşluğu daralması ve subkondral kemikte artan yoğunluk olarak görülür (31).

OA ağrısının mekanik nedenleri arasında eklem boşluğu daralması, osteofit büyümesi, artmış intraosseöz basınç, subkondral mikrokırıklar, bağ hasarı, kapsül gerginliği, menisküs yaralanması ve sinovit bulunur (32). Eklem sertliği, OA'nın tipik semptomlarından biridir ve hareket sırasında zorluk veya rahatsızlık olarak hissedilir. Genellikle sabah saatlerinde veya hareketsizlik sonrası ortaya çıkar (33). OA'da eklem kırıkdağı dejenerasyonu, subkondral kemik kalınlaşması, osteofit oluşumu, sinovyal inflamasyon, bağ ve menisküs dejenerasyonu ile kapsül hipertrofisi görülür. Ayrıca periartiküler kas, sinir, bursa ve yağ dokusunda da değişiklikler olabilir. Bu patolojiler OA'nın ilerleyici eklem yetmezliğine yol açtığını gösterir (34).

2.7.2. OA'da Radyolojik Bulgular

OA tanısında ilk başvurulması gereken radyolojik görüntüleme yöntemi diz eklemi için ayakta ve basarak çekilen AP ve lateral grafilerdir (Şekil 7). Eklem mesafesindeki azalmayı tespit edebilmek için en uygun yöntem ayakta, basarak ve diz eklemi 45 derece semifleksiyondayken çekilen grafilerdir.



Şekil 7. Kellgren ve Lawrence evre 4 sol dizin düz röntgenleri a) AP görünümü, b) lateral görünüm (35).

Merchant (sunrise) grafileri, patellofemoral eklemi değerlendirmede faydalıdır (36). Osteofitler erken dönemde radyolusent olup zamanla radyopaklaşır. Diz

ekleminde stresle oluşan subkondral skleroz, genellikle OA'nın ileri evrelerinde görülür. Kopan osteofit ve kıkırdak parçaları eklem sıvısında serbest kalarak ‐eklem faresi‐ olarak adlandırılır. MRI, osteoartrit tanısında rutin kullanılmaz, ancak osteonekroz şüphesi varsa tercih edilir. Kıkırdak, osteofit, sinovit ve yumuşak doku değerlendirmesinde faydalıdır (37). Osteoartrite eşlik eden displazi varlığında BT kullanılabilir (38).

2.7.3. Diz Osteoartritinin Tedavisi

Diz osteoartritinde konservatif tedavi öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz, kilo kaybını içerir. Kronik dönemde glukozamin ve kondroitin önerilir. Akut semptomlarda NSA  ler asetaminofene tercih edilir ve mide koruyucu ile birlikte kullanılır. NSA   etkisizse opioidler önerilir. İ traartik ler tedavide aktif olmayan kronik vakalarda hyaluronik asit, şiddetli akut dönemde kortikosteroid enjeksiyonları tercih edilir. Büyüme faktörü ve PRP uygulamaları ise yalnızca uzman merkezlerde, hyaluronik asit başarısızlığında kullanılır (39). Total diz protezi (TDP), cerrahi dışı tedavilerin yetersiz kaldığı ileri diz artritinde kesin tedavi olarak kabul edilir (40). Dizde semptomatik primer osteoartrit tanısı olan hastalarda lavaj ve/veya debridman ile artroskopi yapılması önerilmemektedir (41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından 03.05.2024 tarih ve 123 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra uzmanlık tezinin tamamlanmasına yönelik klinik çalışmalara başlandı. Çalışma Haziran 2024 ile Mayıs 2025 arasında yapıldı.

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde Haziran 2024 – Mayıs 2025 tarihleri arasında 18-80 yaş aralığında, diz artroskopisi ve total diz artroplastisi planlanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışmayı kabul eden hastalara gerekli tüm bilgilendirmeler ayrıntılı şekilde anlatıldı. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu çalışmaya katılan hastalara okutulup imzalatıldı.

Diz artroskopisi nedeniyle ortopedi polikliniğine başvuran erkek ve kadın toplam 67 hasta dâhil edildi. TDP uygulanması için polikliniğe başvuran erkek ve kadın 71 hasta dahil edildi. Planlanan Hastaların her birine ameliyat öncesi hasta kartı oluşturuldu ve bunlar saklanarak arşivlendi. Hasta kartında hastaların cinsiyet, yaş, cerrahi taraf, preop radyolojik skorlamaları, intraop artroskopik skorlamaları gibi özellikleri kayıt altına alındı.

Daha önce dizden geçirilmiş cerrahi öyküsü olan, romatolojik veya kronik nörolojik hastalığı bulunan, diz eklemine travma veya septik artrit gibi enfeksiyon öyküsü olan, ilgili ekstremitayı etkileyen deformitesi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. PREOPERATİF VE İNTRAOPERATİF DEĞERLENDİRME

Hastaların cerrahi öncesinde rutin ortopedik muayeneleri ve radyolojik görüntülemeleri yapıldı. Cerrahi endikasyonu olan hastalara diz artroskopisi ve total diz artroplastisi hakkında bilgi verildi, olası komplikasyonlar ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Hasta kartında yer alan demografik bilgiler dolduruldu. Dizde ağrı şikâyeti ile başvuran hastalarda ilk tercih edilmesi görüntüleme yöntemi ön-arka ve yan direk grafilerdir. Özellikle genç hastalarda diz eklemine ait patolojilerin saptanmasında

direk grafi yetersiz olabilir. Direk grafiye ek olarak dizdeki bağ tendon menisküs gibi yumuşak doku yapılarına ait patolojilerin değerlendirilmesinde MR görüntüleme de sıklıkla başvuru olan diğer bir radyolojik görüntüleme yöntemidir.

3.2.1. Preoperatif ve İntraoperatif Skorlamalar

Çalışmaya dahil edilen hastalarda preoperatif olarak elde edilen direk grafi Kellgren- Lawrence skorlama sistemi ile değerlendirildi ve hasta kartına not edildi.

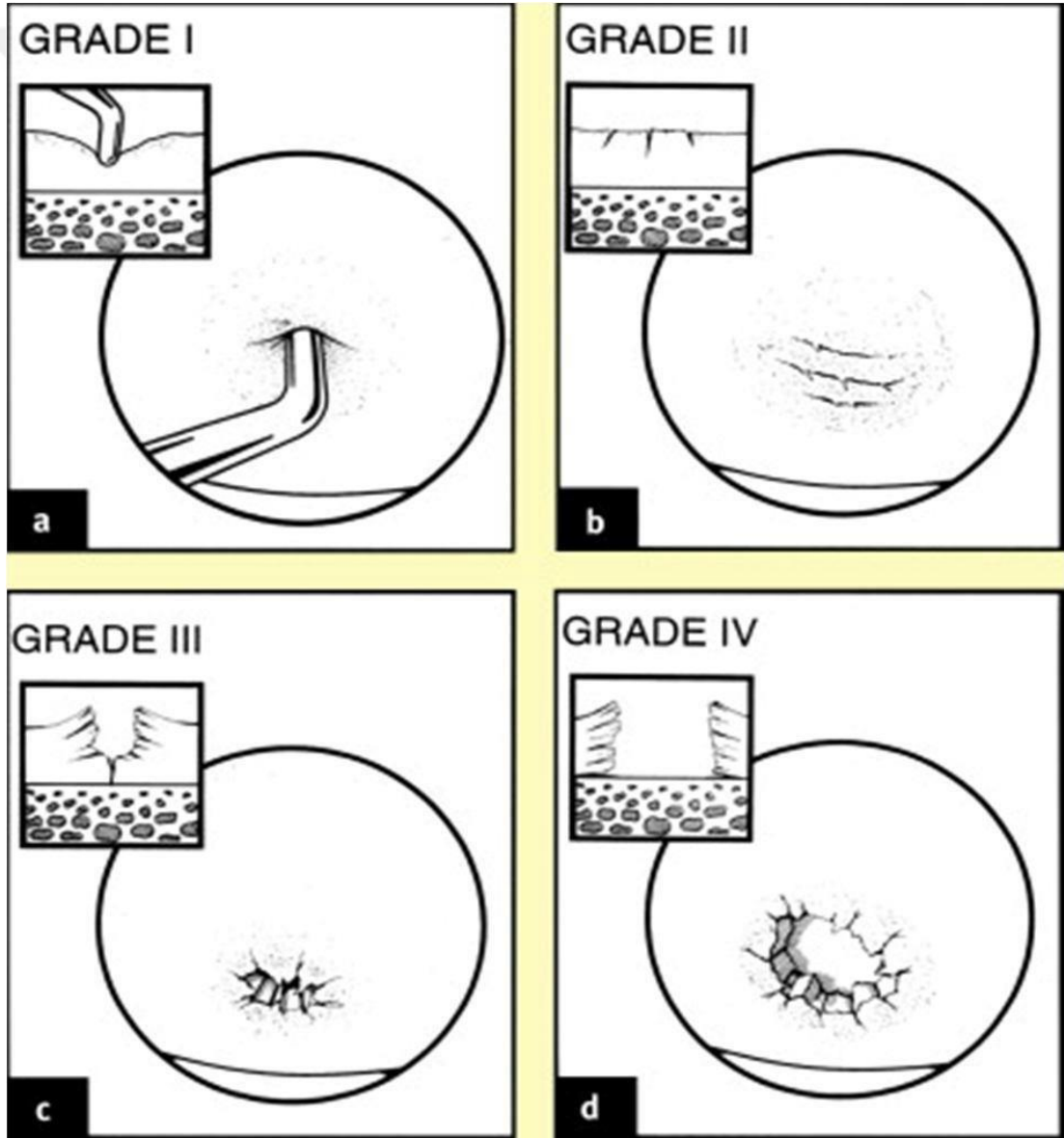
Tablo 3. Kellgren-Lawrence Skorlama Sistemi

Derece	Eklem Grafisi
0	Normal
1	Eklem aralığında şüpheli daralma, şüpheli osteofit
2	Kesin osteofit, şüpheli daralma
3	Orta düzey osteofit, kesin daralma, hafif skleroz, şüpheli deformite
4	Büyük osteofit, belirgin daralma, ciddi skleroz, belirgin deformite

Eklem artroskopik veya açık şekilde doğrudan görüntülenmesine dayanan Outerbridge sınıflandırma sistemi, eklem kıkırdağı lezyonlarının basit, kullanımı kolay ve tekrarlanabilir bir derecelendirme sistemi olacak şekilde geliştirilmiştir. Artroskopik olarak görüntülenen kıkırdak sıfır ile dört arasında derecelendirilir (Şekil 8). Sıfır derecesi normal kıkırdağı belirtir. Birinci derece kıkırdak lezyonları, genellikle değerlendirmek için bir prob veya başka bir aletle dokunsal geri bildirim gerektiren yumuşama ve şişme ile karakterize edilir. İkinci derece lezyon, çapı 0,5 inç aşmayan veya subkondral kemiğe ulaşmayan çatlaklara sahip kısmi kalınlıkta bir defekti tanımlar. Üçüncü derece, subkondral kemiğe ulaşan bir alana sahip > 0,5 inç çapında kıkırdağın çatlamasıdır. En şiddetlisi, subkondral kemiği açığa çıkaran eklem kıkırdağının aşınmasını içeren dördüncü derecedir (51).

Tablo 4. Outerbridge Sınıflaması

Lezyonun Derecesi	Kıkırdak Lezyonu
Evre 0	Normal Kıkırdak
Evre 1	Kıkırdakta Yumuşama, Şişlik
Evre 2	Kısmi saçaklanma ve çatlak (çapı 1.5 cm den küçük)
Evre 3	Subkondral kemiğe uzanan saçaklanma ve çatlaklar (çapı 1.5 cm den büyük)
Evre 4	Subkondral kemik açıkta



Şekil 8. Outerbridge Sınıflaması.

3.3. DİZ ARTROSKOPİSİ

3.3.1. Endikasyonlar

Diz artroskopisi dünyada oldukça sık yapılan bir cerrahi işlemdir. Gelişen görüntüleme teknolojileri ile birlikte daha fazla cerrahi işlem artroskopik olarak yapılmaya başlanmıştır. Artroskopik işlemler açık cerrahiden çok daha küçük cilt insizyonları ile yapılır ve bu sayede daha az morbidite ve doku hasarı meydana getirir. Böylece hastalar rehabilitasyona daha erken başlar ve hızlıca mobilize olabilirler (42).

Son yıllarda MRG, BT gibi radyolojik görüntülemelerdeki teknolojik gelişmeler sayesinde tanısal amaçla yapılan artroskopik işlemler azalmış, tedavi amaçlı yapılan cerrahi girişim sayısı artmıştır (43).

Menisküs yaralanmalarının ve ön çapraz bağ rekonstrüksiyonlarının günümüzdeki altın standart tedavi yöntemi diz artroskopisidir (44). Bunlar dışında tedavi amaçlı uygulandığı diğer işlemler; eklemdaki osteokondral lezyonların (eklem faresi-loose body) çıkarılması, ligament onarımı, kıkırdak yaralanmalarının tedavisi, parsiyel menisektomi, enfektif durumlarda debridman ve yıkamadır (45).

Günümüzde eklem yüzeyinin anatomik olarak onarılması ve eklem içi diğer patolojilerin tanı ve tedavisinin artroskopik olarak yapılabilmesi sebebi ile tibia plato kırıklarının tedavisinde artroskopinin yeri giderek artmaktadır (46).

3.3.2. Hasta Hazırlığı ve Portallerin Oluşturulması

Genel veya Spinal Anestezi uygulaması sonrasında hasta ameliyat masasına supin pozisyonunda yatırılır. Uyluğun proksimal kısmına turnike uygulanır. Turnike seviyesinde lateral ve dikey destek sağlanır.

Anestezi altında hasta muayene edilir. Efüzyon, hareket aralığı ve patellar hareketlilik kontrol edilir ön-arka çekmece, Lachman, pivot ve shift testleri gerçekleştirilir; varus ve valgus gevşekliğini değerlendirilir. Medial kompartımandaki çalışmayı sağlamak için lateral destekle yeterli valgus stresinin sağlandığından emin olunmalıdır (Şekil 9).



Şekil 9. Artroskopi ameliyatı öncesi valgus stresi uygulayabilmek amacı ile lateral desteğin yerleştirilmesi

Lateral kompartmanda çalışmak için bacağın 4 rakamı pozisyonunda yerleştirilebildiğinden emin olunmalıdır (Şekil 10).

Bunlar dışında aksesuar uzak medial ve lateral portal, posterolateral portal, transpatellar tendon portalı ek görüntüleme ve müdahale amacıyla kullanılabilecek ek portallerdir (48).

3.3.3. Anterolateral Portalın Yerleştirilmesi

Artroskopik işlemde temel giriş yoludur. Watanabe tarafından tanımlanmıştır. Diz fleksiyonda pateller tendon ve tibial plato kenarı palpe edilirken oluşan çukurluğun” soft point “tepesi tanımlanan noktadır. Bu nokta vertikal planda pateller tendona yakın, horizontal planda da lateral menisküsün ön boynuzundan 2 mm yukarıdadır (49)(Şekil 11).

3.3.4. Anteromedial Portalın Yerleştirilmesi

Bu giriş yolu rutin işlemlerde genellikle probe ve cerrahi enstrümanların diz içerisine yerleştirilmesinde kullanılır. Bazı durumlarda gözlem içinde kullanılabilir. Giriş yolunun yerini tam tanımlamak zordur. Klasik tanımlanan nokta vertikal planda (diz 90° fleksiyonda iken) patellar tendondan 1,5 cm medialde ve horizontal planda da medial menisküsten 1 cm yukarıda yerleşir. Artroskop medial kompartmana yönlendirilir. Serbest elin işaret parmağı ile anteromedial kapsül içeri itilerek ve medial menisküsün ön boynuzu takip edilerek bir giriş noktası belirlenir. Bu giriş noktasından dikkatli bir şekilde iğne konularak dizin içine ilerletilir. İğnenin diz içinde ki hareketi ve medial menisküs ile ilişkisi, arka boynuz ve ön interkondiler aralığa kolay ulaşması bu noktanın uygun olduğunu düşündürür. İğne çıkarılır. 11’lik bistüri ucu ile 6mm cilt kesisi yapıldıktan sonra bistürinin ucu künt kenarı femoral kondile bakacak şekilde eklem içerisine yönlendirilir. Bistürinin ekleme girişi ve yerleşimi artroskop ile takip edilir (49)(Şekil 11).



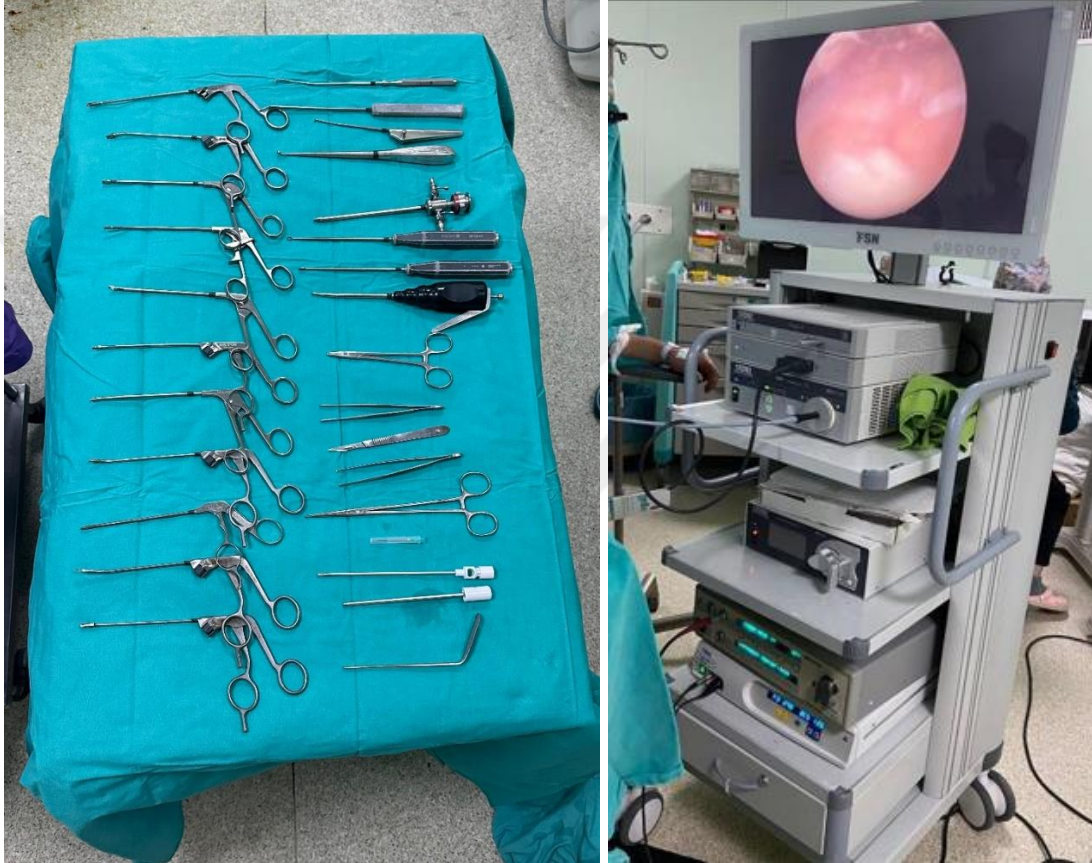
Şekil 11. Diz artroskopisinde standart anteromedial ve anterolateral portal yerleşim yeri

3.3.5. Posteromedial Portalin Yerleştirilmesi

Horizontal planda eklem çizgisinden 1 cm yukarıda, vertikal planda da medial femoral kondilin arka kenarı hizasındadır. Diz 90 fleksiyonda ve iyice şişirilmiş durumda açılır. Tam yerinin belirlenmesi önemlidir. Önde kalındığında safen sinir ve ven, eklem kıkırdağı zedelenebilir. Daha geride kalındığında ise eklem dışına düşülebilir (49).

3.3.6. Cerrahi Ekipman ve Teknik

Rutin bir artroskopi cerrahi işlemi için temel el aletleri dışında tutucu, kesici ve koparıcılar, prob, artroskopik küret, monitör, kamera, 30° optik, trokar, shaver (traşlayıcı), radyofrenaks ablasyon cihazı, artroskopik koter, turnike ve kayıt cihazı bulunmalıdır. Bunlara ek olarak menisküs tamir seti, mikrokırık el aleti, ÖÇB ve AÇB tamir setleri lüzumu halinde kullanılmak üzere steril olarak bulunmalıdır (Şekil 12).



Şekil 12. Artroskopi için gerekli cerrahi ekipmanlar.

3.4. ANESTEZİ PROTOKOLÜ

Diz artroskopisi veya TDP yapılacak hastalara, hastanın klinik durumu da göz önünde bulundurularak spinal veya genel anestezi yöntemlerinden uygun olan biri seçilerek anestezi uzmanları tarafından uygulandı. Cerrahi profilaksi amacıyla 1 gr. sefalosporin iv. olarak operasyondan 30 dk önce yapıldı.

3.5. CERRAHİ PROTOKOL

3.5.1. Diz Artroskopisi İçin Cerrahi Protokol

Hasta ameliyat masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Anestezi sonrasında uyluk bölgesine 1 kat pamuk ve havalı turnike sarıldı ve bacak tutucuya sabitlendi. Daha sonra %10' luk povidon iyot ile silindi ve steril bir şekilde örtünme işlemi gerçekleştirildi. Ayak ucundan başlayarak turnike bölgesine kadar sirküler olarak esmarch bandajı sarıldı. Turnikenin manşon basıncı hastaya göre değişebilmekle birlikte 250-350 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı, saat ve taraf belirtilerek hasta cerrahi formuna not edildi. Standart portal giriş yerleri belirlendi ve steril kalemle işaretlendi. Daha sonra anterolateral portalden 11 numara bistüri ile cilt ve kapsül kesisi yapıldı. Portal giriş yeri düz klemp yardımı ile genişletildi ve diz ekstansiyon pozisyonunda iken trokar ile eklem içine girildi. Daha sonra kamera yerleştirilerek görüntü alındı. Suprapatellar bölge ve trohleanın görüntülenmesinin ardından diz fleksiyona getirilerek medial eklem aralığındaki yapılar görüntülendi. Enjektör iğnesi yardımı ile medial portal yeri kamera ile görüntülenerek belirlendi ve 11 numara bistüriyle anteromedial portal açıldı. Diz içi yapılar kıkırdaklar menisküsler bağlar ve yumuşak dokular prob yardımıyla kontrol edildi. Daha iyi görüntü alabilmek için bazı vakalarda infrapatellar yağ dokusu (hoffa) shaver cihazı ile tıraşlandı. Daha sonra menisküs dikişleri ile onarılması mümkün olmayan menisküs dokusu artroskopik punch yardımı ile eksize edildi (Şekil 13).



Şekil 13. Artroskopik punch yardımı ile menisküsün alınması

Boşaltıcı kanül yardımı ile alınan menisküs örnekleri toplandı ve histolojik örnekleme yamak için ayrı bir kaba alındı (Şekil 14).



Şekil 14. Artroskopik menisektomi materyallerinin toplanması

Daha sonra bu örnekler %10 formaldehit içeren solüsyon içine alındı.

Mevcut kıkırdak lezyonlar bölgesi ve derecesi ile birlikte outerbridge sınıflamasına göre not edildi. Rutin tanısal artroskopi işleminin ardından tespit edilen patolojiler usulüne uygun şekilde tedavi edildikten sonra turnike manşonu indirildi ve kanama kontrolü yapıldı. Portal giriş yerleri sütüre edildi, pansuman yapıldı ve gevşek elastik bandaj sarılarak işleme son verildi.

3.5.2. Total Diz Artroplastisi İçin Cerrahi Protokol

Hasta ameliyat masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Bir adet rulo diz 90 derece fleksiyonda kalacak şekilde ayak altına yerleştirildi ve bacağın pozisyonunu korumak için yan destek uygulandı. Spinal ya da genel anestezi sonrasında uyluk bölgesine 1 kat pamuk ve havalı turnike sarıldı. Daha sonra %10' luk povidon iyot ile

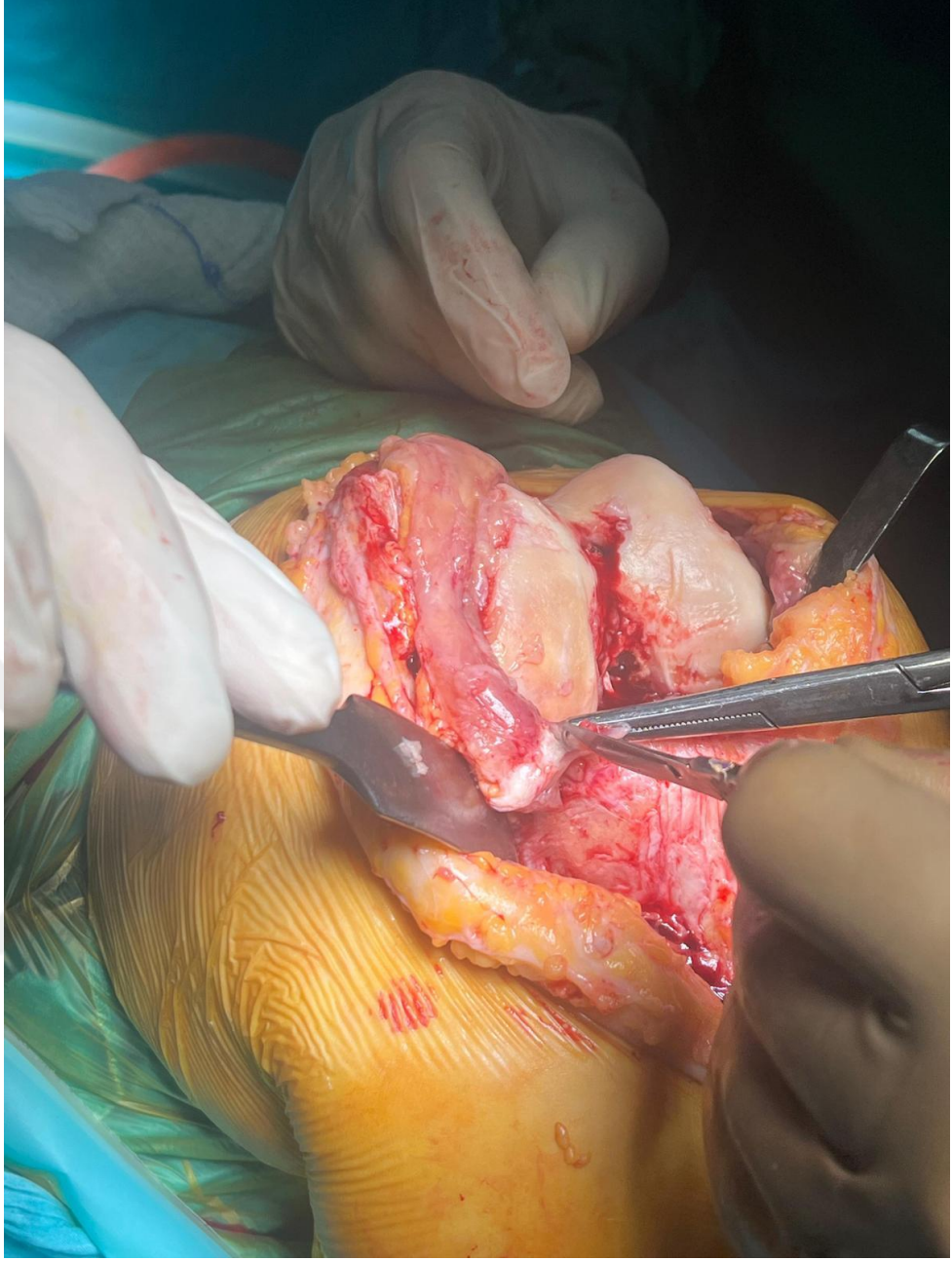
silindi ve sonra steril şekilde örtünme işlemi yapıldı. Drape (steril membran) açıkta kalan tüm cildi kapatacak şekilde yerleştirildi (Şekil 15).



Şekil 15. TDP ameliyatı öncesi hazırlık aşaması.

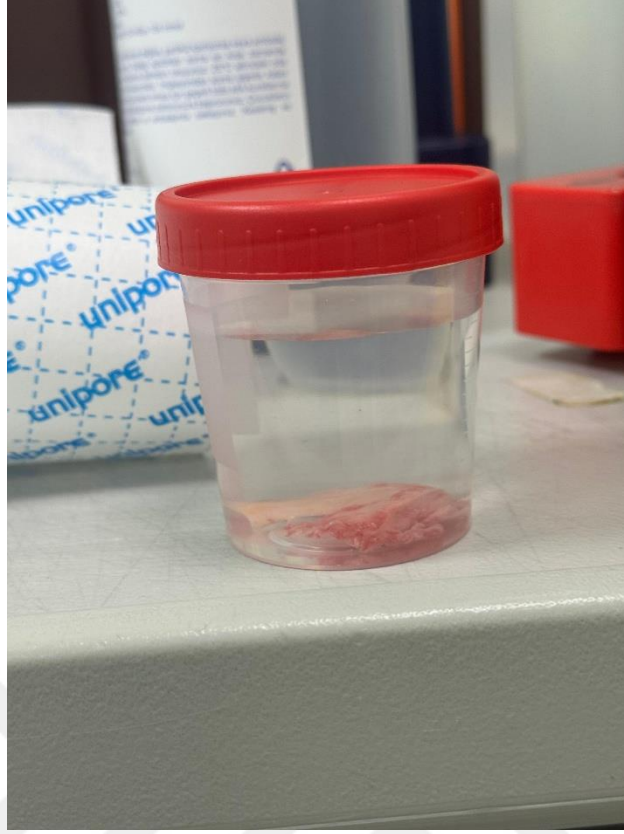
Turnikenin manşon basıncı hastaya göre değişebilmekle birlikte 250-350 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı, saat ve taraf belirtilerek hasta cerrahi formuna not edildi.

Cerrahi için orta hat insizyon ve medial parapatellar artrotomi tekniği kullanıldı. Hastalara kemik kesiler usulüne uygun guidelar yardımıyla yapıldı. Menisküsler ve eklem içindeki diğer yumuşak dokular eksize edildi (Şekil 16).



Şekil 16. TDP sırasında medial menisküsün eksize edilmesi.

Eksize edilen menisküs dokusu histolojik örnekleme yapmak için %10 formaldehit içeren solüsyon içine alındı (Şekil 17).



Şekil 17. Formaldehit içerisinde histolojik olarak çalışmak için alınmış menisküs dokusu

Patellafemoral artrozu olan hastalara patellar komponent uygulamak için kesi kılavuzları yardımıyla patellar kesi yapıldı. Orijinal komponentler yerleştirilmeden önce protez denemeleri yapıldı. Uygun anatomik dizilim ve bağ dengesi sağlandığından emin olunduktan sonra orijinal protezler steril şartlarda açıldı. Tüm kemik yüzeyleri SF (serum fizyolojik) ile basınçlı yıkama yapıldıktan sonra steril bez yardımıyla kurulandı. Ardından kemik çimentosu hazırlandı. Kemik çimentosu protezlerin kemiğe tutunacakları yüzeye uygulandıktan sonra önce tibial komponent yerleştirildi. Sonra femoral komponent yerleştirildi. Uygun boyda polietilen insert yerleştirildi. En son patellar komponent yerleştirildi ve ekstansiyonda çimento konsolidasyonunu tamamlayana kadar aksiyel kuvvet uygulandı. Tekrar SF ile basınçlı yıkama yapıldı. Ameliyat sonrası kanama kontrolü için 1 adet hemovak dren yerleştirildi. Daha sonra turnike indirildi ve kanama kontrolü yapıldı. Önce kapsül emilmeyen sütürler yardımıyla onarıldı. Daha sonra ciltaltı ve cilt dokuları onarıldı. Hastaya pansuman yapıldı. Jones bandaj uygulandı ve hastanın operasyonuna son verildi.

3.6. HİSTOLOJİK PROSEDÜR

3.6.1. Histopatolojik Analizler İçin Dokuların Hazırlanması

Doku örnekleri %10'luk formalinde tespit edildi. Fiksasyonunun ardından dereceli alkol serilerinden ve ksilenden geçirildi. Diz protez ve artroskopi örnekleri etüvden alınarak parafine gömüldü ve parafin bloklar elde edildi. Doku örnekleri histokimya için klasik, immunohistokimya için polilizinli lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler uygun olan boyama prosedürü ile boyandı (Şekil 17) (Şekil 18). Diz protez ve artroskopi dokuları elastik lif miktarını histopatolojik değerlendirmek için Verhoeff's Elastik Van Gieson (BS-357, BESLAB) ile boyandı.

3.6.2. İmmunohistokimyasal Boyamalar

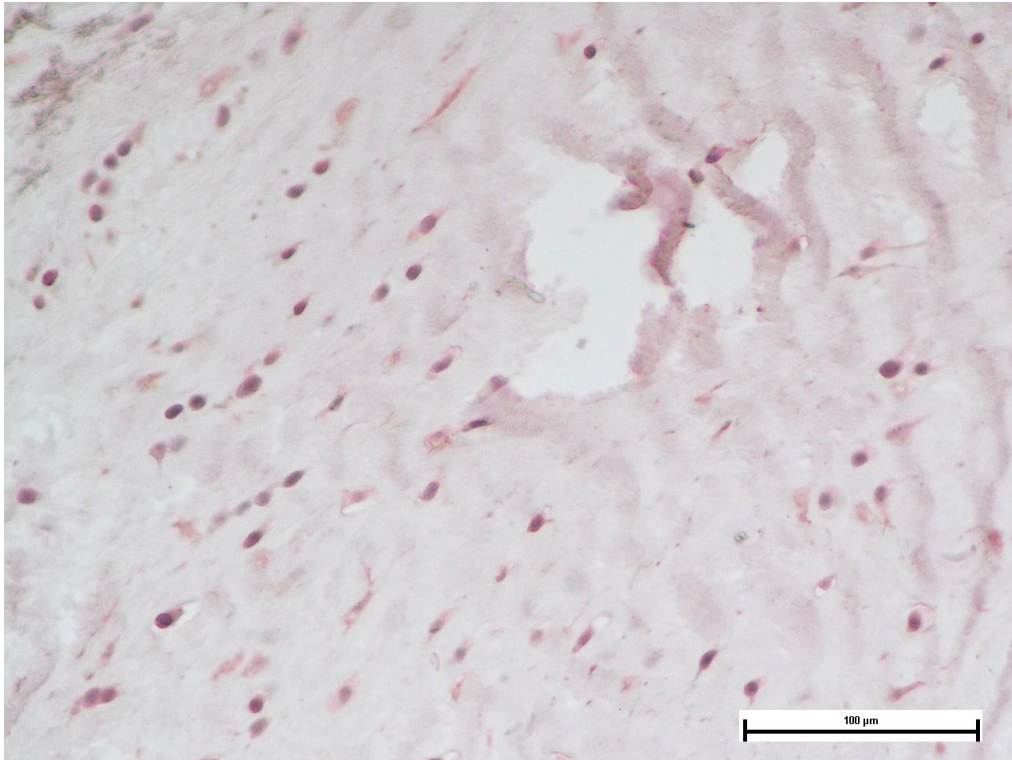
- Çalışma dokularından 5 µm kalınlığında kesitler antijen retrieval işlemi için sitrat buffer (pH 6.0) ile mikrodalgada 28 dakika kaynatıldı.
- 2 kez 2'şer dk Fosfat Tamponlu Salin (PBS) ile yıkandı.
- %3'lük H₂O₂ ile endojen peroksidaz inaktivasyonu sağlandı.
- 2 kez 2'şer dk PBS ile yıkandı.
- Blocking solüsyonunda 10 dk bekletildi.
- Anti-αSMA (sc-53015 santacruz), anti- MMP2 (sc-13595, santacruz), anti- MMP9 (sc-6841, santacruz), anti- TNFα (sc-130349, santacruz) ve anti- IL1β (sc-52012, santacruz) Primer antikorları ile bir gece +4 C inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra dokula 2 kez 2'şer dk PBS ile yıkandı.
- Sekonder antikor aşamasında 30 dk Biotin uygulandı.
- 2 kez 2'şer dk PBS ile yıkandı.
- Sekonder antikor aşamasının ikinci aşamasında 30 dk avidin ile muamele edildi.
- 2 kez 2'şer dk PBS ile yıkandı.
- Kromojen olarak DAB Substrat kullanılarak renklendirme yapıldı.
- Distile su ile yıkandı.

- Mayer's hematoxilen ile zıt boyama yapıldı.
- Musluk suyu ile yıkandı ve ardından su bazlı kapatıcı ile kapatıldı.

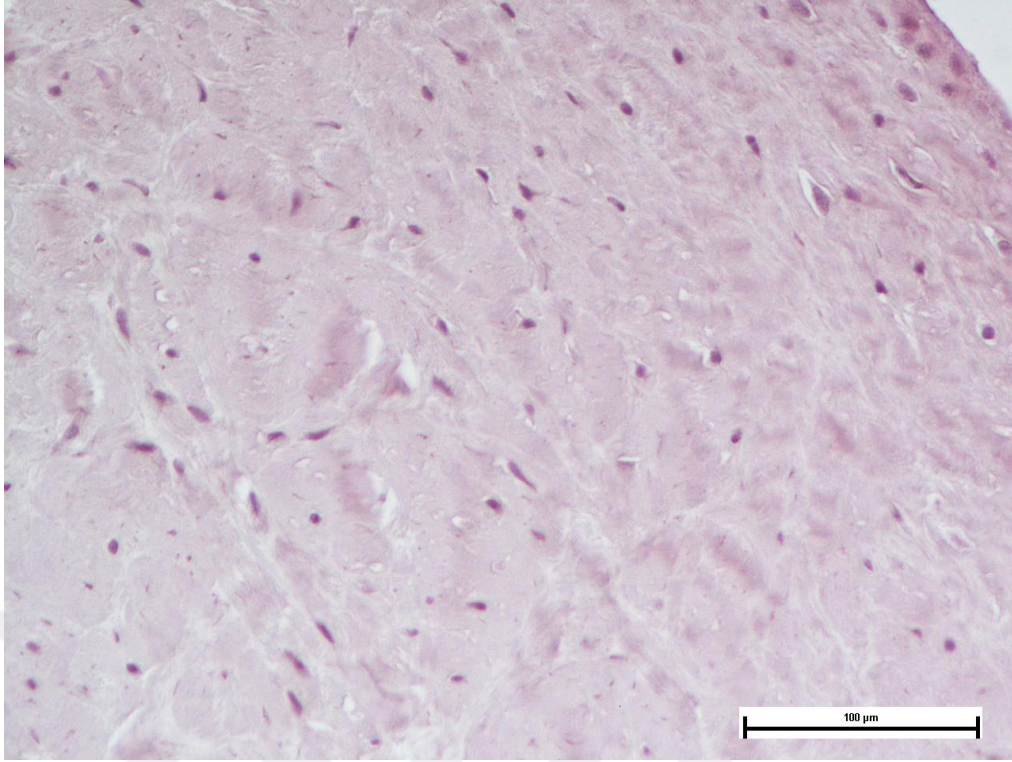
Yapılan boyama sonrası boyalı lamalar ışık mikroskobu altında Görüntü Analiz Programı (NIS elements, Japan) ile değerlendirildi. İmmunohistokimyasal boyamanın ardından istatistiksel analiz için semikantitatif bir yöntem yapıldı ve boyanan hücrelerin yayılım alanı ve boyanma şiddetlerine göre H-Score değerlendirmesi yapıldı. Boyanan hücrelerin ortalama oranı boyanan alan $<1\%$ 'i için 0, 1% ila 25% 'i için 1, 26% ila 50% 'i için 2, 51% ila 75% 'i için 3 ve $>75\%$ 'i için 4 olarak derecelendirildi. Boyanma şiddeti şu şekilde derecelendirildi: 0, negatif boyama; 1, zayıf boyama; 2, orta derecede boyama; 3, güçlü boyama. Her örnek için histolojik skor (H-skor) şu şekilde hesaplandı:

H-skor = boyanan hücre alanı derecesi X ortalama boyanma şiddeti

Toplam 0-12 arası puan hesaplandı ve negatif (-, puan: 0), zayıf (+, puan: 1-4), orta (++, puan: 5 ila 8) veya güçlü (+++, puan: 9 ila 12) olarak derecelendirildi (Şekil 18, 19). (52,53)



Şekil 18. Kellgren Lawrence evre 1 için IL-1 β immünohistokimyasal boyaması

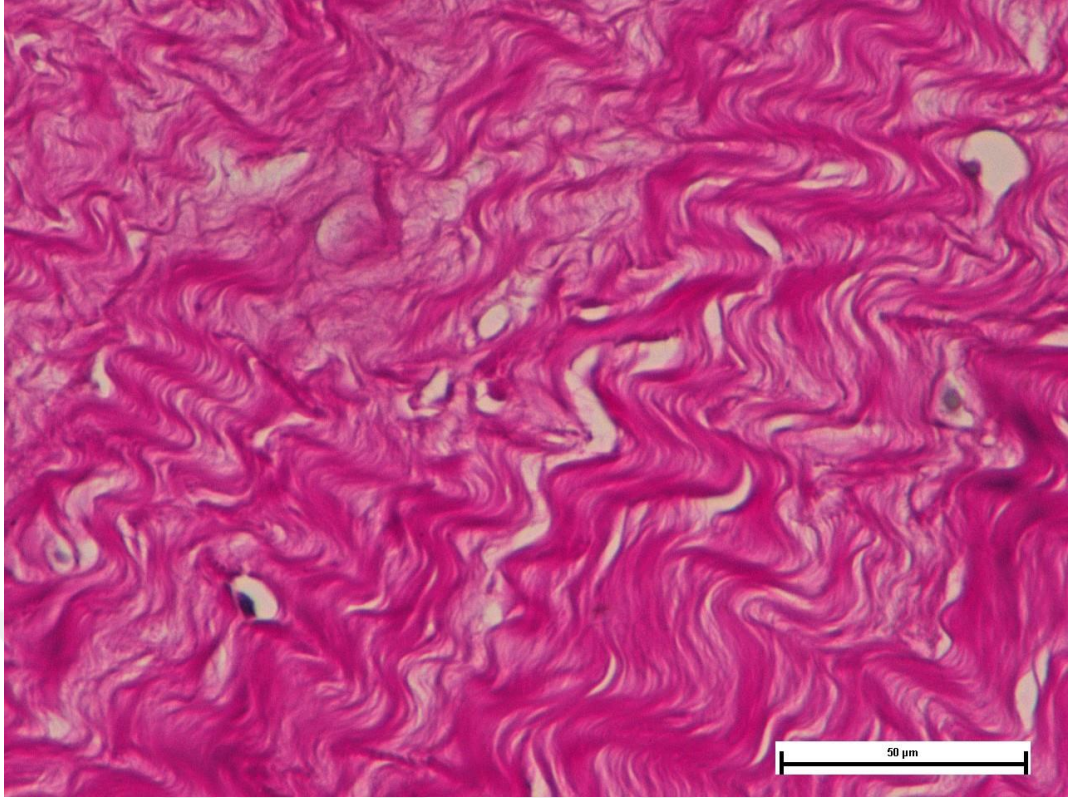


Şekil 19. Kellgren Lawrence evre 4 için IL-1 β immünohistokimyasal boyaması

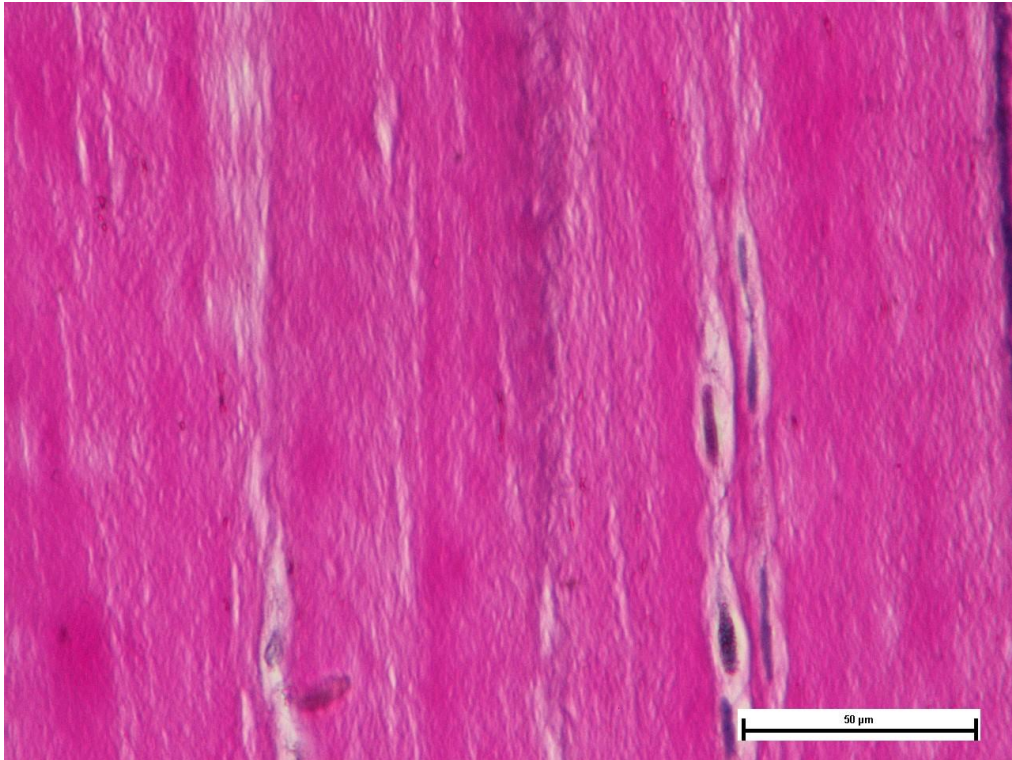
3.6.3. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi

Histopatolojik değerlendirme için rodajlı lamlara alınan dokular verhoeff's elastik van gieson (BS-357, BESLAB) ile kit içinden çıkan prosedüre uygun olarak boyandı ve değerlendirildi. Histopatolojik skorlamada, elastik liflerin miktarı çok, az veya hiç olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma (54);

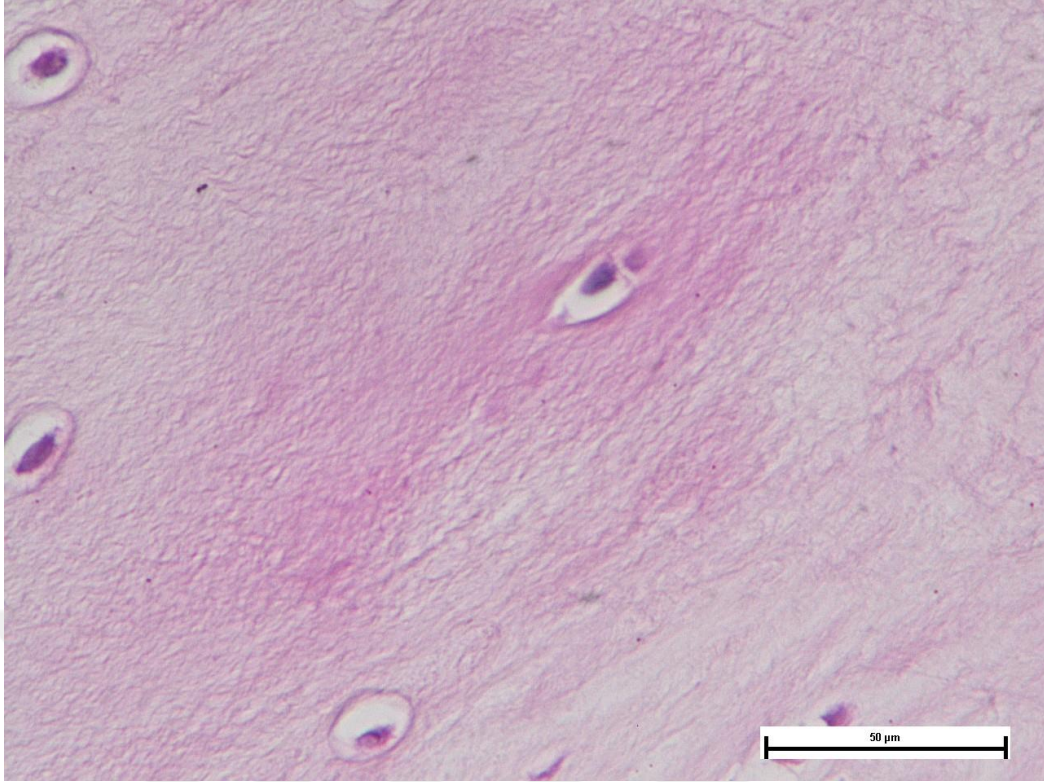
- 'Birçok lif', 10x büyütme altında tespit edilebilen kalın demetler olarak tanımlandı (Şekil 20).
- İnce, tek lifler yalnızca 40x büyütme altında görülebildiğinde 'Az sayıda elastik lif' tanımlanmıştır (Şekil 21).
- Elastik lifleri olmayan numuneler, 'hiç' olarak tanımlandı (Şekil 22).



Şekil 20. Çok sayıda elastik lif olan menisküs örneği



Şekil 21. Az sayıda elastik lif olan menisküs örneği.



Şekil 22. Hiç elastik lif olmayan menisküs örneği

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

3.7.1. Araştırmanın Hipotezleri

H1.1: Kellgren-Lawrence evrelemesine göre histolojik skorlardan IL-1 β skoru farklılık göstermektedir

H1.2: Kellgren-Lawrence evrelemesine göre histolojik skorlardan TNF- α skoru farklılık göstermektedir

H1.3: Kellgren-Lawrence evrelemesine göre histolojik skorlardan MMP-2 skoru farklılık göstermektedir

H1.4: Kellgren-Lawrence evrelemesine göre histolojik skorlardan MMP-9 skoru farklılık göstermektedir

H1.5: Kellgren-Lawrence evrelemesine göre histolojik skorlardan α -SMA skoru farklılık göstermektedir

H1.6: Kellgren-Lawrence evrelemesine göre histolojik skorlardan elastik lif boyası skoru farklılık göstermektedir

H2.1: Outerbridge evrelemesine göre histolojik skorlardan IL-1 β skoru farklılık göstermektedir

H2.2: Outerbridge evrelemesine göre histolojik skorlardan TNF- α skoru farklılık göstermektedir

H2.3: Outerbridge evrelemesine göre histolojik skorlardan MMP-2 skoru farklılık göstermektedir

H2.4: Outerbridge evrelemesine göre histolojik skorlardan MMP-9 skoru farklılık göstermektedir

H2.5: Outerbridge evrelemesine göre histolojik skorlardan α -SMA skoru farklılık göstermektedir

H2.6: Outerbridge evrelemesine göre histolojik skorlardan elastik lif boyası skoru farklılık göstermektedir

3.7.2. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi

Çalışmamızda, osteoartritli hastaların Kellgren-Lawrence skorlarına göre immünohistokimyasal belirteçlerin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, dört grup arasında ortalama farklarını test etmeye yönelik tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) için örneklem büyüklüğü belirlenmiştir, ortalama ve standart sapmalar kullanılmıştır. Literatürde yüksek düzeyde etki büyüklüğü olarak kabul edilen **Cohen's $f = 0.5$** referans alınarak, %95 güven düzeyi ($\alpha = 0.05$) ve %80 istatistiksel güç ($1-\beta = 0.80$) kriterleriyle hesaplama yapılmıştır. Bu parametrelerle yapılan analizde gerekli minimum örneklem büyüklüğü toplamda **128 birey** olarak bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan 138 birey ile analiz gerçekleştirilmiş olup, bu örneklem büyüklüğü ile gerçekleşen güç **%86,7** olarak hesaplanmıştır. Bu da çalışmanın hedeflenen istatistiksel gücü karşıladığını ve sonuçların güvenilir olduğunu göstermektedir. Etki büyüklüğü elde edilen verileri üzerinden post-hoc olarak hesaplanmış ve **Cohen's $f = 0.31$, $\eta^2 = 0.087$** olarak bulunmuştur. Bu değer, orta

düzeyde bir etkiyi ifade etmektedir. Güç analizleri, **G*Power 3.1** yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (55,56).

3.7.3. Verilerin Analizi

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) katsayıları ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin ikili gruplarda karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklemelerde t test (Independent samples t test) üç ve üzeri gruplarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA analizinde anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda ise Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc testler uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile, sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson (Pearson's product-moment correlation) korelasyon analizi ile incelenmiştir. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir (57).

4. BULGULAR

Tablo 5’de gösterildiği gibi çalışmaya 104 (%75,4) kadın, 34 (%24,6) erkek olmak üzere toplam 138 hasta dahil edildi. Bütün hastaların ‘Kellgren Lawrence Skoru’na göre dağılımları incelendiğinde 7 (%5,1) hastanın skoru 1, 35 (%25,4) hastanın skoru 2, 29 (%21,0) hastanın skoru 3 ve 67 (%48,6) hastanın skoru 4’tü.

Hastaların ‘Outerbridge Skoru’na göre dağılımları incelendiğinde 6 (%4,3) hastanın skoru 1, 11 (%8,0) hastanın skoru 2, 37 (%26,8) hastanın skoru 3, 13 (%9,4) hastanın skoru 4’tü ve 71 (%51,4) hastanın skoru bilinmiyor/boştu.

Çalışmaya katılan hastalar cerrahi taraf açısından incelendiğinde; 68 (%49,3) hastada cerrahi taraf sol, 70 (%50,7) hastada ise cerrahi taraf sağ idi. 2 (%1,4) hastanın ‘Vongieson’ parametresi ‘yok’tu, 63 (%45,7) hastaninki ‘az’ dı ve 73 (%52,9) hastaninki ‘çok’tu.

Tablo 5. Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin sıklık ve yüzde değerleri.

Parametreler	Frekans	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	104	75.4
Erkek	34	24.6
Kellgren Lawrence Skoru		
1	7	5.1
2	35	25.4
3	29	21.0
4	67	48.6
Outerbridge skoru		
1	6	4.3
2	11	8.0
3	37	26.8
4	13	9.4
Bilinmiyor/boş	71	51.4
Taraf		
Sol	68	49.3
Sağ	70	50.7
Vongieson		
Yok	2	1.4
Az	63	45.7
Çok	73	52.9

Tablo 6’da ise hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir. Bütün hastaların yaş ortalaması 58.53 ± 11.15 , TNF- α ortalaması 5.81 ± 2.89 ve IL-1 β ortalaması 5.84 ± 2.85 olarak bulundu.

MMP2, MMP9 ve SMA değerleri ortalamaları ise sırasıyla 5.66 ± 2.78 , 5.36 ± 2.37 ve 5.70 ± 2.70 olarak bulundu.

Tablo 6. Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Çarpıklık	Basıklık
Yaş	58.53 ± 11.15	59.50 (28.00 - 79.00)	-.46	.07
TNF-α	5.81 ± 2.89	6.00 (1.00 - 12.00)	.38	-.57
IL-1β	5.84 ± 2.85	6.00 (1.00 - 12.00)	.29	-.66
MMP2	5.66 ± 2.78	4.00 (1.00 - 12.00)	.57	-.46
MMP9	5.36 ± 2.37	4.00 (1.00 - 12.00)	.47	-.55
SMA	5.70 ± 2.70	4.00 (1.00 - 12.00)	.80	-.07

Tablo 7’de ise Kellgren Lawrence Skoruna göre sosyodemografik ve histolojik skorların karşılaştırılması gösterilmiştir. Hastaların yaşlarının Kellgren Lawrence Skoruna göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p < .001$). Tukey HSD testi kullanılarak yapılan Post-Hoc karşılaştırmalar Evre 1 grubundaki hastaların yaş ortalamasının (35.57 ± 7.18), Evre 2 (51.80 ± 9.54), Evre 3 (59.00 ± 8.18) ve Evre 4 (64.24 ± 8.06) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca Tukey HSD testi kullanılarak yapılan Post-Hoc karşılaştırmalar Evre 2 grubundaki hastaların yaş ortalamasının (51.80 ± 9.54), Evre 3 (59.00 ± 8.18) ve Evre 4 (64.24 ± 8.06) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Buna karşın, diğer gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hastaların IL-1 β değerinin Kellgren Lawrence Skoruna göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p = .006$). Tukey HSD testi kullanılarak yapılan Post-Hoc karşılaştırmalar Evre 4 grubundaki hastaların IL-1 β değerinin (5.33 ± 2.77), Evre 3 (7.17 ± 3.15) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Buna karşın, diğer gruplar arasında IL-1 β açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Ayrıca, Kellgren Lawrence Skoruna göre TNF- α , MMP2, MMP9 ve SMA parametrelerinin anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur.

Tablo 7. Kellgren Lawrence Skoruna göre sosyodemografik ve histolojik skorların karşılaştırılması

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Mak.)	F	df	p	Post-Hoc Fark
Yaş			34.843	3	<.001	1<2,3,4 2<,3,4
Evre 1	35.57 $\pm$ 7.18	34.00 (29.00 - 48.00)				
Evre 2	51.80 $\pm$ 9.54	51.00 (28.00 - 78.00)				
Evre 3	59.00 $\pm$ 8.18	59.00 (48.00 - 78.00)				
Evre 4	64.24 $\pm$ 8.06	64.00 (43.00 - 79.00)				
TNF-α			1.526	3	.211	-
Evre 1	6.29 $\pm$ 2.69	6.00 (3.00 - 9.00)				
Evre 2	5.20 $\pm$ 2.58	4.00 (1.00 - 12.00)				
Evre 3	6.69 $\pm$ 2.69	6.00 (1.00 - 12.00)				
Evre 4	5.70 $\pm$ 3.10	6.00 (1.00 - 12.00)				
IL-1β			4.283	3	.006	4<3
Evre 1	7.57 $\pm$ 2.88	8.00 (3.00 - 12.00)				
Evre 2	5.37 $\pm$ 2.33	4.00 (1.00 - 9.00)				
Evre 3	7.17 $\pm$ 3.15	8.00 (1.00 - 12.00)				
Evre 4	5.33 $\pm$ 2.77	4.00 (1.00 - 12.00)				
MMP2			1.566	3	.201	-
Evre 1	5.71 $\pm$ 2.93	4.00 (4.00 - 12.00)				
Evre 2	5.06 $\pm$ 2.03	4.00 (1.00 - 9.00)				
Evre 3	5.21 $\pm$ 2.38	4.00 (1.00 - 9.00)				
Evre 4	6.16 $\pm$ 3.18	6.00 (1.00 - 12.00)				
MMP9			1.530	3	.210	-
Evre 1	5.43 $\pm$ 1.90	4.00 (4.00 - 8.00)				
Evre 2	5.37 $\pm$ 2.21	4.00 (2.00 - 9.00)				
Evre 3	6.14 $\pm$ 2.45	6.00 (1.00 - 12.00)				
Evre 4	5.01 $\pm$ 2.43	4.00 (1.00 - 12.00)				
SMA			.388	3	.762	-
Evre 1	5.00 $\pm$ 3.11	4.00 (3.00 - 12.00)				
Evre 2	5.60 $\pm$ 2.34	4.00 (3.00 - 12.00)				
Evre 3	6.10 $\pm$ 2.08	6.00 (2.00 - 9.00)				
Evre 4	5.66 $\pm$ 3.08	4.00 (1.00 - 12.00)				

Bütün analizlerde tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) yapılmıştır.

Tablo 8’te ise hastaların Kellgren Lawrence Skoruna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Tablo 8’de gösterildiği gibi, erkeklerde en fazla Evre 2 (%32.4) ve Evre 4 (%32.4) görülürken, kadınlarda ise Evre 4 (53.8) görülmüştü.

Outerbridge skoru 1 olan hastalarda en fazla Evre 1 (%66.7), 2 olan hastalarda en fazla Evre 2 (%72.7), 3 olan hastalarda Evre 2 (%64.9) ve 4 olan hastalarda Evre 3 (%69.2) görülmüştü.

Sol taraf hasta grubunda en fazla Evre 4 (%51.5) ve sağ taraf hasta grubunda yine Evre 4 (%45.7) görülmüştü.

Vongieson olmayan hastaların tamamında Evre 4 (%100), az olan hastalarda en fazla Evre 2 (%39.7) ve çok olan hastalarda en fazla Evre 4 (%68.5) görülmüştü.

Tablo 8. Kellgren Lawrence Skoruna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Kellgren Lawrence Skoru								χ^2	df	p
	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4				
	N	%	n	%	n	%	n	%			
Cinsiyet^a									-	-	-
Kadın	2	1.9	24	23.1	22	21.2	56	53.8			
Erkek	5	14.7	11	32.4	7	20.6	11	32.4			
Outerbridge skoru^a									-	-	-
1	4	66.7	2	33.3	0	0.0	0	0.0			
2	3	27.3	8	72.7	0	0.0	0	0.0			
3	0	0.0	24	64.9	12	32.4	1	2.7			
4	0	0.0	1	7.7	9	69.2	3	23.1			
Taraf^a									-	-	-
Sol	0	0.0	21	30.9	12	17.6	35	51.5			
Sağ	7	10.0	14	20.0	17	24.3	32	45.7			
Vongieson^a									-	-	-
Yok	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100			
Az	4	6.3	25	39.7	19	30.2	15	23.8			
Çok	3	4.1	10	13.7	10	13.7	50	68.5			

^aKi kare analizinin varsayımları karşılanmadığı için p değeri ve analiz değerleri verilmemiştir.

Tablo 9’de gösterildiği gibi, TNF- α ile IL-1 β ($r=.179$, $p<.05$), MMP9 ($r=.198$, $p<.05$) ve SMA ($r=.179$, $p<.05$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunurken, MMP2 ($r=.091$, $p>.05$) ve yaş ($r=.028$, $p>.05$) arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

IL-1 β ile MMP2 ($r=.120$, $p>.05$), MMP9 ($r=.116$, $p>.05$), SMA ($r=.120$, $p>.05$) ve yaş ($r=-.059$, $p>.05$) arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

MMP2 ile MMP9 ($r=.339$, $p<.001$) ve SMA ($r=.190$, $p<.05$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunurken, yaş ($r=.134$, $p>.05$) ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

MMP9 ile SMA ($r=.003$, $p>.05$) ve yaş ($r=-.022$, $p>.05$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

SMA ile yaş ($r=-.042$, $p>.05$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 9. Hastaların sosyodemografik ve histolojik skorları arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi

	1	2	3	4	5	6
1. TNF- α	-					
2. IL-1 β	.179*	-				
3. MMP2	.091	.120	-			
4. MMP9	.198*	.116	.339***	-		
5. SMA	.179*	.020	.190*	.003	-	
6. Yaş	.028	-.059	.134	-.022	-.042	-

Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. * $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$

Tablo 10’de Outerbridge Skoruna göre sosyodemografik ve histolojik skorların karşılaştırılması gösterilmiştir. Hastaların yaşlarının Outerbridge Skoruna göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<.001$). Tukey HSD testi kullanılarak yapılan Post-Hoc karşılaştırmalar Evre 1 grubundaki hastaların yaş ortalamasının (38.33 ± 9.22), Evre 3 (55.27 ± 8.45) ve Evre 4 (55.92 ± 9.69) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca Tukey HSD testi kullanılarak yapılan Post-Hoc karşılaştırmalar Evre 2 grubundaki hastaların yaş ortalamasının ($44.73 \pm$

11.05), Evre 3 (55.27 ± 8.45) ve Evre 4 (55.92 ± 9.69) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Buna karşın, diğer gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hastaların Outerbridge Skoruna göre, TNF- α , IL-1 β , MMP2, MMP9 ve SMA parametrelerinin anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur ($p>.05$).

Tablo 10. Outerbridge Skoruna göre sosyodemografik ve histolojik skorların karşılaştırılması

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Mak.)	F	df	p	Post-Hoc Fark
Yaş			9.023	3	<.001	1<3,4 2<,3,4
Evre 1	38.33 $\pm$ 9.22	36.00 (29.00 - 50.00)				
Evre 2	44.73 $\pm$ 11.05	45.00 (28.00 - 61.00)				
Evre 3	55.27 $\pm$ 8.45	55.00 (39.00 - 78.00)				
Evre 4	55.92 $\pm$ 9.69	53.00 (43.00 - 78.00)				
TNF-α			1.686	3	.179	-
Evre 1	4.67 $\pm$ 2.50	4.00 (2.00 - 9.00)				
Evre 2	7.00 $\pm$ 2.93	8.00 (3.00 - 12.00)				
Evre 3	5.62 $\pm$ 2.59	4.00 (1.00 - 12.00)				
Evre 4	6.85 $\pm$ 2.79	8.00 (1.00 - 12.00)				
IL-1β			1.512	3	.220	
Evre 1	5.50 $\pm$ 3.02	5.00 (2.00 - 9.00)				
Evre 2	7.27 $\pm$ 2.53	8.00 (4.00 - 12.00)				
Evre 3	5.76 $\pm$ 2.48	4.00 (1.00 - 12.00)				
Evre 4	7.00 $\pm$ 2.92	8.00 (1.00 - 12.00)				
MMP2			1.131	3	.343	-
Evre 1	6.67 $\pm$ 3.01	6.00 (4.00 - 12.00)				
Evre 2	5.36 $\pm$ 2.01	4.00 (4.00 - 9.00)				
Evre 3	5.08 $\pm$ 2.14	4.00 (1.00 - 9.00)				
Evre 4	5.92 $\pm$ 2.29	6.00 (2.00 - 9.00)				
MMP9			2.170	3	.100	-
Evre 1	5.33 $\pm$ 2.42	5.00 (2.00 - 8.00)				
Evre 2	5.73 $\pm$ 2.15	6.00 (3.00 - 9.00)				
Evre 3	5.43 $\pm$ 2.21	4.00 (1.00 - 9.00)				
Evre 4	7.23 $\pm$ 2.39	8.00 (3.00 - 12.00)				
SMA			1.843	3	.149	-
Evre 1	5.17 $\pm$ 3.37	4.00 (3.00 - 12.00)				
Evre 2	4.82 $\pm$ 1.72	4.00 (3.00 - 8.00)				
Evre 3	6.00 $\pm$ 2.37	6.00 (3.00 - 12.00)				
Evre 4	7.00 $\pm$ 2.55	8.00 (4.00 - 12.00)				

Bütün analizlerde tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) yapılmıştır.

Tablo 11’de ise hastaların Outerbridge Skoruna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Tablo 11’de gösterildiği gibi, erkeklerde en fazla Evre 3 (%52.4) görülürken, kadınlarda da Evre 3 (%56.5) görülmüştü.

Kellgren Lawrence skoru 1 olan hastalarda en fazla Evre 1 (%57.1), 2 olan hastalarda en fazla Evre 3 (%68.6), 3 olan hastalarda Evre 3 (%57.1) ve 4 olan hastalarda Evre 4 (%75.0) görülmüştü.

Sol taraf hasta grubunda en fazla Evre 3 (%71.9) ve sağ taraf hasta grubunda yine Evre 3 (%40.0) görülmüştü.

Vongieson yok olan hastaların tamamında Evre 4 (%100), az olan hastalarda en fazla Evre 3 (%60.0) ve çok olan hastalarda en fazla Evre 3 (%50.0) görülmüştü.

Tablo 11. Outerbridge Skoruna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması.

	Outerbridge Skoru								χ^2	df	p
	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4				
	N	%	n	%	n	%	n	%			
Cinsiyet^a											
Kadın	2	4.3	7	15.2	26	56.5	11	23.9			
Erkek	4	19.0	4	19.0	11	52.4	2	9.5			
Kellgren Lawrence skoru^a											
1	4	57.1	3	42.9	0	0.0	0	0.0			
2	2	5.7	8	22.9	24	68.6	1	2.9			
3	0	0.0	0	0.0	12	57.1	9	42.9			
4	0	0.0	0	0.0	1	25.0	3	75.0			
Taraf^a											
Sol	2	6.3	3	9.4	23	71.9	4	12.5			
Sağ	4	11.4	8	22.9	14	40.0	9	25.7			
Vongieson^a											
Yok	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100.0			
Az	4	8.9	8	17.8	27	60.0	6	13.3			
Çok	2	10.0	3	15.0	10	50.0	5	25.0			

^aKi kare analizinin varsayımları karşılanmadığı için p değeri ve analiz değerleri verilmemiştir.

5. TARTIŞMA

OA, dünya genelinde en sık karşılaşılan kronik dejeneratif eklem hastalığı olup, özellikle diz ekleminde geliştiğinde hastalarda önemli derecede ağrı, fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Toplumda diz OA, hem iş gücü kaybına hem de sağlık hizmetlerine olan ihtiyacın artmasına yol açarak sosyoekonomik düzeyde ciddi bir yük oluşturmaktadır. OA'nın kliniği oldukça değişken olup, bazı bireylerde belirgin semptomlarla seyreden semptomatik osteoartrit formu gözlenirken; bazı hastalarda ise radyolojik olarak eklem dejenerasyonu belirgin olmasına rağmen ağrı ya da fonksiyonel kısıtlılık gibi klinik bulguların eşlik etmediği asemptomatik formlar görülebilmektedir. Bu durum, OA'nın yalnızca görüntüleme bulgularına dayalı değil, klinik semptomatolojiyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar, diz OA'sının özellikle ileri yaş gruplarında ve postmenopozal kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğünü göstermektedir. Bu artışın temel nedenlerinden biri, yaşlanmayla birlikte artan kıkırdak dejenerasyonu, azalan rejeneratif kapasite ve hormonal değişikliklerin, özellikle östrojen eksikliğinin, eklem biyolojisi üzerindeki olumsuz etkileridir (58). OA'nın etiopatogenezinde, hem mekanik hem de biyolojik faktörlerin etkileşimi önemli rol oynamaktadır. Özellikle akut eklem travmaları, yani menisküs yırtıkları, bağ zedelenmeleri veya kırıklar ile başlayan süreçler ya da uzun süreli tekrarlayan mikrotravmalar neticesinde gelişen kronik mekanik stres, OA gelişiminde önemli risk faktörleri arasında yer alır. Bu tür travmalar sonucunda, eklem içerisindeki yük dağılımı bozulmakta, fizyolojik sınırların ötesinde kalan stres artışı ise menisküs ve kondral yüzey gibi yük taşıyıcı dokularda yapısal bozulmalara yol açmaktadır.

Özellikle menisküs, diz ekleminde şok absorpsiyonu, yük dağılımı ve stabilite sağlanması açısından kritik bir yapıdır. Menisküs yapısında meydana gelen dejenerasyon, yalnızca bu dokuda sınırlı kalmayıp, kondral yüzeylerde de progresif kıkırdak hasarına zemin hazırlamaktadır. Aynı şekilde, kondral yüzeyde başlayan bir bozulma da menisküs üzerine binen yükü artırarak ikincil hasara neden olabilir. Dolayısıyla, OA'nın başlangıcında yer alan lokal doku hasarları zamanla tüm eklemi etkileyen sistemik bir dejeneratif sürece evrilmekte ve menisküs ile kondral yüzey arasındaki patolojik etkileşim bu sürecin merkezinde yer almaktadır.

Diz ekleminde en sık karşılaşılan yumuşak doku yaralanmalarının başında menisküs lezyonları gelmektedir. Bu lezyonlar, özellikle aktif bireylerde spor ya da travma kaynaklı olarak ortaya çıkmakta ve ortopedik cerrahlar tarafından gerçekleştirilen diz operasyonlarının çok büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Güncel epidemiyolojik verilere göre, menisküs yırtığı görülme sıklığı yılda 100.000 kişide yaklaşık 66 vaka olarak bildirilmiştir. Bu vakaların önemli bir kısmı –yaklaşık %61’i– cerrahi olarak menisektomi ile tedavi edilmektedir (59,60). Menisküs hasarlarının erkeklerde kadınlara göre 2.5 ila 4 kat daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (59,60). Bu fark, erkeklerin genellikle daha yoğun fiziksel aktivite ve travmaya maruz kalmaları ile ilişkilendirilmektedir. Ancak yaş ve dejeneratif süreçler de meniskal hasarın oluşumunda etkili olduğundan, sadece cinsiyet değil; hastanın yaşı, aktivite düzeyi ve eşlik eden diz patolojileri de tedavi planlamasında dikkate alınmalıdır.

Geçmişte, menisküs yırtıklarının tedavisinde altın standart olarak uygulanan menisektomi, zaman içerisinde menisküs dokusunun diz eklemi biyomekaniğindeki rolünün daha iyi anlaşılmasıyla yerini menisküs koruyucu yaklaşımlara bırakmaya başlamıştır. Özellikle genç, fiziksel olarak aktif ve iyileşme potansiyeli yüksek hastalarda, menisküs onarımı yapılması; dizin uzun vadede fonksiyonlarını sürdürebilmesi ve dejeneratif değişikliklerin önüne geçilebilmesi açısından daha uygun bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Buna karşılık, yaşlı hasta grubunda gözlenen menisküs yırtıkları çoğunlukla dejeneratif kökenlidir. Bu hastalarda menisküs dokusunun biyolojik iyileşme kapasitesinin azalmış olması ve genellikle yırtıkların onarıma elverişli bölgede olmaması nedeniyle parsiyel menisektomi uygulaması günümüzde halen yaygın bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (61). Kendi kliniğimizde yapılan uygulamalarda da bu literatür bulgularıyla paralel sonuçlar gözlenmiştir. Yaşlı hasta grubunda menisküs dokusunda saptanan belirgin dejenerasyon, cerrahları onarım yerine parsiyel menisektomiye yönlendirmektedir. Buna karşılık, genç bireylerde gözlenen menisküs yırtıkları genellikle travma sonrası gelişen akut yırtıklar olup, bu grup hastalarda menisküs koruyucu cerrahi girişimler başarıyla uygulanmaktadır. Böylece uzun dönem eklem sağlığının korunması hedeflenmekte, osteoartrit gelişimi açısından potansiyel risk en aza indirilmeye çalışılmaktadır. OA, diz ekleminde yer alan tüm yapıları —özellikle kıkırdak, menisküs, sinovyum, bağ dokuları ve subkondral kemiği— etkileyen multifaktöriyel bir hastalık olsa da mevcut tedavi yaklaşımlarının büyük bir

bölümü hâlen esas olarak eklem kıkırdagındaki dejenerasyona ve inflamatuvar süreçlere odaklanmaktadır. Bu durum, OA'nın patogenezinde aktif rol oynayan menisküs dokusuna ilişkin hasar mekanizmalarının yeterince araştırılmamasına ve terapötik stratejilerin bu yapıyı büyük ölçüde göz ardı etmesine neden olmuştur (62). Artan sayıdaki çalışmalar göstermektedir ki; ÖÇB veya menisküs yırtığı gibi eklem içi yapıları etkileyen yaralanmalar, post-travmatik OA gelişimi açısından önemli bir zemin oluşturmaktadır.

Literatürde bildirilen bulgulara göre, ÖÇB ya da menisküs hasarı yaşamış bireylerin yaklaşık %50'sinde, yaralanmayı izleyen 10 ila 20 yıllık süreç içerisinde klinik ve radyolojik olarak belirgin OA gelişimi gözlemlenmektedir. Bu doğrultuda, menisküs dejenerasyonu ile başlayıp zamanla ilerleyici OA tablosuna dönüşen bu sürecin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, hastalığın ilerleyişini durdurabilecek veya en azından yavaşlatabilecek hedeflere yönelik stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir (63). Bu patofizyolojik süreçte, başta IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler olmak üzere, IL-1Ra, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, adipokinlerin ve çeşitli büyüme faktörlerinin sentez düzeylerinde meydana gelen değişiklikler, eklem dokularındaki inflamasyon ve doku yıkımının şiddetini belirleyen temel biyolojik belirteçler arasında yer almaktadır. Bu moleküller arasındaki karmaşık etkileşim ağı, sadece lokal inflamatuvar cevabı değil, aynı zamanda sistemik yanıtı da şekillendirmekte; böylelikle hastalığın progresyon hızı ve şiddeti üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Nitekim bu moleküller, hem sinovyal sıvıda hem serumda hem de histolojik örneklerde ölçülebilir düzeydedir ve bu yönleriyle OA'nın biyobelirteçleri olarak değerlendirilmektedir (2).

Bu bağlamda yürüttüğümüz çalışmada, analizlerin spesifikliğini artırmak ve sonuçların yalnızca dejeneratif osteoartrit patofizyolojisini yansıtmasını sağlamak amacıyla belirli dışlama kriterleri uygulanmıştır. Daha önce diz cerrahisi geçirmiş, diz deformitesi bulunan ya da geçirilmiş diz enfeksiyonu öyküsü olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı şekilde, akut travmatik menisküs yırtığına sahip olan hastalar da, travmaya sekonder gelişen sekonder OA formunu temsil edebileceğinden, çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Bu grupların dışında, 18 yaş altı bireylerin dahil edilmemesiyle hem gelişimsel faktörler hem de hormonal farklılıklar kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Ayrıca, romatolojik hastalıkları bulunan bireylerde sinovyal

doku ve menisküs dokusundaki proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinde ciddi sapmalar gözlenebileceğinden, bu hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece, çalışma örnekleme yalnızca primer diz osteoartriti gelişmiş hastalarla sınırlandırılarak elde edilen verilerin homojenliği artırılmış ve analiz edilen parametrelerin OA'ya özgü biyokimyasal süreçleri daha doğru yansıtması amaçlanmıştır. Mevcut çalışmaya toplam 138 hasta dahil edilmiş olup, bu hasta grubunun yaş ortalaması $58,53 \pm 11,15$ yıl olarak hesaplanmıştır. Diz OA ve menisküs cerrahisi konularında literatürde farklı yaş gruplarını kapsayan çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin, Chatain ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve stabil dizlerde medial ve lateral artroskopik parsiyel menisektominin karşılaştırıldığı, 471 olguluk prospektif bir araştırmada, ortalama hasta yaşı $35 \pm 12,5$ yıl olarak bildirilmiştir (64). Bu yaş ortalaması, menisektomi uygulanan olguların çoğunlukla genç ve aktif bireylerden oluştuğunu göstermektedir.

Benzer şekilde, Lee ve ark. tarafından yürütülen ve menisektomi ile menisküs onarımının klinik sonuçlarının karşılaştırıldığı, 112 olguluk çalışmada ise, menisektomi uygulanan hastaların ortalama yaşı 41,1 yıl, menisküs onarımı yapılan hastaların ortalama yaşı ise 42,2 yıl olarak rapor edilmiştir (65). Bu veriler, literatürdeki birçok çalışmanın, özellikle menisküs cerrahisi açısından daha genç yaş gruplarını içerdiğini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun ortalama yaşının literatürdeki bu verilerle uyumlu olmadığı görülmüştür. Bu durumun temel nedeni, çalışmamızın yalnızca belirli bir yaş aralığını hedeflememesi; aksine hem genç yaşta artroskopik cerrahi uygulanmış hastaları hem de ileri yaşta gonartroz nedeniyle TDP uygulanmış hastaları kapsayan daha geniş ve heterojen bir popülasyonu içermesidir. Böylelikle, çalışmamız yalnızca tek bir cerrahi yaklaşım veya yaş grubuna odaklanmamış, farklı OA evrelerini ve farklı klinik tabloları temsil eden daha çeşitli bir hasta kitlesi incelenmiştir.

Bilindiği üzere, erken yaşlarda ortaya çıkan OA vakalarının büyük bir bölümü spor yaralanmaları veya travma sonrası gelişen eklem hasarları ile ilişkilidir. Buna karşılık, ileri yaşlarda görülen osteoartrit olgularında ise etiyoloji çoğunlukla dejeneratif süreçlere ve travma dışı nedenlere dayanmaktadır (66). Bu nedenle, çalışmamızın kapsamına hem OA gelişmemiş ancak cerrahi endikasyonla artroskopi

yapılmış hastalar hem de orta ve ileri evre gonartroza sahip, OA tanısı konmuş ve TDP uygulanmış hastalar dahil edilmiştir. Böylece, geniş yaş aralığına ve farklı hastalık evrelerine sahip bir örneklem üzerinden karşılaştırmalı analiz yapabilmek mümkün olmuştur.

OA cinsiyetler arasında farklı prevalansla seyretmesi, hastalığın patogeneğinde hormonal ve biyolojik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Özellikle postmenopozal döneme giren kadınlarda OA sıklığının belirgin şekilde arttığı bilinmektedir. Bu durum, östrojen düzeylerindeki düşüşe bağlı olarak eklem yapılarında meydana gelen değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Zeybek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, postmenopozal dönemdeki kadınların, aynı yaş grubundaki erkeklere kıyasla diz OA'sı açısından yaklaşık iki kat daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (67). Bu bulgu, kadın cinsiyetinin OA için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir.

Benzer şekilde, Cui ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği büyük ölçekli ve popülasyon temelli bir çalışmada da bu fark vurgulanmıştır. Toplam 10.081.952 katılımcının değerlendirildiği bu analizde, diz OA' sının küresel ve bölgesel düzeyde yaygınlığı, insidansı ve risk faktörleri ele alınmıştır. Söz konusu çalışmada, OA' nın prevalans oranı 1,69, insidans oranı ise 1,39 olarak bildirilmiştir (68). Bu veriler, hastalığın hem sıklığının hem de görülme hızının önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmasını gerektirdiğini göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu literatür verilerini destekler niteliktedir. Kellgren-Lawrence evre 4 olarak sınıflandırılan ileri evre OA grubunda kadın hasta sayısı 56, erkek hasta sayısı ise 11 olarak belirlenmiştir. Kadın hastalar arasında evre 4 hastaların oranı %53,8 iken, erkek hastalar arasında bu oran %32,4 olarak tespit edilmiştir. Bu durum, ileri evre diz OA'sının kadınlarda daha yaygın olduğuna işaret etmekte olup, çalışmamızın sonuçlarının mevcut literatürle tutarlı olduğunu göstermektedir.

Öte yandan, OA vücut tarafları arasında dağılımı da farklılık gösterebilmektedir. Michael ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde, erkek hastalarda diz OA'sının sağ tarafta daha sık görüldüğü, kadın hastalarda ise diz

OA'sının daha simetrik ve dengeli bir şekilde dağıldığı bildirilmiştir (35). Bu dağılımın biyomekanik yüklenme farklılıklarından, dominant ekstremit kullanımı alışkanlıklarından ve mesleki faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda ise hastaların %49,2'sinde sol diz, %50,8'inde sağ diz opere edilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda cerrahi uygulanan taraf açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup, sağ ve sol taraf dağılımının birbirine oldukça yakın oranlarda olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, OA'nın tarafsız dağılımının kadın hastalarda daha dengeli olduğu yönündeki literatür verilerini desteklemektedir.

OA, yaşlanma ile doğrudan ilişkilendirilen dejeneratif bir eklem hastalığıdır ve hastalığın şiddeti genellikle yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu ilişki, klinik ve radyolojik olarak yapılan pek çok çalışmada açıkça ortaya konmuştur. Joo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği ve 11.910 hastayı kapsayan büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmada, hastaların yaşları ile diz eklemdeki yapısal bozulmayı gösteren Kellgren-Lawrence skoru arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, ileri yaş ile birlikte OA ciddiyetinin artma eğiliminde olduğunu göstermektedir (69). Benzer şekilde, Castell ve arkadaşlarının, yaşlı bireylerde OA ve fiziksel işlev kaybı arasındaki ilişkiyi inceledikleri 2455 kişilik popülasyon temelli çalışmada da OA'nın yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı rapor edilmiştir (70). Bu çalışma, sadece radyolojik OA bulgularını değil aynı zamanda OA'ya bağlı fonksiyonel yetersizlikleri de değerlendirmiş olup, ileri yaşın hem yapısal hem de klinik OA bulgularını artırıcı bir faktör olduğunu ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular da bu literatür verileri ile paralellik göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların Kellgren-Lawrence skorlarına göre yaş dağılımı incelendiğinde, yaşla birlikte OA evresinin de belirgin biçimde ilerlediği görülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, yaş ile Kellgren-Lawrence skoru arasında anlamlı bir fark saptanmış ve bu fark $p<0.001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum, yaşın OA şiddetini belirlemede önemli bir biyolojik değişken olduğunu bir kez daha teyit etmektedir.

Skorlama sistemine göre yaş ortalamaları detaylı olarak incelendiğinde; evre 1 grubundaki hastaların yaş ortalaması 35,57 yıl, evre 2 grubunda 51,80 yıl, evre 3 grubunda 59,00 yıl ve evre 4 grubunda 64,24 yıl olarak tespit edilmiştir. Özellikle evre 1 grubunda yaş ortalamasının anlamlı şekilde daha düşük olması, OA'nın erken evrelerinde genellikle daha genç bireylerin yer aldığını ve bu evrenin çoğunlukla spor yaralanmaları veya travmatik nedenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İleri evre OA'nın ise çoğunlukla yaşlı bireylerde görüldüğü anlaşılmaktadır. Bu dağılım, OA'nın yaşa bağlı ilerleyici doğasına işaret etmekte ve erken tanı ile müdahalenin önemini vurgulamaktadır.

Sitokinler, bağışıklık sisteminin hücresel iletişimini sağlayan ve çeşitli fizyolojik süreçleri yönlendiren düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Bu moleküller, hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptoz, doku rejenerasyonu ve inflamatuvar yanıt gibi birçok biyolojik süreçte etkili olan sitokinler, dışsal uyarıcılar (travma, enfeksiyon, mekanik stres) veya endojen sinyaller (hücre içi hasar, dejenerasyon) aracılığıyla aktive edilebilirler. OA patogenezinde ise özellikle proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 başta olmak üzere çeşitli mediatörlerin düzeylerinde belirgin artış gözlemlenmektedir (71). Bu sitokinler, diz eklemini oluşturan başlıca dokular olan SM, SS, kıkırdak ve subkondral kemikte yüksek oranda tespit edilmiş ve OA'nın inflamatuvar doğasını destekleyen biyokimyasal kanıtlar olarak literatürde güçlü şekilde yer bulmuştur. TNF- α ve IL-1 β gibi mediatörler sadece inflamasyonun sürdürülmesinde değil, aynı zamanda MMP'ler ve PG'ler gibi yıkıcı enzimlerin üretimini uyararak kıkırdak dokunun yapısal bütünlüğünü bozan katabolik süreçleri tetiklemektedir. Bunun sonucunda tip II kollajen ve proteoglikan sentezinde azalma, buna karşılık yıkım enzimlerinde artış meydana gelmekte ve kıkırdak doku bütünlüğü bozulmaktadır. Bu süreç aynı zamanda kemik dokuda rezorpsiyona, subkondral sklerozise ve osteofit oluşumuna da zemin hazırlar (72) Zhang ve ark. 8293 katılımcı ile yürüttükleri geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmada, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin OA'nın henüz erken evrelerinde bile ölçülebilir düzeyde bulunduğu saptanmıştır. Bu bulgu, OA'nın yalnızca mekanik dejenerasyonla sınırlı olmayıp aynı zamanda inflamatuvar bir mikrosistem içerisinde ilerlediğini ve bu sitokinlerin hastalığın erken tanısında biyobelirteç olarak potansiyel taşıdığını göstermektedir (71). Öte yandan, Scanzello ve

ark. OA'nın farklı evrelerinde sitokin ekspresyonlarını karşılaştırmak amacıyla, erken evre OA'lı hastalardan artroskopik örnekler, ileri evre OA'lı hastalardan ise total diz artroplastisi sırasında alınan dokuları analiz etmişlerdir. Bu çalışmada hem IL-1 β hem de TNF- α ve IL-6'nın SM'daki mRNA ekspresyon düzeyleri incelenmiş; elde edilen sonuçlar, bu sitokinlerin erken ve ileri evre OA'da benzer düzeyde ifade edildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, sitokin düzeylerinin hastalığın sadece ileri aşamalarında değil, başlangıç safhalarında da aktif olarak rol aldığını ve OA'nın kronik ve devam eden bir inflamatuvar süreçle şekillendiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 başta olmak üzere çeşitli sitokinler OA'nın sadece inflamatuvar bileşeninde değil, aynı zamanda doku yıkım süreçlerinde de doğrudan rol almakta ve bu moleküller hem tanısal hem de tedavi edici hedefler açısından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle, bu sitokinlerin inhibisyonunu hedefleyen farmakolojik yaklaşımlar, OA yönetiminde geleceğin tedavi stratejileri arasında önemli bir yer tutmaktadır. OA patogenezinde rol oynayan MMP'ler, eklemdaki bağ dokusu bileşenlerinin yıkımında görev alan enzimlerdir ve özellikle sinovyal inflamasyonla ilişkili olarak eksprese edilirler. Bu bağlamda, Scanzello ve ark., OA'nın farklı evrelerinde MMP ekspresyonunu analiz ettikleri çalışmalarında, SM MMP-1, MMP-3, MMP-9 ve MMP-13 transkript seviyelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri veriler, bu dört MMP alt tipinin ekspresyon seviyelerinin, erken evre ve son evre OA hastalarının SM' de benzer düzeyde bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç, OA'da sinovyal inflamasyonun süreklilik arz eden bir süreç olduğunu ve MMP ekspresyonunun sadece ileri evrelerde değil, hastalığın başlangıcından itibaren aktif olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Cuéllar ve ark. diz artroskopisi geçiren hastalarda SS biyobelirteç düzeylerini kıkırdak patolojileriyle ilişkilendirerek değerlendirip önemli sonuçlara ulaşmışlardır. Çalışmada 70 operasyon yapılan dizden ve 32 kontralateral dizden elde edilen SS örnekleri analiz edilmiş, özellikle MMP-3 düzeylerinin, cerrahi gereksinim duyan tüm dizlerde yüksek olduğu ve bu yüksekliğin preoperatif VAS (ağrı) skorlarıyla güçlü bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca ICRS skoru ile yaş, semptom süresi, VAS skoru ve OA klinik skorları arasında anlamlı pozitif korelasyonlar raporlanmıştır. Bu bulgular, MMP-3'ün hem inflamasyonun hem de klinik semptomların biyobelirteci olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (73). Mevcut çalışmamızda ise, özellikle IL-1 β düzeylerinin Kellgren-Lawrence skoru ile anlamlı şekilde farklılık

gösterdiği saptanmıştır ($p = 0.006$). Ancak literatürde genel eğilim osteoartrit evresi ilerledikçe IL-1 β düzeyinin de artacağı yönünde olsa da, Tukey HSD testi ile yapılan post-hoc analizlerde bu bulguyla çelişen bir sonuç elde edilmiştir: Evre 4 hastalarda ölçülen IL-1 β düzeyi (5.33 ± 2.77), Evre 3 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (Evre 3: 7.17 ± 3.15). Bu durum, inflamasyonun yalnızca hastalığın evresiyle değil, aynı zamanda doku bütünlüğü ve hücresel canlılık gibi mikromorfolojik değişkenlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çelişkiyi açıklamak adına olası bir hipotez olarak; Evre 4 OA hastalarında menisküs dokusunun ileri derecede dejenerasyona uğraması ve kondral yüzeyin önemli ölçüde kaybedilmesi, bu bölgelerde IL-1 β üretebilecek canlı hücre popülasyonunun azalmasına neden olabilir. Bu da daha düşük sitokin üretimiyle sonuçlanabilir. Dolayısıyla, inflamatuvar mediatör düzeyleri her zaman hastalığın şiddetini doğrudan yansıtmayabilir; biyokimyasal aktivite, hücresel canlılık ve dokusal bütünlüğün bir fonksiyonu olarak değişkenlik gösterebilir. Bu bağlamda çalışmamız, inflamatuvar yanıtın evreler arasında her zaman lineer bir şekilde artmadığını ve OA patogenezinin çok boyutlu olduğunu destekleyen önemli bir katkı sunmaktadır.

Öte yandan, diğer evreler arasında IL-1 β düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu da sitokin üretiminin yalnızca evreye değil, bireysel varyasyonlar, lokal doku durumu ve eşlik eden mikromorfolojik değişimlerle de yakından ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Menisküs dokusunun mikroyapısında önemli fakat düşük oranda bulunan elastin, menisküsün kuru ağırlığının %0,6'sından daha azını oluşturmaya rağmen, fonksiyonel dayanıklılık açısından kritik bir rol üstlenmektedir. Elastin, özellikle gerilme kuvvetlerine karşı doku esnekliği ve bütünlüğü sağlamada görev alır ve bu işlevini büyük ölçüde kolajen fibrillerle doğrudan etkileşime girerek gerçekleştirir. Ancak yaşlanma ile birlikte menisküs dokusunda belirgin biyokimyasal ve histolojik değişiklikler meydana gelir. Bu süreçte menisküs dokusu sertleşir, elastikiyetini kaybeder ve makroskobik olarak sarımsı bir renk değişimi gösterir. Mikroskobik düzeyde ise kistik alanların oluşumu, elastik dokunun azalması, fibrotik doku artışı ve hücresel elementlerin kademeli kaybı dikkat çeker. Bu histopatolojik değişiklikler, özellikle femoral kondilin uyguladığı basınca maruz kaldığında, kistik dejenerasyonun sınır bölgelerinde menisküsün yüzeysel katmanlarının derin

katmandan ayrılmasıyla oluşan yatay yırtıkların patogeneğinde temel etken olarak öne çıkmaktadır. Bu tip yırtıklar, eklem kıkırdığıyla doğrudan temas ederek, ilerleyici kıkırdak hasarına ve OA sürecinin hızlanmasına yol açabilir (74). Nesbitt ve ark. insan kadavralarından elde ettikleri 40 taze donmuş lateral menisküs örneğinde gerçekleştirdikleri çalışmada, yaşa bağlı kolajen çapraz bağlarının yapısal değişimini ve bunun menisküsün mekanik dayanıklılığı üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, yaşlanmaya rağmen menisküslerdeki elastin miktarının anlamlı düzeyde değişmediği rapor edilmiştir (75).

Bu bulgu, elastin miktarının göreceli sabitliğine rağmen, yaşla birlikte dokunun biyomekanik özelliklerinde değişikliklerin başka yapısal proteinlerdeki değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşılık, Godinho ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve tendon dokusunu model olarak kullanan hayvan çalışmasında, elastin organizasyonunun yaşla birlikte düzensizleştiği, elastin liflerinin interfaziküler matriksteki miktarının anlamlı derecede azaldığı ($p < 0,001$) gösterilmiştir (76). Bu çalışma, yaşlanmanın elastik dokular üzerindeki etkisinin yalnızca miktar değil, liflerin mimari düzenlenişindeki bozulmayla da ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, menisküs gibi yük taşıyan yapılar için fonksiyonel adaptasyonların azalan elastikiyet nedeniyle kısıtlanabileceğini ima etmektedir.

Mevcut çalışmamızda, Elastik Von Gieson boyaması kullanılarak yapılan histolojik değerlendirmelerde, elastik lif yoğunluğu ile Kellgren Lawrence evresi arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaya yönelik analiz yapılmak istenmiştir. Ancak istatistiksel analiz için yeterli sayıda hasta verisine ulaşamaması nedeniyle ki-kare testi gerçekleştirilememiştir. Bununla birlikte, tanımlayıcı verilere göre Elastik Von Gieson boyanma yoğunluğu "çok" olarak değerlendirilen hastaların, artan Kellgren Lawrence evresi ile birlikte daha sık görüldüğü, özellikle evre 4 hastalarda bu yoğunluğun daha belirgin hale geldiği gözlemlenmiştir. Bu durum, ilerleyen evrelerde menisküs dokusunun dejeneratif değişikliklere uğramasına bağlı olarak elastik yapıların düzenli formunu kaybetmesi, ancak bazı olgularda reaktif elastin birikimi veya artmış kollajen-elastin etkileşimi gibi histolojik adaptasyonların da oluşabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular, yaşla birlikte menisküs dokusunda meydana gelen histopatolojik değişikliklerin elastik lifler üzerinde belirgin etkiler yarattığını, ancak bu değişimlerin yalnızca miktarsal değil, aynı zamanda organizasyonel düzeyde de gözlemlenebileceğini göstermektedir. Bu bulguların klinik anlamı; yaşlı bireylerde menisküs yırtıklarının daha yaygın ve iyileşmeye dirençli olmasının, azalmış elastin düzeni ve bozulmuş mikromorfolojik yapı ile ilişkili olabileceğidir. OA, uzun yıllar boyunca yalnızca eklem kıkırdığının dejeneratif yıkımıyla sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Ancak son on yılda artan moleküler, histopatolojik ve transkripsiyonel araştırmalar sonucunda OA'nın çok daha karmaşık ve multifaktöriyel bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde OA, yalnızca hiyalin kıkırdak değil, aynı zamanda subkondral kemik, sinoviyal membran, bağ dokuları, menisküs, eklem kapsülü ve bunların mikroçevresindeki inflamatuvar ortam ile ilişkili çok bileşenli bir patoloji olarak tanımlanmaktadır. Bu süreçte, kronik inflamasyona eşlik eden ve giderek artan şekilde tanımlanan fibrotik değişiklikler hem OA'nın ilerlemesinde hem de kıkırdak tamir mekanizmalarının başarısızlığında merkezi bir rol oynamaktadır.

OA ile ilişkili eklem fibrozu, özellikle eklem hareket açıklığında azalma, sertlik ve hareketle oluşan şiddetli ağrı gibi klinik belirtilerle karakterizedir. Histolojik olarak bu durum, yoğun bağ dokusu birikimi, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi ve fibrotik kondrosit fenotipine dönüşüm ile tanımlanır. Etkilenen kondrositlerin, orijinal hiyalin kıkırdaktan farklı olarak daha sert ve biyomekanik olarak daha zayıf olan fibrokartilajinöz yapıya geçiş yaptığı gözlenmektedir. Bu dönüşüm sürecinde α -SMA ve Tip I kolajen gibi belirteçlerin ekspresyon düzeyleri artmakta, bu da fibrotik yeniden yapılanmanın moleküler göstergesi olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda α -SMA, sinoviyal fibrozis gibi diğer OA bileşenlerinin de göstergesi olarak kullanılmaktadır (77). Rim ve ark., OA ilerlemesinde fibrozisin rolünü inceledikleri deneysel çalışmada, osteoartritik kıkırdak dokusunda α -SMA ekspresyonunun belirgin düzeyde arttığını ve bunun sıklıkla Tip III kolajen ile birlikte ko-eksprese olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgu, fibrotik değişimin yalnızca sinovyumda değil, aynı zamanda doğrudan kıkırdak dokusunda da geliştiğini göstermektedir (78). Bu bağlamda α -SMA, hem fibrokondrogenezis sürecini hem de doku sertliğinin artışı yansıtan önemli bir histopatolojik parametre olarak öne çıkmaktadır.

Buna karşın, çalışmamızda elde edilen veriler, Kellgren-Lawrence evrelemesine göre α -SMA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığını ortaya koymuştur ($p > 0.05$). Bu durum, çeşitli şekillerde yorumlanabilir. İlk olarak, örneklem dağılımındaki heterojenlik, fibrozisin hastalığın erken evrelerinde başlaması, ancak ilerleyen evrelerde kompensatuar olarak baskılanması gibi biyolojik süreçler bu sonucu etkileyebilir. Ayrıca, OA'nın ilerleyen evrelerinde fibrotik yanıtların lokalize olarak kıkırdak yerine daha çok SM ve subkondral bölgelerde yoğunlaşması, α -SMA düzeylerinin genel doku ortalamasında istatistiksel farklılık oluşturmamasına neden olabilir.

Bu bulgular, OA'da fibrozisin varlığını ve önemini tamamen dışlamamakla birlikte, fibrotik belirteçlerin dinamik ekspresyonunun hastalığın farklı evrelerinde farklı doku bölgelerinde meydana gelebileceğini ve lokalize immün faktörlerinden etkilenebileceğini göstermektedir. İlerleyen çalışmalarda, α -SMA düzeylerinin yalnızca Kellgren-Lawrence skorlamasıyla değil, histolojik derecelendirme, lokal doku spesifik ekspresyon analizleri ve sitokin profilleri ile birlikte değerlendirilmesi, daha net sonuçlar ortaya koyabilir.

Diz OA'sı tanısında radyolojik değerlendirme, klinik muayene ile birlikte temel tanısal yaklaşımlardan biridir. Özellikle AP ve lateral diz direkt grafileri hem ekonomik oluşları hem de kolay erişilebilir olmaları nedeniyle ortopedi kliniklerinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemlerindendir. Kendi polikliniğimizde de diz ağrısı şikâyetiyle başvuran hastalara fizik muayene sonrası öncelikle iki yönlü diz grafileri çekilmekte, bu görüntüler üzerinden OA varlığı ve evresi değerlendirilmektedir. Radyolojik evreleme için en yaygın kullanılan sistem Kellgren-Lawrence skorlama sistemi olup, bu yöntem eklem aralığında daralma, osteofit oluşumu, skleroz ve subkondral kist varlığı gibi parametreleri temel alır. Kellgren Lawrence skorlamasında evre 2 ve üzeri bulgular, ACR kriterlerine göre OA tanısı için yeterli kabul edilmektedir.

Ancak Kellgren Lawrence sisteminin önemli kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Bu sistem, diz eklemi yalnızca iki boyutlu düzlemde değerlendirmekte ve yumuşak doku komponentleri (menisküs, bağ yapıları, sinovyum vb.) hakkında doğrudan bilgi verememektedir. Özellikle erken evre OA'da görülen yumuşak doku değişiklikleri ve sinovyal inflamasyon gibi bulgular bu yöntemle saptanamaz. Bu nedenle, son yıllarda

MRG gibi daha detaylı görüntüleme tekniklerinin tanıya katkısı artmış olsa da direkt grafler hâlen klinik pratikte temel tarama yöntemi olarak yerini korumaktadır.

Çalışmamızda, Kellgren Lawrence skorlaması kullanılarak yapılan radyolojik sınıflamaya göre hastaların %5,1'inin evre 1, %25,4'ünün evre 2, %21,0'ünün evre 3 ve %48,6'sının evre 4 OA'ya sahip olduğu belirlenmiştir. Bu dağılım, çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunun büyük oranda orta ve ileri evre gonartroz hastalarından oluştuğunu göstermektedir. Aynı zamanda, hastaların önemli bir kısmına uygulanan artroskopik parsiyel menisektomi ve TDP işlemlerinin, Kellgren Lawrence evresi ilerledikçe artış gösterdiği de dikkat çekicidir. Bu durum, menisküs hasarının dejeneratif komponentlerinin evre ilerledikçe arttığını ve ileri OA evrelerinde artroskopik parsiyel menisektominin sıklıkla TDP ile sonuçlandığını göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, menisküs yırtıklarının özellikle Kellgren Lawrence evre 3 ve 4 hastalarda daha sık gözlemlendiği ve genellikle cerrahi müdahale gerektirdiği belirtilmiştir.

Bu veriler ışığında, çalışmamızda gözlemlenen Kellgren Lawrence skor dağılımı, OA evresine göre cerrahi müdahale türünün şekillendiğini ve gonartroz ilerledikçe minimal invaziv girişimlerden protez cerrahisine geçişin daha sık tercih edildiğini göstermektedir. Aynı zamanda bu bulgu, OA tanı ve tedavi algoritmalarında radyolojik evrelemenin cerrahi planlama açısından belirleyici bir unsur olduğunu desteklemektedir.

Bu beklenmedik bulgu, osteoartrit progresyonunun ileri evrelerinde menisküs dokusunun dejeneratif yapısının, hücre canlılığını azaltarak proinflamatuvar sitokin üretimini baskıladığı şeklinde yorumlanabilir. Literatürde de benzer şekilde, OA ilerledikçe kondrosit sayısının ve canlılığının azaldığı, doku bütünlüğünün kaybı ile birlikte lokal sitokin üretiminin düşebileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda, Kellgren Lawrence evre 3'te inflamatuvar sürecin en aktif döneminde olduğu, buna karşın evre 4'te inflamasyon yerine ileri düzeyde yapısal yıkımın ve fibrotik değişimlerin baskın hale geldiği düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca diğer proinflamatuvar sitokinler ile OA evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu da menisküs dokusundaki IL-1 β dışında kalan sitokinlerin, OA evresel ilerlemesiyle doğrudan ilişkili olmadığına ya da menisküs

dokusunun bu bağlamda tek başına belirleyici biyolojik bir kaynak oluşturmadığına işaret etmektedir. Bu bulgu, OA'nın kompleks multifaktöriyel doğası içinde menisküs kaynaklı inflamasyonun yalnızca sınırlı bir katkı sunduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızın temel hipotezlerinden biri, osteoartrit evresi ilerledikçe menisküs dokusundaki proinflamatuvar sitokin düzeylerinin anlamlı şekilde artacağı yönündeydi. Bu hipotezi test etmek üzere yapılan analizlerde, hastaların IL-1 β düzeylerinin, Kellgren Lawrence skorlamasına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p = 0.006$). Tukey HSD post-hoc analizi, özellikle evre 3 ile evre 4 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu ve evre 4 hastalarda IL-1 β düzeylerinin evre 3'e kıyasla daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Diğer evreler arasındaki farklar ise anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu, osteoartritin ilerlemesiyle birlikte inflamatuvar yanıtın artacağı varsayımını desteklemek yerine, ileri evre dejenerasyonlarda canlı hücre popülasyonunun azalmasına bağlı olarak IL-1 β düzeylerinde düşüş görülebileceğini düşündürmektedir. Nitekim literatürde de benzer şekilde, ileri evre OA'da hücresel aktivitenin azalması, kondrosit sayısının düşmesi ve rejeneratif kapasitenin kaybı nedeniyle bazı biyobelirteçlerin düzeylerinin düşebileceği belirtilmektedir.

Öte yandan, sitokinlerin hem akut hem de kronik inflamasyon süreçlerinde dokularda artış gösterdiği bilinen bir gerçektir. Bu doğrultuda, menisküs dokusundaki kronik inflamatuvar süreçlerin, başta MMP-2 ve MMP-9 olmak üzere çeşitli matriks MMP'ler üzerinden kıkırdak dejenerasyonunu hızlandırabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda, bu beklentinin aksine, KellgrenLawrence evrelerine göre MMP-2 ve MMP-9 histolojik skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bu durum, MMP'lerin menisküs dokusundaki ekspresyonunun yalnızca OA evresiyle değil; bireysel inflamatuvar yanıt, genetik farklılıklar ve doku mikrosimülasyonları gibi daha karmaşık biyolojik faktörlerle de ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca, menisküs dokusunun lokal mikroçevresindeki mekanik yüklenmeler, doku perfüzyonu, eklem sıvısı dinamiği gibi faktörlerin MMP üretimini etkileyebileceği literatürde vurgulanmaktadır.

Benzer şekilde, OA patogenezinde önemli bir yer tutan fibrotik yeniden şekillenme süreci ile ilişkili α -SMA ekspresyonu da incelenmiştir. Fibrokartilaj yapısının belirteci olan α -SMA, aynı zamanda sinovyal fibrozis ve subkondral

remodelasyon süreçlerinde de artış gösteren bir markerdir. Literatürde, OA ilerledikçe α -SMA düzeylerinin artacağı ve bunun diz eklemindeki fibrotik değişiklikleri yansıttığı belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda, α -SMA düzeyleri ile Kellgren Lawrence evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bu durum, α -SMA ekspresyonunun yalnızca OA evresiyle değil, aynı zamanda bireysel fibrotik yanıt, lokal mikroiskemik süreçler veya eşlik eden metabolik hastalıklar gibi ek faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızda kullanılan hasta örnekleminin sınırlı olması, özellikle erken evre OA hastalarının sayıca azlığı, istatistiksel anlamlılığı etkileyen bir unsur olabilir.

Sonuç olarak, IL-1 β dışında diğer proinflamatuvar belirteçlerin OA evreleriyle korelasyon göstermemesi, OA'nın multifaktöriyel ve heterojen bir hastalık olduğunu bir kez daha ortaya koymakta ve ilerleyen evrelerde inflamatuvar yanıtın sadece histolojik olarak değil, aynı zamanda fonksiyonel hücre popülasyonlarındaki azalmayla da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. α -SMA hem fibrokartilaj oluşumunun hem de sinovyal fibrozisin temel göstergesidir. OA'da kondral yüzeydeki fibrozis ve şekillenme α -SMA düzeyinin artmasına sebep olur. Hipotezimizde OA evresi ilerledikçe menisküs dokusundaki fibrozis ve α -SMA seviyesi arasında bir korelasyon olabileceği düşünüldü. Hastaların α -SMA değerinin Kellgren Lawrence Skoruna göre anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur ($p > .05$).

Menisküs dokusunda elastin oranı düşük olmakla birlikte, bu molekülün kolajen fibrilleriyle olan etkileşimi, menisküsün mekanik dayanıklılığı açısından kritik öneme sahiptir. Elastin, dokuya esneklik ve deformasyon karşısında geri dönüş kapasitesi kazandırarak, diz ekleminin yük taşıma ve şok absorpsiyon fonksiyonlarına katkı sağlar. Ancak yaşlanmayla birlikte elastik liflerin organizasyonu bozulmakta, fibrillerin yerleşim düzeni düzensizleşmekte ve bu da dokunun elastikiyetini kaybetmesine neden olmaktadır. Menisküsün elastikiyet kaybı, hem mekanik hem de biyokimyasal yıpranmayı kolaylaştırarak dejeneratif değişikliklerin oluşumunu hızlandırır. Nitekim menisküs dejenerasyonu ile osteoartrit (OA) gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda açıkça ortaya konmuştur.

Bu doğrultuda çalışmamızda, OA evresi ilerledikçe menisküs elastikiyetinin azaldığı hipoteziyle yola çıkılmış ve bu amaçla elastik liflerin histolojik gösterimi için Elastik Von Gieson boyası kullanılmıştır. Ancak, Elastik Von Gieson ile boyanmış

kesitlerin sayısının istatistiksel analiz için yetersiz olması nedeniyle Ki-kare analizi uygulanamamış, dolayısıyla Kellgren-Lawrence skoru ile elastikiyet kaybı arasındaki potansiyel ilişki değerlendirilememiştir. Bu durum, çalışmanın bu yönüyle sınırlı kalmasına neden olmuştur. Öte yandan, gözlemsel olarak Elastik Von Gieson pozitifliği "çok" olan hastaların büyük kısmının Kellgren Lawrence evre 4 grubunda yer aldığı görülmüş; bu da elastin yapısındaki düzensizlikten kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu sonuç, literatürde yaşlanma ile birlikte menisküs elastin yapısının bozulduğunu ortaya koyan çalışmaları desteklemektedir. Örneğin Godinho ve ark. tendon elastin yapısındaki yaşa bağlı düzensizlik ve azalmayı tanımlamış; benzer bir bozulma menisküs dokusunda da öngörülmüştür. Ancak elastin düzeyinin değişmediğini gösteren bazı kadavra temelli çalışmalar da mevcuttur. Bu çelişkili bulgular, menisküs elastikiyetinin sadece elastin miktarına değil, aynı zamanda liflerin mekansal organizasyonu, kolajen ile etkileşimi ve mikrotravmalara bağlı histolojik adaptasyonlara da bağlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız elastin boyamasına dayalı kesin bir istatistiksel sonuca ulaşamamış olsa da, elde edilen sınırlı veriler, OA evresi ilerledikçe menisküs elastikiyetinin azaldığı yönündeki hipotezi desteklememektedir. Bu durum, menisküs elastikiyetinin OA progresyonundaki rolünü daha geniş hasta örnekleminde ve kantitatif elastin analizleriyle değerlendiren ileri çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

Bu immünohistokimyasal çalışma kapsamında, diz OA' sını patogenezinde rol oynadığı düşünülen başlıca inflamatuvar mediatörlerin ve doku remodeling belirteçlerinin menisküs dokusu üzerindeki ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Araştırmaya artroskopi ve TDP sırasında eksize edilen menisküs örnekleri dahil edilmiştir. TNF- α , IL-1 β , MMP-2, MMP-9, SMA ve elastin gibi belirteçlerin menisküs dokularında gösterdikleri ekspresyon düzeyleri hem radyolojik sınıflama Kellgren Lawrence hem de artroskopik evrelendirme sistemleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda detaylı biçimde sunulmuştur:

1. Bu araştırmada kullanılan Kellgren Lawrence radyolojik evreleme sistemi ile artroskopik sınıflama sistemleri arasında yüksek düzeyde uyum gözlenmiştir. Her iki sistem de diz osteoartritin ilerleyici doğasını yansıtmada yeterli bulunmuş, değerlendirme metodlarının birbiriyle tutarlılığı literatürle de örtüşecek biçimde doğrulanmıştır.

2. Literatürde genel olarak osteoartritin ilerleyen evrelerinde IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun arttığı rapor edilmiş olsa da çalışmamızda bu görüşle çelişen dikkat çekici bir bulguya ulaşılmıştır: Kellgren Lawrence evre 4 hastalarda IL-1 β düzeyi, evre 3 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur. Bu durum, ileri evre OA'da doku yanıtının baskılanabileceğini veya lokal immün yanıtın kronikleşmeyle birlikte farklı bir fenotipe evrilebileceğini düşündürmektedir.

3. Bununla birlikte, IL-1 β düzeylerinin diğer evreler arasında anlamlı fark göstermemesi, bu sitokinin ekspresyonunun OA evrelemesiyle doğrudan lineer bir ilişki göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu da IL-1 β 'nin osteoartritteki rolünün daha kompleks ve evre bağımlı bir biçimde değerlendirilebileceğini göstermektedir.

4. TNF- α , MMP-2, MMP-9 ve SMA gibi diğer parametrelerin düzeyleri ile Kellgren Lawrence skoru arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, bu mediatörlerin doku yıkımı ve yeniden yapılanma süreçleriyle ilişkili olduğunu; ancak bu ilişkilerin radyolojik progresyonla doğrudan paralel seyretmeyebileceğini düşündürmektedir. Özellikle TNF- α gibi sitokinlerin OA'nin belirli evrelerinde daha aktif olabileceği, ancak bu aktivitenin radyolojik evreleme ile birebir örtüşmediği düşünülmektedir.

5. Elastin düzeyi için yeterli sayıda hasta örneği elde edilemediğinden, bu parametre için Kellgren Lawrence evrelemesiyle istatistiksel anlamda güçlü bir ilişki kurulamamıştır. Ancak Vongieson boyası ile yapılan yarı kantitatif değerlendirmelerde, elastik liflerin "çok" bulunduğu örneklerin, genellikle Kellgren Lawrence evre 4 hastalarda yer aldığı gözlenmiştir. Bu gözlem, OA'nin ileri evrelerinde menisküs yapısında elastik liflerin kompanseuar olarak artabileceğini veya fibrotik değişimlerin elastin birikimini artırabileceğini akla getirmektedir. Bu hipotezin doğrulanabilmesi için daha büyük örneklemli, kantitatif elastin analizlerinin yapılması gerekmektedir.

6. TNF- α ile IL-1 β düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu iki proinflatuar sitokin sinerjik olarak çalıştığı ve diz ekleminde inflamasyonun sürdürülmesinde karşılıklı etkileşim içinde oldukları düşünülmektedir. Bu korelasyon, osteoartrit patofizyolojisinde sitokin ağlarının dinamik doğasını yansıtmaktadır.

7. TNF- α ile SMA arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. SMA, özellikle miyofibroblast diferansiyasyonunu ve doku yeniden yapılanmasını gösteren bir belirteçtir. TNF- α 'nın SMA ekspresyonunu artırması, kronik inflamasyon ile fibrotik remodeling sürecinin birlikte ilerlediğini ve TNF- α 'nın yalnızca inflamasyonu tetiklemekle kalmayıp aynı zamanda doku sertleşmesine de katkıda bulunduğunu göstermektedir.

8. TNF- α ile MMP-9 düzeyleri arasındaki anlamlı pozitif korelasyon, bu sitokin matriks metalloproteinazları aktivasyon etkisini destekler niteliktedir. TNF- α 'nın artışı, MMP-9 üzerinden menisküs matriksinin yıkımına katkıda bulunarak OA progresyonunu hızlandırabilir.

9. MMP-2 ile MMP-9 arasında saptanan pozitif korelasyon, bu iki proteolitik enzimin aynı veya benzer biyokimyasal yollarla uyarıldığı ve birlikte aktive olduklarını düşündürmektedir. OA'nin ilerleyici doku yıkımı sürecinde MMP'lerin koordineli işlev gördüğü bu bulguyla desteklenmektedir.

10. MMP-2 ile SMA arasındaki pozitif ilişki, yıkım ve yeniden yapılanma sürecinin eş zamanlı olarak işlediğini, yani bir yandan matriksin parçalanırken diğer yandan doku remodelinginin aktif olduğunu düşündürmektedir. Bu da OA'nin sadece destrüktif değil, aynı zamanda yeniden şekillendirici (reorganizasyonel) yönünü vurgulamaktadır.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, diz osteoartriti yalnızca kıkırdak yıkımı ve subkondral kemik değişiklikleri ile sınırlı bir hastalık olmaktan çok, menisküs, sinovyum, bağ dokuları, vasküler yapılar ve kasları kapsayan sistemik bir yumuşak doku hastalığı niteliği taşımaktadır. Osteoartritin karmaşık ve multifaktöryel doğası hem hücresel hem de doku düzeyinde incelenmelidir. Özellikle immünohistokimyasal analizlerin, osteoartritin patogenezinde rol alan sitokinler, enzimler ve yapısal proteinlerin ekspresyon profillerini ortaya koyması açısından kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, osteoartrit patogenezinin anlaşılması ve hedefe yönelik biyolojik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından değerli bilgiler sunmaktadır. Bununla birlikte, daha geniş hasta popülasyonları ve farklı sitokin/enzim kombinasyonlarını kapsayan ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca doku örneklemelerinin yalnızca menisküs değil, sinovyum, kapsül ve subkondral kemik gibi diğer yapıları da içerecek şekilde genişletilmesi, osteoartritin sistemik doğasının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Hedbom E, Häuselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Vol. 59, CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 2002.
2. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. Vol. 11, Genes. MDPI AG; 2020. p. 1–35.
3. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. Vol. 29, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 79–85.
4. Primorac D, Molnar V, Matišić V, Hudetz D, Jeleč Ž, Rod E, et al. pharmaceuticals Comprehensive Review of Knee Osteoarthritis Pharmacological Treatment and the Latest Professional Societies' Guidelines. Pharmaceuticals. 2021;14:205.
5. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, et al. Cytokines and Chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
6. Idriss HT, Naismith JH. TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). Microsc Res Tech. 2000 Aug 1;50(3):184–95.
7. Westacott CI, Barakat AF, Wood L, Perry MJ, Neison P, Bisbinas I, et al. Tumor necrosis factor alpha can contribute to focal loss of cartilage in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2000;8(3):213–21.
8. Liu N, Fu D, Yang J, Liu P, Song X, Wang X, et al. Asiatic acid attenuates hypertrophic and fibrotic differentiation of articular chondrocytes via AMPK/PI3K/AKT signaling pathway. Arthritis Res Ther. 2020 May 12;22(1).
9. Ciregia F, Deroyer C, Cobraiville G, Plener Z, Malaise O, Gillet P, et al. Modulation of α V β 6 integrin in osteoarthritis-related synovitis and the interaction with VTN(381–397 a.a.) competing for TGF- β 1 activation. Exp Mol Med. 2021 Feb 1;53(2):210–22.
10. Jackson RW. A history of arthroscopy. Arthroscopy. 2010;26(1):91–103.
11. Jeong HJ, Lee SH, Ko CS. Meniscectomy. Vol. 24, Knee Surgery and Related Research. BioMed Central Ltd; 2012. p. 129–36.
12. Yaniv M, Blumberg N. The discoid meniscus. Vol. 1, Journal of Children's Orthopaedics. British Editorial Society of Bone and Joint Surgery; 2007. p. 89–96.
13. Clark CR, Ogden JA. Development of the menisci of the human knee joint. Morphological changes and their potential role in childhood meniscal injury. JBJS. 1983;65(4):538–47.
14. Kocher MS, Logan CA, Kramer DE. Discoid lateral meniscus in children: Diagnosis, management, and outcomes. Vol. 25, Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 736–43.

15. Mameri ES, Dasari SP, Fortier LM, Verdejo FG, Gursoy S, Yanke AB, et al. Review of Meniscus Anatomy and Biomechanics. Vol. 15, Current Reviews in Musculoskeletal Medicine . Springer; 2022. p. 323–35.
16. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: Structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. Vol. 32, Biomaterials. 2011. p. 7411–31.
17. Aspden RM, Yarker YE, Hukins DWL. Collagen orientations in the meniscus of the knee joint. Vol. 140, J. Anat. 1985.
18. Boyd KT, Myers PT. Meniscus preservation; rationale, repair techniques and results. Knee [Internet]. 2003 Mar;10(1):1–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968016002001473>
19. Thompson WO, Thaete FL, Fu FH, Dye SF. Tibial meniscal dynamics using three-dimensional reconstruction of magnetic resonance images. Am J Sports Med [Internet]. 1991 May 1;19(3):210–6. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/036354659101900302>
20. Baratz ME, Fu FH, Mengato R. Meniscal tears: The effect of meniscectomy and of repair on intraarticular contact areas and stress in the human knee. Am J Sports Med [Internet]. 1986 Jul 1;14(4):270–5. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/036354658601400405>
21. Levy IM, Torzilli PA, Warren RF. The effect of medial meniscectomy on anterior-posterior motion of the knee. J Bone Joint Surg Am [Internet]. 1982 Jul;64(6):883–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6896333>
22. Boyd KT, Myers PT. Meniscus preservation; rationale, repair techniques and results. Knee. 2003 Mar 1;10(1):1–11.
23. Ogura T, Suzuki M, Sakuma Y, Yamauchi K, Orita S, Miyagi M, et al. Differences in levels of inflammatory mediators in meniscal and synovial tissue of patients with meniscal lesions. J Exp Orthop. 2016 Dec 1;3(1):1–7.
24. Velot É, Guibert M, Koufany M, Bianchi A. Intra-articular injection of inorganic pyrophosphate improves IL-1 β -induced cartilage damage in rat model of knee osteoarthritis in vivo. Osteoarthritis Cartilage. 2025 Mar 1;7(1).
25. Wang X, Li F, Fan C, Wang C, Ruan H. Effects and relationship of ERK1 and ERK2 in interleukin-1 β -induced alterations in MMP3, MMP13, type II collagen and aggrecan expression in human chondrocytes. Int J Mol Med. 2011 Apr;27(4):583–9.
26. Milaras C, Lepetos P, Pampanos A, Kenanidis E, Macheras GA, Mavrogianni D, et al. The Association of MMP-2, MMP-9, and MMP-13 Gene Polymorphisms With Knee Osteoarthritis in the Greek Population. Cureus. 2024 Jul 25;
27. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Epidemiologie, ätiologie, diagnostik und therapie der gonarthrose. Vol. 107, Deutsches Arzteblatt. 2010. p. 152–62.
28. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging for osteoarthritis. Vol. 59, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 161–9.

29. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. Vol. 325, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2021. p. 568–78.
30. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
31. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis. Vol. 56, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
32. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Salaffi F. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review. Vol. 66, *Reumatismo*. 2014.
33. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and Clinical Presentation of Osteoarthritis. Vol. 39, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2013. p. 45–66.
34. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. Vol. 64, *Arthritis and Rheumatism*. 2012. p. 1697–707.
35. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Epidemiologie, ätiologie, diagnostik und therapie der gonarthrose. Vol. 107, *Deutsches Arzteblatt*. 2010. p. 152–62.
36. Merchant AC, Mercer RL, Jacobsen RH, COOL CR. Roentgenographic Analysis of Patellofemoral Congruence. *JBJS [Internet]*. 1974 [cited 2025 Aug 4];56(7). Available from: https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/1974/56070/roentgenographic_analysis_of_patellofemoral.7.aspx
37. Collins JE, Losina E, Marx RG, Guermazi A, Jarraya M, Jones MH, et al. Early Magnetic Resonance Imaging–Based Changes in Patients With Meniscal Tear and Osteoarthritis: Eighteen-Month Data From a Randomized Controlled Trial of Arthroscopic Partial Meniscectomy Versus Physical Therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May 1;72(5):630–40.
38. Fukuda T, Yonenaga T, Miyasaka T, Kimura T, Jinzaki M, Ojiri H. CT in osteoarthritis: its clinical role and recent advances. Vol. 52, *Skeletal Radiology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 2199–210.
39. Pesare E, Vicenti G, Kon E, Berruto M, Caporali R, Moretti B, et al. Italian Orthopaedic and Traumatology Society (SIOT) position statement on the non-surgical management of knee osteoarthritis. Vol. 24, *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023.
40. Steinhaus ME, Christ AB, Cross MB. Total Knee Arthroplasty for Knee Osteoarthritis: Support for a Foregone Conclusion? Vol. 13, *HSS Journal*. Springer New York LLC; 2017. p. 207–10.
41. Katz JN, Brownlee SA, Jones MH. The role of arthroscopy in the management of knee osteoarthritis. Vol. 28, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2014. p. 143–56.
42. Carr AJ, Price AJ, Glyn-Jones S, Rees JL. Advances in arthroscopy - Indications and therapeutic applications. Vol. 11, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 77–85.

43. Abram SGF, Judge A, Beard DJ, Wilson HA, Price AJ. Temporal trends and regional variation in the rate of arthroscopic knee surgery in England: Analysis of over 1.7 million procedures between 1997 and 2017. Has practice changed in response to new evidence? *Br J Sports Med*. 2019 Dec 1;53(24):1533–8.
44. Peres LR, Junior WMA, Coelho G, Lyra M. A new simulator model for knee arthroscopy procedures. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2017 Oct 1;25(10):3076–83.
45. Kim S, Bosque J, Meehan JP, Jamali A, Marder R. INCORPORATED Increase in Outpatient Knee Arthroscopy in the United States: A Comparison of National Surveys of Ambulatory Surgery. *BY THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY*. 2011.
46. Chase R, Usmani K, Shahi A, Graf K, Mashru R. Arthroscopic-Assisted Reduction of Tibial Plateau Fractures. Vol. 50, *Orthopedic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 305–14.
47. Bhattacharyya R, Davidson DJ, Sugand K, Akhbari P, Bartlett MJ, Bhattacharyya R, et al. Subspecialty procedures: Knee arthroscopy a simulation demonstrating the imperial knee arthroscopy cognitive task analysis (IKACTA) tool. *JBJS Essent Surg Tech*. 2018;8(4).
48. Koh JL, Logli AL. Retropatellar Accessory Portals for Improved Access to the Patella: Anatomic Description and Evaluation of Safety. *Orthop J Sports Med*. 2016 Nov 23;4(11).
49. Ward BD, Lubowitz JH. Basic Knee Arthroscopy Part 2: Surface Anatomy and Portal Placement. *Arthrosc Tech*. 2013;2(4):e501–2.
50. Slattery C, Kweon CY. Classifications in Brief: Outerbridge Classification of Chondral Lesions. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Oct 1;476(10):2101–4.
51. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2000 Sep 1;15(9):1348–56. Available from: <http://academic.oup.com/ndt/article/15/9/1348/1874135>
52. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008 Oct;39(10):1411–9.
53. Rein S, Kremer T, Houschyar KS, Siemers F, Philipps H. Structural topography of the interosseous membrane of the human forearm. *Annals of Anatomy*. 2020 Sep 1;231.
54. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* [Internet]. 2009 Nov;41(4):1149–60. Available from: <http://link.springer.com/10.3758/BRM.41.4.1149>
55. Cohen J. The Concepts of Power Analysis. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* [Internet]. 1977 Jan 1 [cited 2025 May 27];1–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780121790608500062>

56. Tabachnick BG., Fidell LS., Ullman JB. Using multivariate statistics. Pearson; 2019. 832 p.
57. Belluzzi E, Stocco E, Pozzuoli A, Granzotto M, Porzionato A, Vettor R, et al. Contribution of Infrapatellar Fat Pad and Synovial Membrane to Knee Osteoarthritis Pain. Vol. 2019, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2019.
58. Luvsannyam E, Jain MS, Leitaio AR, Maikawa N, Leitaio AE. Meniscus Tear: Pathology, Incidence, and Management. Cureus. 2022 May 19;
59. Morgan CD, Md ;, Wojtys EM, Casscells CD, Casscells SW. Arthroscopic meniscal repair evaluated by second-look arthroscopy*. 1989.
60. Jaibaji R, Khaleel F, Jaibaji M, Volpin A. Outcomes of Meniscal Repair in Patients Aged 40 and Above: A Systematic Review. Vol. 12, Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
61. Swahn H, Li K, Duffy T, Olmer M, D’Lima DD, Mondala TS, et al. Senescent cell population with ZEB1 transcription factor as its main regulator promotes osteoarthritis in cartilage and meniscus. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar 1;82(3):403–15.
62. Kwon H, Brown WE, Lee CA, Wang D, Paschos N, Hu JC, et al. Surgical and tissue engineering strategies for articular cartilage and meniscus repair. Vol. 15, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 550–70.
63. Chatain F, Adeleine P, Chambat P, Neyret P, Française D’arthroscopie S. A Comparative Study of Medial Versus Lateral Arthroscopic Partial Meniscectomy on Stable Knees: 10-Year Minimum Follow-up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2003;19(8):842–9.
64. Lee WQ, Gan JZW, Lie DTT. Save the meniscus – Clinical outcomes of meniscectomy versus meniscal repair. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2019 May 1;27(2).
65. Medical Advisory Secretariat. Arthroscopic lavage and debridement for osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2005;5(12):1–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074463>
66. Atasoy-Zeybek A, Showel KK, Nagelli C V., Westendorf JJ, Evans CH. The intersection of aging and estrogen in osteoarthritis. *npj Women’s Health* [Internet]. 2025 Feb 25;3(1):15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s44294-025-00063-1>
67. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec 1;29–30.
68. Joo SH, Song JW, Shin K, Kim MJ, Lee J, Song YW. Knee osteoarthritis with a high grade of Kellgren–Lawrence score is associated with a worse frailty status, KNHANES 2010–2013. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
69. Castell MV, Van Der Pas S, Otero A, Siviero P, Dennison E, Denkiner M, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: Results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Nov 17;16(1).

70. Zhang J, Li K, Qiu X. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and knee osteoarthritis: a two-sample Mendelian randomization. Vol. 15, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2024.
71. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. Vol. 44, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd; 2018. p. 38–50.
72. Brand JC. Editorial Commentary: Role of Synovial Biomarkers in Patient Outcomes after Knee Arthroscopy. Vol. 32, *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. W.B. Saunders; 2016. p. 486.
73. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Human Knee Menisci: Structure, Composition, and Function. *Sports Health*. 2012 Jul;4(4):340–51.
74. Nesbitt DQ, Pu X, Turner MW, Zavala AG, Bond L, Oxford JT, et al. Age-dependent changes in collagen crosslinks reduce the mechanical toughness of human meniscus. *Journal of Orthopaedic Research*. 2024 Aug 1;42(8):1870–9.
75. Godinho MSC, Thorpe CT, Greenwald SE, Screen HRC. Elastin is Localised to the Interfascicular Matrix of Energy Storing Tendons and Becomes Increasingly Disorganised With Ageing. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
76. Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, Malaise O, Neuville S, Plener Z, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA). Vol. 165, *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 49–65.
77. Rim YA, Ju JH. The role of fibrosis in osteoarthritis progression. Vol. 11, *Life*. MDPI AG; 2021. p. 1–13.