



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL OSTEOKONDRAL
DEFEKTLERDE İNTRAARTİKÜLER HYALÜRONİK
ASİD ve ESWT (EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE
THERAPY) UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BARIŞ ERBİL

DÜZCE-2012



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OSTEOKONDRAL
DEFEKTLERDE İNTRAARTİKÜLER HYALÜRONİK
ASİD ve ESWT (EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE
THERAPY) UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. BARIŞ ERBİL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. ZAFER ORHAN
(Tez Danışmanı)

DÜZCE-2012

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimdeki emeklerini ödeyemeyeceğim başta tez hocam ve Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Zafer ORHAN, diğer hocalarım Doç.Dr. İstemi YÜCEL ve Yrd.Doç.Dr. Mustafa USLU olmak üzere asistan arkadaşlarım ve bütün klinik çalışanlarına teşekkür ederim. Tezimde bana yardımcı olan patololog Yrd.Doç.Dr. Cem ÇOMUNOĞLU ve biyoistatistik öğretim üyesi Prof.Dr. Handan ANKARALI'ya teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu günlerime gelmemi sağlayan, yardım ve desteklerinden her zaman faydalandığım başta annem, babam ve kardeşlerime; iyi ve kötü günlerimizde sevinç ve hüznümüzü paylaştığımız, beni hiç yalnız bırakmayan eşim İmran'a; doğduğu günden itibaren ailemizin mutluluk kaynağı olan oğlum Rüzgar'a; ayrıca burada ismini sayamadığım mesleki hayatımda yanımda olan tecrübe ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve ihtiyaç duyduğumda maddi manevi desteklerini esirgemeyen tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Nisan 2012

Dr. Barış ERBİL

TÜRKÇE ÖZET

Giriş ve Amaç: Eklem kıkırdağının düşük tamir yeteneği nedeniyle osteokondral defektlerin tedavisi pratikte zor bir konudur ve iyileşme mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Ancak tedavi edilmezlerse lezyonların iyileşmesinde yetersizlik görülür. Hyalüronik asidin, in vitro çalışmalarda lökosit fonksiyonlarını azalttığı ve antiinflamatuvar etki gösterdiği, eklem içinde sürtünmeyi azalttığı ve ağrı kesici etkileri gösterilmiştir. Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT) çeşitli muskuloskeletal sorunların tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması çeşitli büyüme faktörlerinin sentezini artırarak neovaskülarizasyonun artırılması ile mezenşimal kök hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve diferansiasyonlarının artırılmasıdır. Bu çalışmada ratlarda deneysel oluşturulan osteokondral defektlerde intraartiküler HA ile ESWT uygulamasının etkinliklerinin karşılaştırılarak, osteokondral defekte ESWT'nin olumlu etkisini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada her grupta 10 olmak üzere toplam 30 Wistar albino rat kullanılmıştır. Ratların sağ dizlerinde patellofemoral eklem femoral yüzüne anestezi altında 1,5 mm çapında ve 2 mm derinliğinde silindirik tam kat osteokondral defekt dril ile oluşturulmuştur. 1. grupta (kontrol) ratlara herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 2. grupta (HA grubu) ratların dizlerine bir hafta arayla 3 kez intraartiküler 50 µg HA uygulanmıştır. 3. grupta (ESWT grubu) ratların dizine bir hafta arayla 3 kez ESWT (0,16 mJ/mm² enerji yoğunluğunda 1000 puls) uygulanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonra ratlar sakrifiye edilerek elde edilen preparatlar histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: HA ve ESWT uygulanan tedavi gruplarının histopatolojik sonuçları tedavi edilmeyen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. HA ve ESWT gruplarının histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında iki grubun etkinlikleri arasında anlamlı farklılık yoktur.

Sonuç: ESWT, osteokondral defektlerin tedavisinde kullanılabilecek noninvaziv, yan etki ve komplikasyonu az, maliyeti düşük, tekrarlanabilir, cerrahi yöntemlere alternatif bir metod olabilir.

Anahtar Kelimeler: ESWT, osteokondral defekt, hyalüronik asit, şok dalgası, rat.

ABSTRACT

Background and Aim: Treatment of osteochondral defects is a difficult issue in practice because of a low ability to repair of articular cartilage and healing mechanisms are not well known. However, if they are not treated, it seen that the healing of the lesions is inadequate. In vitro studies, it's shown that hyaluronic acid has anti-inflammatory effect, inhibits leucocyte function, makes anesthesia and decreases friction in the joint. Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) is used for the treatment of various musculoskeletal problems. Mechanism of ESWT enhance neovascularization by increasing the synthesis of various growth factors and increasing migration, proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells. In this study, intended to reveal positive effect of ESWT on osteochondral defect by comparison HA injection and ESWT application in the experimental osteochondral defects in rats.

Materials and Methods: Ten for each group and totally 30 Wistar albino rats were used in this study. 1.5 mm diameter and 2 mm deep cylindrical full-thickness osteochondral defect was created with drill on the femoral side of the patellofemoral joint of the right knee of rats under anesthesia. The first group (control) rats were not applied to any treatment. 50 µg HA intraarticular applied in knee of rats in 2nd group (HA group) 3 times a week apart. ESWT (0.16 mJ/mm² 1000 pulse energy density) was applied on knee of rats in 3th group (ESWT group) 3 times a week apart. The rats are sacrificed after 4 weeks of treatment and specimens obtained from rats are evaluated histopathologically.

Results: Histopathological results of ESWT and HA treatment groups compared to the untreated control group, there is statistically significant differences. HA and the ESWT group compared with histopathologic results do not differ significantly between the two group efficiency.

Conclusion: ESWT, which is noninvasive, cost-effective, reproducible, and has less side effects, may be used in the treatment of osteochondral defects as an alternative method for surgery.

Key Words: ESWT, osteochondral defect, hyaluronic acid, shock wave, rats.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET).....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Eklem Kıkırdığı.....	4
2.1.1. Kıkırdak tipleri	4
2.1.2. Eklem kıkırdığının görevleri.....	5
2.1.3. Eklem kıkırdığının yapısı	6
2.1.4. Eklem kıkırdığının bölgeleri.....	12
2.1.5. Kıkırdak matriksi	14
2.1.6. Kıkırdak matriksin fonksiyonları.....	15
2.1.7. Kıkırdak metabolizması.....	16
2.1.8. Eklem kıkırdığının biyomekaniği.....	18
2.1.9. Eklem kıkırdığının yaşlanması.....	20
2.2. Kıkırdak Yaralanması.....	22
2.2.1. Kıkırdak yaralanması tipleri.....	22
2.2.2. Osteokondritis dissekans.....	24
2.2.3. Kıkırdak defektlerinin sınıflandırılması.....	26
2.2.4. Kıkırdak yaralanmasının iyileşmesi.....	27
2.2.5. Kıkırdak iyileşmesini etkileyen faktörler.....	32
2.2.6. Kıkırdak yaralanmalarında kullanılan tanı yöntemleri.....	35
2.2.7. Kıkırdak defektlerinde uygulanan tedavi yöntemleri.....	41
2.2.8. Kıkırdak defektinin komplikasyonları.....	56
2.3. Hyalüronik Asid (HA).....	56
2.3.1. Hyalüronik asidin yapısı.....	57
2.3.2. HA biyosentezi	59
2.3.3. HA'ın biyolojik rolü.....	59
2.3.4. İntraartiküler HA enjeksiyonunun etkileri	61
2.3.5. Hangi hastalara intraartiküler HA önerilmeli?.....	64
2.3.6. HA uygulamasının yan etkileri ve kontrendikasyonları.....	64
2.4. Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi (ESWT).....	65
2.4.1. ESWT'nin tanımı.....	65
2.4.2. Şok dalgası nedir?.....	65
2.4.3. ESWT'nin tarihçesi.....	70
2.4.4. Şok dalgası üretim teknikleri.....	72
2.4.5. ESWT'nin parametreleri.....	76
2.4.6. ESWT'nin etki mekanizması.....	77
2.4.7. ESWT'nin kullanım alanları.....	83
2.4.8. ESWT'nin yan etki ve komplikasyonları.....	84
2.4.9. ESWT'nin kontrendikasyonları	86
2.4.10. ESWT'nin avantajları.....	87

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	88
3.1. Çalışma Grupları.....	88
3.2. Hayvanların Hazırlanması	88
3.3. Cerrahi Teknik.....	89
3.4. İntraartiküler HA Enjeksiyonu.....	90
3.5. ESWT Uygulaması.....	91
3.6. Değerlendirme.....	92
3.6.1. Histolojik değerlendirme.....	93
3.6.2. İstatistik.....	93
4. BULGULAR.....	95
5. TARTIŞMA.....	103
6. SONUÇ.....	113
7. KAYNAKLAR.....	114
8. EKLER.....	123
Ek-1. Özgeçmiş.....	124
Ek-2. Etik Kurul Onay Örneği.....	125

SİMGE ve KISALTMALAR

ACL: Ön çapraz bağ
BMD: Kemik mineral dansitesi
BMP: Bone morfojenik protein
CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid
EGF: Epidermal growth faktör
eNOS: Nitrik oksit sentetaz
EFD: Enerji değişim dansitesi (Enerji yoğunluğu)
ESW: Ekstrakorporeal şok dalgası
ESWL: Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi
ESWT: Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi
FGF: Fibroblast growth faktör
GAG: Glukozaminoglikan
HA: Hyalüronik asid
ICRS: İnternational Cartilage Repair Society
IL: İnterlökin
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
ILGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
NO: Nitrik oksit
OA: Osteoartrit
OCD: Osteokondritis dissekans
PCNA: Periselüler nükleer antijen
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF- β : Transforming growth faktör-beta
TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Artiküler kıkırdak defektlerinin tedavisi Ortopedi ve Travmatoloji pratiğinin en zorlu problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kıkırdak yaralanmaları ve kıkırdak yaralanmasının başlattığı dejeneratif süreçle ilgili hastalıklar toplumda ciddi iş gücü kaybı oluşturmakta ve büyük bir ekonomik yük getirmektedir. Eklem kıkırdağı kompleks biyomekanik özellikleri ve sağlam dayanıklılığı ile son derece organize bir dokudur. Ancak iyileşmek için zayıf bir intrensik kapasiteye sahiptir ve travma veya dejenerasyon ile hasarı fonksiyonel bozukluk ve morbiditeye neden olabilir (1).

Sadece eklem kıkırdağının zarar gördüğü yaralanmalar kondral hasar, kıkırdak ve subkondral kemiğin ikisini birden içeren yaralanmalar, osteokondral defekt olarak isimlendirilmektedir. Osteokondral defektler çoğunlukla travma, osteokondritis veya osteonekroz sonucu meydana gelirler (2).

Eklem kıkırdağının yapısı damardan yoksun olduğundan rehabilitasyon şansı sınırlıdır (3,4). Eklem kıkırdağının düşük tamir yeteneği nedeniyle osteokondral defektlerin tedavisi pratikte zor bir konudur ve iyileşme mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Ancak tedavi edilmezlerse lezyonların iyileşmesinde yetersizlik görülür. Tedavi edilmemiş lezyonlar eklem ağrısı, disfonksiyon ve dejeneratif artrit yol açabilir (1,2,5).

Subkondral kemiği içermeyen eklem kıkırdağı yaralanmaları eklem kıkırdak dejenerasyonu şeklinde ilerler. Kıkırdak defektinin etrafında sınırlı mitotik aktivite olmasına rağmen bu faaliyet kıkırdağı kurtarma için yeterli değildir. Ancak bu kıkırdak defekti vasküler erişimi olan bir subkondral kemiğe ulaşırsa iyileşme gelişebilir. Küçük defektler subkondral alandan gelen fibrokartilaj doku ile iyileşebilir fakat büyük defektlerin iyileşmesi nispeten zordur (4). Rejenerasyonu uyararak doğal iyileşmeyi artıran bazı yöntemler bulunmuştur fakat tamir sıklıkla inkomplettir ve dayanıklılıktan yoksundur (6).

Yaralanmış veya dejenere olmuş sinovyal eklemden normal fonksiyonun korunması için temel ön şart hiyalin kırıkdağın restorasyonudur (5). Fakat bunu uygulamak klinik olarak zor ve maliyeti yüksektir. Osteokondral defektlerin tedavisi ile ilgili klinik ve deneysel birçok çalışma yapılmıştır. Ancak osteokondral defektlerin en iyi tedavisi henüz tanımlanmış değildir.

Kırıkdağ rehabilitasyonunun üç temel amacı vardır; ilki ağrıyı ortadan kaldırmaktır, ikincisi fonksiyonu geri getirmek, üçüncü amacı ise osteoartriti önlemek veya geciktirmektir. Konservatif tedavi yöntemleri eklemi aşan kasların güçlendirilmesi, eklem hareket açıklığını artırıcı egzersizler, yük vermeme, kilo verme, bandajlama, ortez kullanma ve antiinflatuar ilaçlardır. Eklem kırıkdağ defektinin rehabilitasyonu için çok sayıda cerrahi metod uygulanmaktadır. Bu metodlar; drilleme, mikrokırık, lavaj ve debritleme gibi eklem kırıkdağının intrensik kapasitesini artırıcı cerrahi girişimlerdir (4). Periosteal artroplasti, perikondral artroplasti, otolog osteokondral transplantasyon, otolog kondrosit transplantasyonu, otogenetik kansellöz greftler ve tendon greftleri yeni bir kırıkdağ yüzey oluşturmaya amaçlayan yöntemlerdir (4).

Hyaluronik asid (HA) basit bir glukozaminoglikandır ve özellikle kırıkdağda bulunur. Çeşitli fonksiyonlara sahiptir, doku gelişimi sırasında mediatör olarak ve kırıkdağ yapısında iskele olarak rol oynar (5). İntraartiküler hyalüronik asid enjeksiyonlarının osteoartrit vakalarında iyi tolere edildiği ve fonksiyonel geri dönüş ve ağrıda etkili bir rahatlama sağladığı kontrollü klinik çalışmalarda bildirilmiştir (4). Hyalüronik asid pek çok çalışmada kullanılmış ve kırıkdağ matriks ve kondrositler üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (7-9). Diz osteoartritinde H.A.'in ağrı ve fonksiyonel düzelme açısından kanıta dayalı tıp metodolojisine göre kanıt düzeyi 1b'dir (10). Osteokondral defekt tedavisinde H.A.'in olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (6,11).

Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (Extracorporeal Shock Wave Therapy, ESWT) muskuloskeletal sorunların tedavisinde kullanılmaktadır. Şok dalgası longitudinal akustik bir dalgadır ve kavitasyon efekti uygular. Kavitasyon efekti

hücre membranlarında kayma stresi benzeri lokalize impulsler uyarır ve hücreler içinde kabarcığın 1 mikrometre büyüklüğünde kollapsı oluşur (12). Tedavinin mantığı; doku iyileşmesinin stimülasyonu, kalsifikasyonun azalması, ağrı reseptörlerinin inhibisyonu ya da ağrısızlık için denervasyonudur. ESWT, mezenşimal kök hücrelerin göçünü, farklılaşmalarını ve çoğalmalarını uyarır (12). Şok dalgalarının rat dizlerinde osteoartriti geriletmediği gösterilmiştir (13,14). ESWT tedavisinin büyük bir avantajı hiçbir yan etki ya da komplikasyon olmadan noninvaziv ve güvenli olmasıdır ve eğer gerekliyse hastamıza defalarca tekrarlayabiliriz (12).

Eklem kıkırdak yüzeylerindeki defektlerin tedavisi ucuz ve güvenli olmalı ayrıca, tedavi uzun dönemde osteoartriti önlemelidir. Biz bu çalışmada daha önce osteokondral defekt tedavisinde etkinliği kanıtlanmış intraartiküler HA uygulaması ile noninvaziv, konservatif bir tedavi yöntemi olan ESWT'nin etkinliğini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağı, sinovyal eklemleri oluşturan kemiklerin eklem bakan yüzeylerini kaplayan ve eklem temeli yük taşıyan yapısını oluşturan oldukça özelleşmiş bir bağ dokusudur (15,16). Yaklaşık 1-6 mm kalınlığında hyalin kıkırdaktan oluşur (16,17). Eklem kıkırdağının kan dolaşımı, lenfatik drenaj ve sinir sistemi ile herhangi bir bağlantısı yoktur (2,16,18). Kondrositler kıkırdak matriks aracılığıyla besin maddeleri ve oksijeni difüzyon yoluyla sinovial sıvıdan alırlar (19,20). Kıkırdağın yapısını genel olarak kıkırdak hücreleri (kondrositler) ve bu hücrelerin etrafını çeviren matriks dokusu oluşturur. Normal erişkin eklem kıkırdağı beyaz, düz, parlak ve saydamdır (2).

2.1.1. Kıkırdak tipleri

Matriks kompozisyonu açısından, vücuttaki dağılımları yönünden, mekanik özellik, makro ve mikro görünimleri açısından yetişkin insan kıkırdağının 3 farklı tipi bulunur (21).

1-Hyalin kıkırdak: Tip II kollajenin ağırlıklı olduğu en yaygın kıkırdaktır.

2-Elastik kıkırdak: Tip II kollajen bulunur ve matrikste elastik lifler ağırlıklıdır.

3-Fibröz kıkırdak: Kalın Tip I kollajen içerir. Serttir ve çekme güçlerine karşı dirençlidir.

Hyalin kıkırdak

Perikondrium kıkırdağı çevreleyen sert ve dayanıklı bir bağ dokusudur. Vücutta eklemlerde bulunan kıkırdaktır. Fibriller bir dış tabaka ile matriksi sentezleme kapasitesine sahip hücresel bir iç tabakadan oluşur. Hyalin kıkırdakta matriks tip II kollajen, proteoglikan, glikoprotein ve ekstraselüler sıvı içerir.

Matriksin kuru ağırlığının % 40'ı kollajendir. Işık mikroskobu ile kollajen seçilemez ve matriks amorf, homojen gözlenir.

Hyalin kıkırdak temel olarak tip II kollajen içerir. Fakat tip VI, IX, X, XI ve diğer kollajenler de az miktarda bulunur. Tip II kollajen büyük bantlar oluşturmaz ancak liflerin kalınlığı lakünalardan uzaklaştıkça artar. Hyalin kıkırdak eklemlere sürtünmesiz hareket sağlar ve yük taşıma kapasitesi vardır. Hyalin kıkırdak vücutta eklemler dışında nazal, laringeal, bronşiyoller ve kostal kıkırdaklarda bulunmaktadır (21).

Elastik kıkırdak

Hyalin kıkırdağa benzer fakat matriks ve pekondriyumu elastik lif içerir. Matrikste de bol miktarda inceden kalına kadar değişen ve tip II kollajen lifler arasında dallanan elastik lifler bulunur. Bu lifler elastik kıkırdağın matriksine elastik olma özelliğini kazandırır. Matriks hyalin kıkırdak kadar bol değildir ve kalsifikasyon göstermez. Hyalin kıkırdaktan daha yumuşaktır. Vücutta dış kulak aurikulası, epiglotisin bir kısmı ve bronş kıkırdağının bir kısmında bulunur (21).

Fibröz kıkırdak

Perikondrium içermez, matriks tip I kollajene sahiptir. Hyalin kıkırdak ile bağ dokusu arasında bir yapıya sahiptir. Dermatan sülfat ve kondroidin sülfatça zengin az bir matrikse sahiptir. Burada kondrositler fibroblastlardan köken alırlar. Sert ve sağlam bir yapısı vardır. Vücutta intervertebral diskler, menisküsler, labrum ve simfizis pubiste bulunur (21).

2.1.2. Eklem kıkırdağının görevleri

Eklem kıkırdağı, eklemlerin hareketi esnasında kompresyon ve makaslayıcı kuvvetlerin bileşiminden oluşan yoğun ve tekrarlayan yüklenmelere maruz kalan bir dokudur. Fizyolojik sınırlarda statik yüklenmeler yanında merdiven çıkmak gibi aktivitelerde, kıkırdağa binen yüklerin düzeyleri oldukça

yüksektir. Eklem kıkırdağı iskelet üzerine gelen sarsıntıları ve darbeleri emerek kemikleri erozyonlardan korurlar ve eklem kayma hareketini sağlar (2,16), altındaki kemiklere uygulanan basıncı dağıtır, böylece subkondral kemik üzerine gelen stres en aza indirilmiş olur (4). Sinovyal sıvı ile birlikte eklemlerin en az sürtünme ile ağrısız hareketi sağlanır (4). Eklem fonksiyonu ve sağlığı artiküler kıkırdağın canlılığına bağlıdır (16,22). Kıkırdağın yaralanması önemli bir kas iskelet sistemi morbiditesidir (16).

Eklem kıkırdağının mekanik yüklenme ile ilişkili 3 temel işlevi vardır (15):

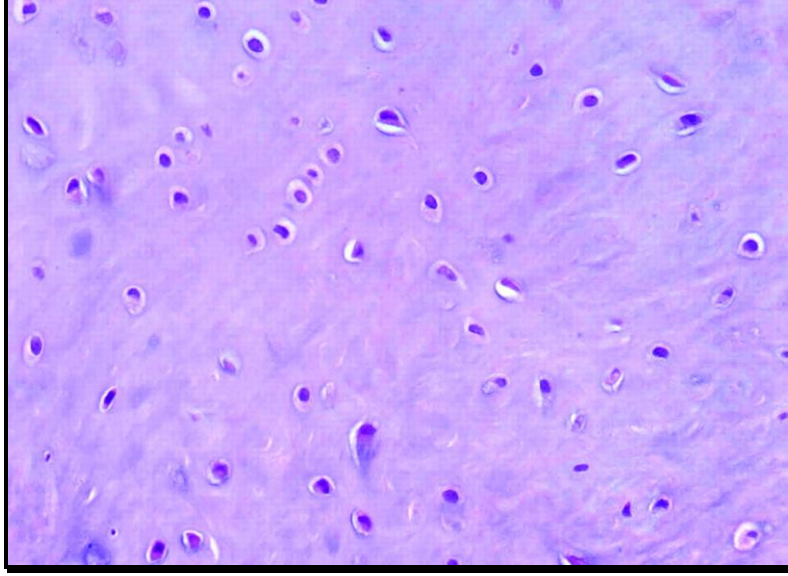
- a) Şekil değişimi yolu ile dokunun yüklem temas alanını genişleterek zorlanmayı azaltmak,
- b) İnterstisiyel su kapsamı ile hidrostatik basıncı artırarak, matriksi ve kondrositleri korumak,
- c) Sürtünmeyi azaltarak hareketi kolaylaştırmak.

2.1.3. Eklem kıkırdağının yapısı

Eklem kıkırdağı; kondrosit denilen seyrek dağılmış özel hücreler ve yoğun ekstraselüler matriksten oluşur (16). Eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %65-80'ini su oluşturur. Kalan kuru ağırlığı büyük oranda kollajenler ve proteoglikanlar oluştururken, lipidler, fosfolipidler, kollajen olmayan proteinler ve glikoproteinler az miktarda ekstraselüler matrikste bulunur. Tüm bu moleküllerin birlikte bulunması eklem kıkırdağının fonksiyonu için kritik bir özelliği ortaya çıkarır; su tutma (16).

Kıkırdağın işlevlerini yerine getirmesi özel yapısı ile mümkün olmaktadır. Kıkırdağın katı ve sıvı bileşenlerden oluşan yapısı içinde yük, hem katı bileşenlerde oluşan gerilim hem de sıvı bileşende artan basınçla karşılanmaktadır (15). Matür kartilaj dokudan farklı olarak immatür eklem kıkırdağı kök hücre

popülasyonuna sahiptir (19). Şekil 1’de eklem kıkırdağının histolojik yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1. Eklem kıkırdağının (hiyalin kıkırdak) histolojik yapısı (23).

Su

Eklem kıkırdağının %65-80’ini su oluşturur (20). Su oranı süperfisyal tabakada %80 iken alt tabakalarda %65’e kadar düşer. Su kıkırdağa besin, lubrikasyon ortamı ve düşük sürtünme yüzeylerinin oluşmasını sağlar. Su içinde sodyum, klor, kalsiyum, potasyum gibi iyonlar çözünür. Suyun %30’u interfibriler alanda bulunarak jel kıvamı oluşturur ve kompresif güçlerin absorpsiyonunda ve geçirgenliğin azalmasında önemlidir (16). Artiküler kıkırdağın dayanıklılık mekanizması su akışına direnç ve su basıncının birlikte etkisidir. Osteoartritte kıkırdak matrisin bozulması ve permeabilitenin artması nedeniyle su içeriği %90’ın üzerine çıkar (20). Bu da elastisite modülüsünü azaltarak eklem kıkırdağının yük taşıma kapasitesini düşürür.

Kollajen

Kollajenler tüm bağ dokuların temel formunu verir ve gerilme kuvveti özelliklerini belirler. En az 29 polipeptid zincirlerinden oluşan 16 farklı kollajen tipi vardır (21). Kollajen ailesinin tüm üyeleri 3 polipeptid zinciri ile (α -helix)

üçlü bir sarmal şeklindedir. Polipeptid zinciri bol miktarda glisin, prolin ve hidroksiprolin aminoasitlerini içerir ve molekül uzunluğu boyunca stabilizasyonu hidrojen bağları sağlar. Polipeptid zincirlerinin 3'lü helix yapısı kıkırdığın tensil ve makaslayıcı kuvvetlere karşı dayanıklılığında önemlidir (16).

Kıkırdak ekstraselüler matriksinde en bol bulunan yapısal makromolekül olan kollojen artiküler kıkırdığın kuru ağırlığının %60'ını oluşturur (16). Tip II kollajen makrofibriler çatının ana bileşeni olup %90-95'ini oluşturur ve artiküler kıkırdağa tensil güç sağlar (20). Kollajen tiplerinden tip I, IV, V, VI, IX, X, XI az oranda matrikste bulunur ve tip II kollajen ağı oluşumu ve stabilizasyonunda görev alırlar (16). Tip VI, kondrositlerin matrikse tutunmalarını sağlar. Tip X kollajen sadece kalsifiye tabakada bulunur ve mineralizasyonu sağlar. Tablo 1'de değişik kollajen tiplerinin eklem kıkırdığında bulunduğu yerler ve fonksiyonları belirtilmiştir. Kollojenler oluşturdukları fibriler ağ ile kıkırdığın gerilme dayanıklılığını ve şeklini sağlarlar. Proteoglikan agregatlar ve kollojen olmayan proteinler kollojenlere bağlanarak, fibriler ağın mekanik kilitlenmesini sağlarlar (21).

Tablo1. Eklem kıkırdığındaki kollajen tipleri ve fonksiyonları (20).

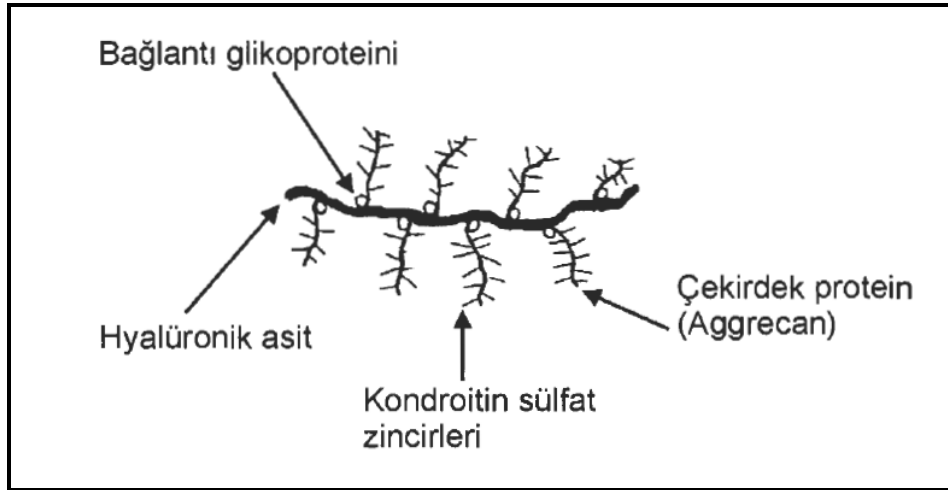
Kollajen Tipi	Morfolojik Lokalizasyonu	Fonksiyonu
II	Ana makrofiber komponenti	Tensil güç
VI	Periselüler matriks	Kondrositlere matriks ekler
IX	Makrofibril yüzeyine çapraz bağlı	Çekme özellikleri ve interfibriler bağlantılar
X	Kalsifiye kıkırdak tabakasındaki hipertrofik hücrelerle yakından ilişkili	Kıkırdak mineralizasyonunda yapısal destek ve yardım
XI	Makrofibril üzerinde ya da içinde	Çekirdek fibril oluşumu

Proteoglikanlar:

Proteoglikanlar ağır glikozile protein monomerleridir. Kıkırdığın, intervertebral diskin, sıkı fibröz dokunun kemik ve kas matrikslerinin fibriler olmayan büyük bir kısmını şekillendiren makromoleküllerdir. Proteoglikanlar en

fazla hiyalin kıkırdak ve nüklous pulposusta bulunur (21). Ekstraselüler matrikste bulunan ikinci büyük makromolekül grubudur. Eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %20'sini oluştururlar ve eklem kıkırdağının kompresif dayanıklılığını sağlarlar. Proteoglikanlar kıkırdaktaki sıvı akımına karşı direnç gösterirler (16,17). Bu nedenle hidrolik permeabilite yani kıkırdağın esnekliği dokunun su ve proteoglikan içeriğine bağlıdır.

Proteoglikanlar bir protein çekirdeğe, bir veya daha fazla glükozaminoglikanın kovalent bağlanmasıyla oluşur (16,21). Bu zincirler 100'den fazla monosakkaritten oluşabilir ve bunlar birbirini itici yüklerinden dolayı protein çekirdekten dışarı doğru uzanırlar. Eklem kıkırdağında 2 major proteoglikan sınıfı vardır; büyük agregan proteoglikan monomerleri (agregan) ve dekorin, biglikan ve fibromodulini içeren küçük proteoglikanlar (20,21). Bunlar kondrositlerde üretilir ve matrikse salınırlar. Matrikste en bol bulunan ve boyut ve büyüklüğünde en fazla olan proteoglikan agregandır ve 100'den fazla kondroitin sülfat ve keratin sülfat zincirlerine sahiptir (16,21).

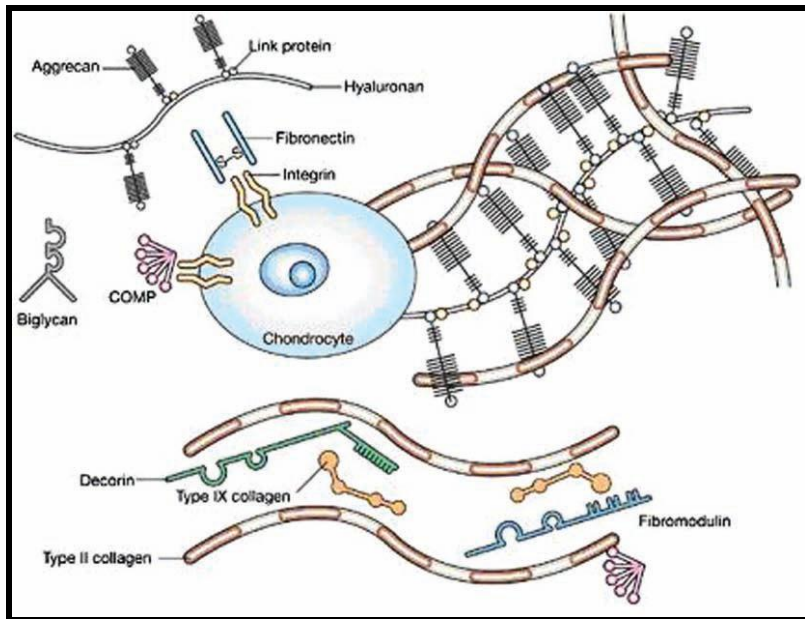


Şekil 2. Proteoglikan yapısı (7).

Proteoglikanların subünitelerine glikozaminoglikan (GAG) denir. Bağ dokunun glikozaminoglikanları hyalüronik asid, kondroidin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır (21). Hiyalin kıkırdakta bulunan disakkarit molekülleri ise kondroidin sülfat ve keratan sülfat olmak üzere 2 tiptir. GAG'lar proteoglikanları

oluşturmak için bir şeker ile protein çekirdeğe bağlanırlar. Oluşan bu zincir de bir link protein yardımıyla Hyalüronik Asid (HA) zincirine bağlanır (Şekil 2). Kondroidin sülfatın 2 tipi (tip 4 ve tip 6) vardır. Tip 6 kondroidin sülfatın miktarı yaşam boyu sabit kalırken, tip 4 kondroidin sülfat yaşla birlikte azalır (20). Proteoglikanların azalması deneysel artritlerde bir erken özellik olarak tespit edilmiştir. Proteoglikanlar eklem kıkırdağında sıvı elektrolit dengesini korurlar. Negatif yüklü sülfat ve karboksilat grupları nedeniyle bu makromoleküller pozitif yüklü molekülleri çeker, negatif yüklü molekülleri ise iter. Bu da matriks içindeki pozitif iyonları (Na v.s) artırarak artiküler kıkırdağın ozmolaritesini artırır (20). Bu artmış ozmolarite kıkırdağın kompresif güçlere dayanıklılığını sağlar (16,21).

Diğer proteoglikanlar da agrekan gibi matrikste interfibriler alanı doldurup, kollajen ile etkileşir ve ozmolariteyi artırarak stabilitede rol oynarlar. Dekorin bir dermatan sülfat zincirine, biglikan iki dermatan sülfat zincirine, fibromodulin birkaç keratan sülfat zincirine sahiptir (16). Dekorin ve fibromodulin matrikste tip II kollajen fibriller ile etkileşime girer ve fibrillogeniz ve interfibril etkileşimlerinde rol oynayabilir. Biglikan özellikle kollajen VI ile etkileşime girer ve kondrosit çevrede bulunur. Kıkırdağın ekstraselüler matriks elemanları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Kıkırdağın ekstraselüler matriks elemanları (16).

Kollajen olmayan proteinler ve glikoproteinler

Eklem kıkırdağında çok çeşitli miktarda kollajen olmayan proteinler ve glikoproteinler bulunmaktadır. Bunların eklem kıkırdağı yapısı ve işlevindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir (16). Matriksin makromoleküler yapılarının organizasyon ve devamlılığında hücrelerle ve diğer matriks molekülleriyle arasındaki ilişkiyi düzenlemede rol aldıkları düşünülmektedir (21). Bunlar monosakkarid ve oligosakkaritlerin tutunduğu proteinlerden oluşmaktadır. Fibronektin ve kondrosit yüzey proteini olan C II'nin ekstraselüler matriksin yapısında ve organizasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Kıkırdakta bulunan ekstraselüler matriks proteinleri fibronektin ve tenaskin diğer birçok dokuda da bulunmaktadır. Bu moleküllerin matriks organizasyonunda fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.

Kondrositler:

Eklem kıkırdağının mezenşimal kök hücrelerden köken alan hücresel elemanıdır. Kondrositler eklem kıkırdak hacminin sadece %1-5'ini oluşturur (20). Kıkırdak matriks içinde laküna denilen kovuklarda yerleşirler. Kondrositler tek ve yuvarlak nükleusları mevcut olup bir veya daha çok nükleolusu olabilir. İyi gelişmiş golgi cisimcikleri yanında diğer stoplazmik organellere sahiptirler.

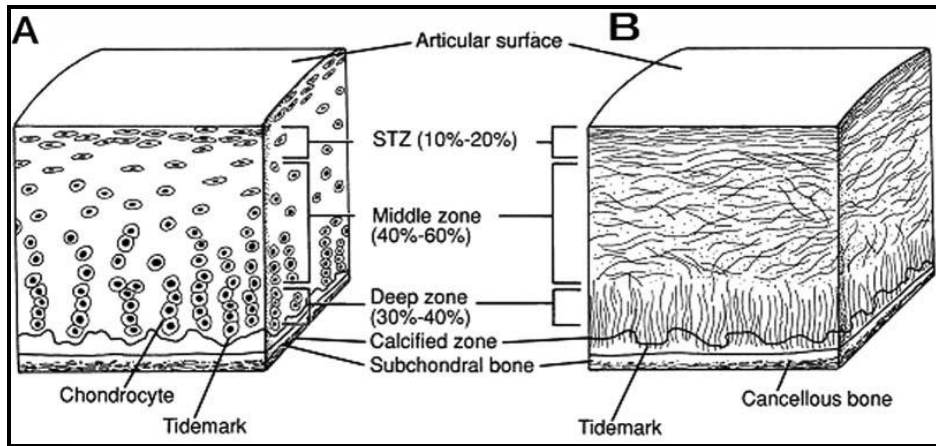
Son derece özelleşmiş metabolik olarak aktif olan bu hücreler tüm matriks komponentlerini sentezler ve matriks metabolizmasını düzenlerler (Matriksi bozan enzimleri üretir). Bulundukları kıkırdak bölgesine göre sayı, şekil ve büyüklüğü değişir. Sferoidal şekilli bu hücreler tip II kollajen, büyük proteoglikan agregatlar ve nonkollajenöz proteinleri üretirler. Her bir kondrosit kendi mikroçevresini oluşturur ve yakın çevresindeki ekstraselüler matriksin turnoverinden sorumludur. Bu mikroçevre kondrositi kendi matriksine kısıtır ve kıkırdağa komşu dokulara migrasyonunu önler.

Osteositler gibi hücre-hücre kontakt ilişkileri yoktur (20) ya da çok nadirdir (16). Kondrositler, büyüme faktörleri, mekanik yükler, piezoelektrik güçleri ve hidrostatik basınç da dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt verirler.

Sinyalleri matriksten alırlar ve matriksin kompozisyonunu etkilerler (21). Çift difüzyon bariyeri ile beslenir. Düşük oksijen konsantrasyonlarında yaşadıklarından anaerobik metabolizmaya bağlıdırlar. Mekanik yük verme kondrositlerin fonksiyonlarını etkiler.

2.1.4. Eklem kıkırdağının bölgeleri

Maksimum birkaç milimetre kalınlık olmasına rağmen eklem kıkırdağı özel internal organizasyona sahiptir. Eklem kıkırdağı kondrositlerin ve kollajenin dizilimine, yapısal şekline, fonksiyonuna ve eklem yüzeyinden derinliğine göre dört bölgeye ayrılır (16,20). Bu bölgeler eklem yüzeyinden subkondral kemiğe doğru aşağıdaki gibi sıralanmaktadır; yüzeysel bölge, geçiş bölgesi, radial bölge, irregüler kalsifiye kıkırdak bölgesi. Kıkırdak bölgeleri Şekil 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4: Eklem kıkırdağının bölgeleri (16).

Yüzeysel bölge

Yüzeysel bölge kıkırdağın en ince (%10-20) bölgesidir (16) ve basık elipsoid hücreler içerir. Hücre ve kollajen liflerin yerleşimleri eklem yüzeyine paraleldir. Özellikle tip II, az miktarda da tip IX kollajen fibrilleri sık yerleşmiştir (16). Bu tabakanın basık ve çok sayıda kondrosit içermesi bütünlüğün devamı ve derin tabakaların korunması açısından önemlidir (16).

Eklem yüzeyinde “lamina splendens” ya da “lubrisin” denilen sinovyal sıvının ince bir tabakası vardır (20). Bu protein eklem kıkırdağının en yüksek düzeyde kayganlaşmasını sağlar. Matrikste kollajen, fibronektin ve su miktarı fazladır. En fazla su içeren (%90) kıkırdak tabakasıdır. Proteoglikan miktarı ise diğer tabakalara göre daha azdır. Fibrillerin eklem yüzeyine paralel yerleşmesi tensil ve makaslama kuvvetlerine karşı dayanıklı olmasını sağlar. Bu tabaka makromoleküller için bir filtre görevi görerek sinovyal sıvının immün sisteminden kıkırdağı korur.

Kıkırdağın yüzeyel tabakası diğer tabakalardan daha serttir (17). Makaslama güçlerine karşı koymada, özellikle yüzeyel tabakadaki kollajen liflerinin dağılımı ve çapraz bağlantıları çok önemlidir. Çünkü bu tabaka fazla basınca dirençli ve sertlik özelliklerine sahiptir (17).

Geçiş bölgesi

Geçiş bölgesi (orta zon) toplam kıkırdak hacminin %40-60'ını oluşturur (16). Bu bölge bol miktarda ekstraselüler matrikse gömülü düşük yoğunlukta sferoidal kondrositler içerir. Hücrelerde yüzeyel bölgeden daha yüksek oranda sentetik organel, endoplazmik retikulum ve golgi membranı vardır (21). Yüksek konsantrasyonda proteoglikan içerir. Kollajen lifleri daha kalındır ve rastgele ya da oblik dizilmişlerdir. Su miktarı yüzeyel bölgeden daha azdır. Bu bölge fonksiyonel olarak kompresif kuvvetlere ilk direnen kıkırdak tabakasıdır (16).

Radial bölge

Derin bölge de denilen bu tabaka kıkırdak kalınlığının %30-40'ını oluşturur. Düşük su konsantrasyonu ve sferoidal kondrositler içerir. Hücreler eklem yüzeyine dik şekilde sıralanmışlardır. Kıkırdağın en büyük çapta kalın kollajen lifleri ve en yoğun proteoglikan içeren tabakasıdır (21). Fibriller eklem yüzeyine dik yerleşmiştir ve kompresyon kuvvetine karşı en fazla radial bölge dayanıklıdır. Ancak bu bölgede hücre yoğunluğu ve su muhtevası en düşüktür (21).

İrregüler kalsifiye kıkırdak bölgesi

Kalsifiye bir matriks içine gömülü daha küçük hacimli ve çok az metabolik aktiviteye sahip kondrositler içerir. Subkondral kemiğe en yakın bölgedir. Hücrelerin dizilimi radial bölgeye benzer. Buradaki kondrositler tip X kollajen sentezlerler. Bu tabaka subkondral kemik ile yapısal bütünlüğü sağlamaktan ve yüksek proteoglikan özelliği ile şok absorbe etmekten sorumludur. Kompresif güçlere karşı oldukça dayanıklıdır. Bu bölgede periselüler ve territorial matrikste kondrositler sülfatla birleşir (20). Yaralanmayı takiben bu bölgede metabolik aktivite geçici olarak artar.

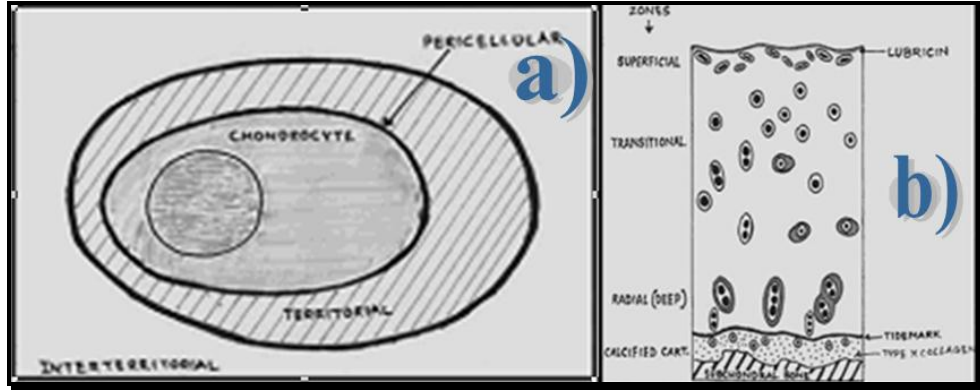
Üçüncü ve dördüncü kıkırdak tabakaları arasında toluidin mavisi gibi temel boyalarla histolojik olarak görülen tidemark denilen bir sınır çizgisi vardır.

2.1.5. Kıkırdak matriksi

Matriks kondrositlerle ilişki, kolajen içeriği, kollajen fibril çapları, fibril oryantasyonları, proteoglikan ve kollajen olmayan protein içeriği ve organizasyonlarına göre üç farklı bölgeden oluşur (20,21). Bunlar; periselüler bölge, territorial bölge ve interterritorial bölgedir (Şekil 5).

Periselüler Matriks

Hücreleri çevreleyen en küçük matriks komponentidir. Hücre membranı ile çok yakın temas içinde ince (2mm) bir organize matriks dokusu halkasıdır. Periselüler matriks proteoglikanların yanı sıra glikoproteinlerden, kollajen olmayan matriks proteinlerinden ve ancorin ve decorin gibi hücre zarı ile ilişkili proteinlerden zengindir. Fibriler kollajen yok denecek kadar azdır, çok az miktarda tip VI kollajen içerir (21). Bu tabaka kondrositlerin matrikse bağlanmalarında ve kıkırdağa yük vermekle sinyal iletimini başlatmakta rol oynayabilir (16).



Şekil 5. Kıkırdak matriksinin bölgeleri (a) kondrosit çevresinde, b) tüm kıkırdak katlarında (20).

Territorial matriks

Bir kondrosit ya da kondrosit kümesinin etrafındaki periselüler bölgeyi çevreler. Radial tabakada her kondrosit sütununu çevrelemiştir. Territorial matrikste kollajen fibriller kondrositleri mekanik etkilerden korumak ve kondrosit kümelerinin etrafında fibril sepeti örmek için çaprazlaşarak bulunurlar (20,21). Territorial matriks hücreleri mekanik travmalara karşı korur, artiküler kıkırdağın esnekliğine ve yük taşıma kabiliyetine katkıda bulunur (16).

İnterterritorial matriks

Tüm kıkırdak matriks tipleri içinde en fazla hacime ve en uzun ve en kalın çaplı fibrili olan kollajene sahip olanıdır. Fibriller farklı bölgelerde gereksinime göre farklı yerleşir; radial bölgede dik, süperfisyal bölgede paralel. Bu bölgede diğerlerinden farklı olarak proteoglikan agregatları oluşur ve bol bulunur (20). Eklem kıkırdağının biyomekanik özelliklerine en çok katkıda bulunan matriks bölgesidir (16). İnterterritorial matriks içinde kollajen fibrillerin organizasyonu bulunduğu bölgeye göre değişir. Yüzeyel bölgede ekleme paralel, geçiş bölgesinde dağınık ve derin bölgede ekleme dik yerleşirler (21).

2.1.6. Kıkırdak matriksin fonksiyonları

Kıkırdak matriksin fonksiyonları şunlardır (20):

1. Mekanik yüklerden kondrositleri korur,
2. Kondrositler için gerekli bazı büyüme faktörleri ve sitokinleri depolar,
3. Kondrosit besinlerinin difüzyon hızı, türü ve konsantrasyonunu belirler,
4. Hücreler arası sinyal taşıyıcı olarak rol oynar.

Matriks deformasyonu, kondrosit fonksiyonlarını etkileyen mekanik, elektriksel ve kimyasal sinyaller üretir. Böylece matriks, aynı zamanda eklem kıkırdağının yükleme hikayesini kayıt etmekte de önemli bir rol oynar (20).

2.1.7. Kıkırdak metabolizması

Eklem kıkırdağının kan dolaşımı, lenfatik drenaj ve sinir sistemi ile herhangi bir bağlantısı yoktur (2,16,18). Kondrositler kıkırdak matriks aracılığıyla besin maddeleri ve oksijeni difüzyon yoluyla sinovial sıvıdan alırlar (19,20). Yetişkinlerde kıkırdak matriksi subkondral vasküler alandan subkondral plak ile ayrılır (16). Erişkinlerde çift difüzyon sistemi ile beslenir. Sinovyal dokunun dış kısmı daha kanlı olduğundan, önce sinovyal dokudan sinovyal sıvıya difüzyon olur. Oradan da kıkırdaktaki membrandan 6-8 nm'lik porlardan geçilerek kondrositlere ulaşılacak şekilde ikinci bir difüzyon olur (17). Ayrıca aktif transport ve aralıklı yüklenmenin yaptığı pompalama da beslenmede önemli yer tutar (17). Difüzyon materyallerinin büyüklüğü elektriksel yükü ve yapısal konfigürasyonuna göre kıkırdak matriks içinde difüzyonları kısıtlanır. Matriks içindeki gözeneklerin boyutunun yaklaşık 6 nm olduğu tahmin edilmektedir (16).

Doğrudan kan damarları veya lenfatiklere bağlı olmadığından, kondrositler öncelikle anaerobik metabolizmaya bağlıdır. Kondrositler bir grup enzimle ekstraselüler matriksin oluşturulması, bakım ve onarımıyla görevlidir. Proteinler, hyalüronik asid ve glikozaminoglikan yan zincirler gibi matriks komponentlerini sentezlerler.

Kondrositlerin metabolik aktivitesi ortamdaki kimyasal ve mekanik çeşitli faktörler ile değiştirilebilir. IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin matriks makromoleküllerinin sentez ve yıkımında rol oynayan anabolik ve katabolik etkileri vardır (16). Proteoglikanlar kondrositler tarafından sentezlenir, muhafaza edilir ve matrikse salınırlar. ILGF, TGF- β , IL-1, TNF- α gibi çok sayıda büyüme faktörü ve regülatör peptidin proteoglikan metabolizmasında rolü vardır (16). Bu büyüme faktörleri ve regülatör peptidlerin proteoglikan metabolizmasındaki moleküler mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. IL-1, matriks makromoleküllerini yıkan metalloproteinazları indükler ve sentezi aksatır (17). IGF-1 ve TGF- β , matriks sentezini ve hücre proliferasyonunu tetikler ve katabolik etkilere karşı koyar (17).

Kondrositler çevrelerindeki ekstraselüler matriksi zararlı biyomekanik güçlerden korurlar. Ekstraselüler matriks metabolizmasının homeostazı, farklı makromoleküllerin yıkılması ve yeni sentezlenen ürünlerle replasmanının dengelenmesidir. Proteoglikanların turnoverı 25 yıl, kollajenlerin yarı ömrü ise onlarca yıldan 400 yıla kadar sürebilmektedir (16).

Kıkırdak turnoverına katılan primer proteinazlar, metalloproteinazlar (kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin) ve katepsinler (katepsin B ve D) dir. Kollajenaz kollajenin α -helix yapısını bozarak tek sarmala indirger. Jelatinaz özellikle tip II ve tip IV kollajeni denatüre eder ve fibronektin, elastin ve diğer kollajen tiplerine de (tip V, VII, X, XI) etkilidir. Stromelisinin rolü agrekanın protein çekirdeğini bozmaktır. Katepsinler de agrekan bozulmasında etkilidir. Tüm metalloproteinazlar aktiflenmesi gereken latent proenzim olarak sentezlenir (16).

Eklem hareketi ve yük verme, normal eklem kıkırdağı yapı ve fonksiyonunu sürdürebilmesi için önemlidir. Eklem inaktivitesinin kıkırdak bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. Düzenli olarak hareket ve dinamik yük verme sağlıklı eklem kıkırdağı metabolizması için önemlidir. Osteoartrit gibi hastalıkların gelişimi kıkırdak metabolizmasındaki dramatik değişikliklerle

ilişkilidir. Bu durum yıkım ve kondrosit tarafından sentezin fizyolojik dengesizliği durumunda meydana gelir.

2.1.8. Eklem kıkırdağının biyomekaniği

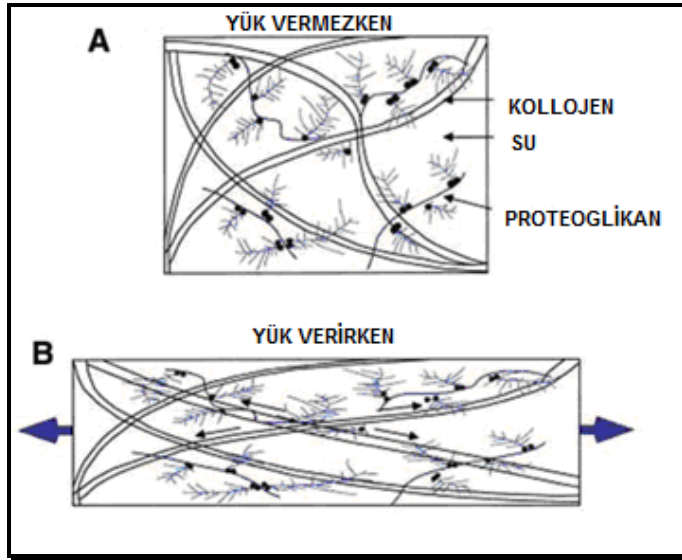
Eklem kıkırdağı benzersiz viskoelastik özelliklere sahip ince bir özel bağ dokusu tabakasıdır. Temel görevi düşük sürtünmeli eklem için pürüzsüz ve yağlanmış bir yüzey oluşturulması ve yüklerin, altta yatan subkondral kemiğe hafifletilerek iletilmesidir. Eklem kıkırdağının yapısı ile mekaniği arasında yakın bir ilişki vardır (18). Eklem kıkırdağı yüksek döngüsel yüklere karşı koyabilecek dayanıklı yapısıyla benzersizdir.

Eklem kıkırdağında sürekli olarak statik ve dinamik yük dağılımı mevcuttur. Kıkırdağın fizyolojik kompresif, tensil, makaslama kuvvetlerine karşı koyabilme yeteneği ekstraselüler matriksin yapısına ve içeriğine bağlıdır. Sağlam matriks fonksiyonunu sürdürebilmek için, proteoglikanlara, kollajenlere, kollajen olmayan proteinlere, glikoproteinlere ve diğer matriks proteinlerine ihtiyaç duyar. GAG'ların oluşturduğu agregan moleküller ise kompresyona ve dokuda sıvı akımına karşı direnç sağlar.

Kondrositlerin, yüklenme ile şekilleri, basınçları ve kimyasal ortamları değişmekle birlikte, yük taşımaya herhangi bir katkıları yoktur. Kondrositlerin, mekanik yüklere karşı biyokimyasal işlemlerle cevap verdiği bilinmektedir (15). Ekstraselüler matriks, kıkırdağın yük altında şeklini, esnekliğini ve direncini korumasını sağlar.

Eklem kıkırdağının biyomekanik davranışlarını anlamak için bifazik ortamında incelemek gerekir. Eklem kıkırdağı iki fazdan oluşur; sıvı faz ve katı faz (16). Su kıkırdak yaşı ağırlığının %80'ini oluşturur ve sıvı fazın ana bileşenidir. Sodyum, klor, kalsiyum, potasyum gibi inorganik iyonlar sıvı fazda bulunur. Solid faz gözenekli ve geçirgen ekstraselüler matriks ile karakterizedir.

Proteoglikan agregatlar ve interstisyel sıvı arasındaki ilişki, negatif elektrostatik itme kuvvetleri yoluyla kıkırdağa kompresif esneklik sağlar. Ekleme yüklenme sırasında, eklem temas güçlerinin ilk ve hızlı uygulanması intersitisyel sıvı basıncında ani bir artışa neden olur. Bu lokal basınç artışı matriksten dışarı sıvının sürüklenerek akmasına neden olur (Şekil 6). Eklem kıkırdağının düşük permeabilitesi matriksten dışarı hızlı sıvı akışını önler (16). Basınç yükü kaldırıldığında sıvı intersitisyel doku içine geri döner. Eklemin yüklenmesi ile bu su sinovyal sıvıya geçer, yükün kalkmasıyla geri döner. Fizyolojik şartlarda eklem kıkırdağı normal kalınlığının %40'ına ininceye kadar sıkıştırılabilir (17). Kıkırdak dokunun kemik ve kontakt yüzey arasında sınırlanması mekanik deformasyonu önler.



Şekil 6. A,B; Eklem kıkırdağında gerilme kuvvetlerine direnç mekanizması; matrikste kollajen lifler gerilme kuvveti ile aralarından sıvı kaçıışı olarak giderek birbirine paralel hale geliyor (16).

Artiküler kıkırdak viskoelastiktir ve bir yük ya da deformasyona maruz kaldığında zamana bağlı bir davranış sergiler. Eklem kıkırdağı viskoelastisitesinden iki mekanizma sorumludur; akım bağımlı ve akımdan bağımsız (16). Akım bağımlı mekanizma intersitisyel sıvı ve akış sırasında sürtünmeli sürüklenmeye bağlıdır. İntersitisyel sıvıdan kaynaklanan sürüklenme bifazik viskoelastik davranış olarak bilinir. Viskoelastisitenin akıştan bağımsız

komponenti makromoleküler hareketle, özellikle kollajen-proteoglikan matriksin intrensik viskoelastik davranışıyla olur. Sonuç olarak sıvı basıncı, total yüke destek olan önemli bir komponent olarak solid matriks üzerine gelen stresi azaltır.

Eklem kıkırdığı sürünme ve gerilme-gevşeme tepkisi sergiler. Sabit bir kompresif stres uygulandığında deformasyon zamanla artar, ya deforme olur ya da bir denge değerine kadar sürünme olur. Benzer şekilde kıkırdak sürekli gergin tutularak deforme edildiğinde, stres pik yapana kadar yükselecek, sonra bir denge değerine ulaşana kadar bir yavaş stres-gevşeme sürecini takip edecektir. Çünkü eklem kıkırdığı artan stresle güçlenmeye meyillidir. Bunu sadece Young modülüsü ile açıklamak mümkün değildir.

Kıkırdak orta bölgesinin karmaşık içerik ve organizması özellikle kayma kuvvetlerine karşı direnciyle katkı sağlar. Rastgele dağılan kollajen liflerinin gerilmesi kıkırdığın kayma stresine dirençli olmasına neden olur. Tensil kuvvetlere dayanma özelliği kollajen liflerin hassas moleküler yerleşimiyle elde edilir. Kollajen liflerin stabilizasyonu ve tensil güçlerinin moleküller içi ve moleküller arası çapraz bağlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kıkırdak üzerine sürekli yüklenme olması kıkırdak komponentlerinin üretimini azaltırken aralıklı yüklenmeler hücre üretimini ve matriks proteinlerinin üretimini artırır. Deneysel çalışmalar eklem immobilizasyonunun veya yüklenmedeki azalmaların kıkırdaktaki proteoglikan konsantrasyonunu ve agregasyonunu azalttığını, yıkımın yapımı aştığını göstermektedir (17). Sedanter yaşam tarzı da matriks proteinlerinin üretimini azaltır ve kıkırdak dokuda yumuşamaya neden olur.

2.1.9. Eklem kıkırdığının yaşlanması:

Yaş, kondrositlerin organizasyonu ve sitokinler gibi eksternal faktörlere yanıtı etkileyerek ekstraselüler matriksin kompozisyonunu belirler. Yaş

ilerledikçe kondrositlerin dağılımında bölgesel değişiklikler olur, ancak kondrositlerin toplam sayısı değişmeden kalır (16). Yüzeyel bölgedeki kondrosit sayısı azalmaya başlar, oysa derin katmanlardaki hücre sayıları artmaktadır.

Yaşla birlikte kompresif dayanıklılıkta artmaya karşın ekstraselüler matriks hidrasyonunda azalma olur. Kıkırdağın reversibil deformasyon özelliğini kaybetmesiyle artan güçler altta yatan subkondral kemiği etkileyebilir. Kıkırdak dejenerasyonunun başlamasında sıklıkla kemik iliği ödemi paterniyle birlikte manyetik rezonans görüntülemeye trabeküllerin birleşmesi ve subkondral skleroz görülür. Homeostatik bir matriks ortamının korunması, eklem kıkırdağının yapısal devamlılığı için kritik öneme sahiptir.

Matriks içindeki proteoglikan agregatların boyu yaşla birlikte azalır. Bu HA zincirlerinin bağlayıcı bölgelerinde bir azalmanın ya da glikozaminoglikan zinciri ve link proteinlerinin proteolitik yıkılması sonucu ortaya çıkabilir. Agregasyon solüt permeabilite ve porların boyut dağılımını etkileyebilir. Keratin sülfat kondroidin sülfat oranında artış vardır. Yaşla HA konsantrasyonunda artış vardır. Bu artış artan sentezden ziyade kısmen bozulmuş hyalüronanın kademeli birikiminin sonucudur (16).

Eklem kıkırdağının yüzeyel tabakasındaki kollajen matriksin yıkılması ve yeniden şekillenme eklem kıkırdağındaki dejenerasyonun en erken fark edilen bulgusudur (17). Osteoartritte, başlangıçta kıkırdakta meydana gelen değişiklikler proteoglikan ve tip II kollajenin yıkımıdır. Kıkırdak dejenerasyonunda IL-1 gibi sitokinlerin ve metalloproteazların, osteofitlerin gelişiminde ise yerel büyüme faktörlerinin önemli olduğu gösterilmiştir (17). Proteoglikanların kaybına bağlı olarak kıkırdak yumuşar, direnci azalır. Kollajen doku yıkıldığı için düzensizleşir ve vertikal yönde yırtılır (17). Kıkırdağın inceldiği yerde altta bulunan kemik açığa çıkar ve periferde osteofit gelişimi görülür. Subkondral kemik basınç karşısında kalınlaşarak fildişi görünümü alır. Basınç nekrozları ve mikrofraktürler oluşabilir. Açığa çıkan yıkım ürünleri nedeniyle nonspesifik hafif seyirli sinovit

gelişebilir. Bütün bunların sonucu olarak eklemde ağrı, tutukluk, hareket açıklığında kısıtlanma ve deformite meydana gelebilir.

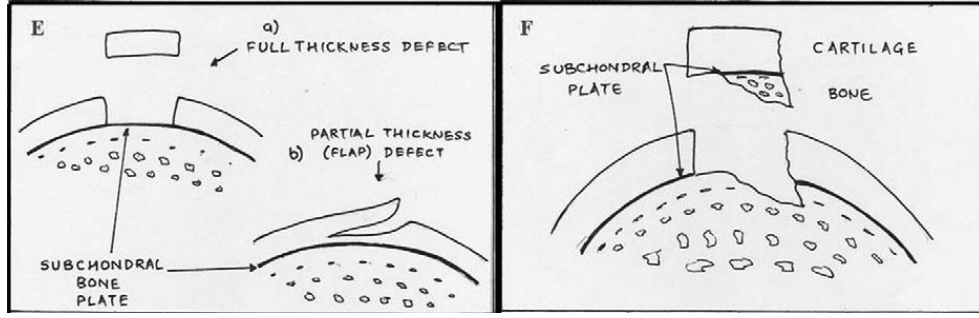
2.2. Kıkırdak Yaralanması

Genç atletik bireylerde artiküler kıkırdak değişiklikleri genelde travmadan kaynaklanır (22). Artiküler kıkırdak değişiklikleri 15-24 yaşta radyografide %4-10 görülürken, 55 yaş üstünde %80 görülür (22). Artiküler kıkırdak hasarı olan hastalar genelde ağrı, effüzyon ve mekanik semptomlardan şikayet ederler. Yük verme ya da yüksek aktivitelerde ağrı şiddeti artar. Artiküler kıkırdak lezyonları sıklıkla belirgin hemartroz yanında gizli subkondral mikrokırıkla birliktedir (22). Gizli subkondral mikrokırık ön çapraz bağ komplet rüptürü olan hastalarda %80 bulunmuştur. Diz yaralanmalarının diyagnostik artroskopisinde kıkırdak yaralanmaları %4 oranında rastlanırken, menisküs ve bağ patolojilerine %40-70 gibi belirgin oranlarda rastlanır (20).

Eklem kıkırdağı yaralanmaları en çok yaşamın 4. dekadında görülür, tam kat osteokondral lezyonlar ise en fazla 3. dekattaki genç hastalarda görülmektedir (20). Tekrarlayan mikrotravma ve major travmalar osteoartite yol açabilir (20). Kondral yaralanmaların tipik semptomları menisküs yırtığına benzer; ağrı, şişlik, kilitlenme, tutulma yakınmaları olur.

2.2.1. Kıkırdak Yaralanma Tipleri

Derinliğe bağlı olarak artiküler kıkırdak defektleri kondral ve osteokondral defekt olmak üzere ikiye ayrılır. Pür kondral defekt subkondral kemiğe kadar tam kat kıkırdak ayrılması ya da parsiyel ayrışan kıkırdak flebidir (20). Osteokondral defektler ise altta yatan subkondral kemiğin içine uzanan tam kat kıkırdak defektleridir (Şekil 7).



Şekil 7. Lezyonun derinliğine göre artiküler kıkırdak defekt tipleri (20).

Eklem kıkırdığı hasarları progres, tedavi süreci ve sonuçlarına göre 3 gruba ayrılabilir:

1-Kondral hasar: Etyolojide travma, enfeksiyon, iyatrojenik, inflamatuvar artritler, immobilizasyon, septik artrit vardır.

2-Osteokondral defekt: Etyolojisinde a) travma, b) osteokondritis, c) osteonekroz vardır (2).

3-Dejeneratif eklem hastalığı: Etyolojisinde travma, inflamatuvar artritler, septik artrit, aşırı yüklenme, yaşlanma v.s. vardır.

Eklem kıkırdak hasarı sonuç olarak osteokondritis dissekans (OCD), travma, dejeneratif eklem hastalığı, subkondral kemiğe yakın osteonekrozlar, enfeksiyon, cerrahi travma ve eklem immobilizasyonundan kaynaklanır (24). OCD sıklıkla minör travmalarla meydana gelir ve osteokondral kemik ve eklem kıkırdığı ayrılmasını içerir. Sıklıkla medial femoral kondilin lateralinde olur ve gençlerde sık görülür. Direkt travmaya bağlı oluşan kıkırdak hasarları da sıklıkla medial femoral kondilde görülürler. Yaygın kıkırdak hasarlanması dejeneratif eklem hastalığıdır. Subkondral kemiğe yakın osteonekrozlar subkondral yetmezlik kırığına neden olarak osteokondral hasar oluştururlar (24). İnflamatuvar artritler ve septik artritte ise immün sistemin hücresel ve humoral etkileri ile kondral yıkım meydana gelir.

Buckwalter (25) ise eklem yaralanmalarını 3 tipte incelemiştir;

- 1) Kondral yaralanmalar
- 2) Subkondral yaralanmalar
- 3) Osteokondral yaralanmalar

Subkondral kemik yaralanmaları semptomatik veya asemptomatik olabilir, ancak her iki durumda da eklem kıkırdak dejenerasyonuna neden olabilir (25). Subkondral kemik yaralanması muhtemelen kondral ve osteokondral yaralanmalardan daha sık görülmektedir, fakat eklem kıkırdağı ve artiküler yüzeyde bir hasar oluşturmadığından tespiti zordur (25).

Kondropeni kıkırdak volümünün zamanla azalmasını ifade eden bir tanımlamadır ve eklem kıkırdağı dejenerasyonunun erken evresini işaret eder (18). Kıkırdaktaki yapısal değişikliklerin erken ortaya konulması, kıkırdak kaybının erken önlenmesi olanağını sağlayacaktır (18).

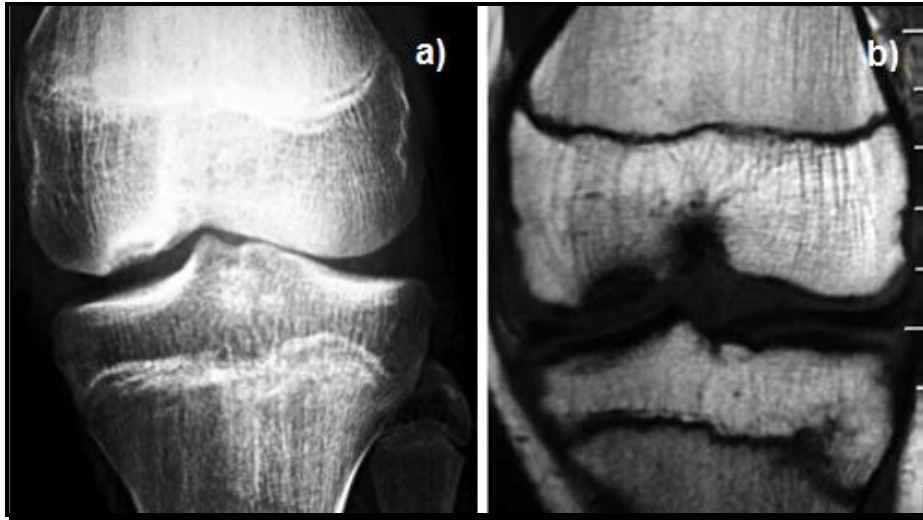
2.2.2. Osteokondritis dissekans (OCD)

OCD eklem yüzeyinden kısmen veya tamamen ayrılmış bir avasküler segmentten oluşan artiküler kıkırdakla birlikte subkondral kemiğin bir fragmanıdır (12). Daha çok ergenlik döneminde ortaya çıkar ve erkeklerde 2 kat daha sık görülür (26). En sık olarak 13-21 yaşları arasında dizde yaygın ağrı ve kilitlenme şikayetiyle ortaya çıkar (27). Dizde çok yaygındır ve sıklıkla unilateraldir. Fakat bilateral ve simetrik oluşumlar çok olağan dışı değildir.

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte osteokondriti oluşturan inflamatuvar bir olay, vasküler yetmezlik, iskemi, tibial çıkıntının tekrarlayan temasının neden olduğu mikrotravma, epifizdeki anormal ossifikasyon veya genetik faktörler ilgili olabileceği ya da bu faktörlerin bazılarının bir arada etkili olabileceği öne sürülmüştür (12,26,27). En sık diz ekleminde (%75) görülür (26). Genellikle tek bir eklemi ilgilendirir. Olguların %15-30'unda iki taraflıdır. Diz

ekleminde en sık tutulum (%85'ten fazla) medial kondilde, burada da en sık (%50-70) medial femoral kondilin lateralinde, interkondiler çentik bölgesinde görülür. Patellada görülme sıklığı ise %1'den azdır (26). Ayrıca OCD en sık eklem içi yabancı cisim nedenlerinden biridir (22,27). Genç hastalar ile erişkin hastaların klinik farklılıkları OCD'nin normal gelişiminin bir varyantı olabileceği sonucuna varırmıştır (22). Bilateral simetrik lezyonların spontan olarak iyileşme sıklığı bu teorinin güvenini artırmıştır. Bunlar normal fizis ossifikasyonundaki anormalliklerdir.

Radyografik tanı koymak zordur, çünkü büyük osteokondral fragmanlarda bile kemikleşmiş tabakalar çok küçüktür ve zor görülebilir. Bu yüzden BT ve MRI tanıda çok yararlıdır. İskeleti immatür daha genç hastalarda daha büyük iyileşme potansiyeli olduğundan cerrahi olmayan tedavi daha başarılıdır. OCD tamamen iyileşebilir, uzun süreli sakatlığa neden olabilir ya da osteoartrite dönüşebilir (12).



Şekil 8. Dizde medial femoral kondilde OCD'nin radyografik(a) ve MRI(b) koronal kesit görüntüsü (26).

OCD'ların Clanton ve Dele (27) sınıflamasında osteokondral kırığın özelliğine göre dört derece vardır:

- Grade 1, çökmüş osteokondral kırık,
- Grade 2, osteokondral fragman bir kemik köprü ile bağlı,
- Grade 3, osteokondral fragman kopmuş fakat yerinde,
- Grade 4, osteokondral fragman yerinden ayrılmış eklem içinde serbest.

Diapola ve ark. (22) OCD'ı radyografik, manyetik rezonans görüntüleme ve artroskopik görünümüne göre 4 stagede değerlendirmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. OCD'da Diapola ve ark.nın sınıflaması(22).

Stage	Artroskopi	MRG	Radyografi
I	Eklem kıkırdağının yumuşaması ve düzensizliği, tanımlanabilen fragman yok	Eklem kıkırdağının kalınlaşması, düşük sinyal değişikliği	Kompresyon lezyonu, görülen fragman yok
II	Eklem kıkırdağı yarılmış, fragman var fakat yer değiştirmemiş	Eklem kıkırdağı yarılmış, fibröz tutunmayı gösteren fragman arkasındaki kenarda düşük sinyal	Yapışık fragman
III	Eklem kıkırdağı yarılmış, fragman yer değiştirebilir fakat kıkırdağa kısmen tutunmakta	Eklem kıkırdağı yarılmış, fragman ve altındaki subkondral kemik arasında sinovial sıvı (yüksek sinyal değişikliği)	Yapışık olmayan fakat yer değiştirmemiş fragman
IV	Serbest cisim	Serbest cisim	Yer değiştirmiş fragman

2.2.3. Kıkırdak yaralanmalarının sınıflandırılması:

Bauer ve Jackson (22) kıkırdak yaralanmalarını konfigürasyonuna göre lineer, stellat, fleb, krater, fibrilasyon ve degrading isimleriyle 6 tipte incelemiştir. Kıkırdak yaralanmalarında defektin ciddiyetine göre Outerbridge, Modifiye Outerbridge ve ICRS (International Cartilage Repair Society) sınıflamaları karşılaştırmalı olarak Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Eklem kıkırdak lezyonlarının ciddiyetine göre sınıflandırılması (22).

Grade	Outerbridge	Modifiye Outerbridge	ICRS
0	Normal kıkırdak	İntakt kıkırdak	İntakt kıkırdak
I	Yumuşama ve şişme	Kondral yumuşama veya intakt yüzeylerde kabarma	Yüzeyel yumuşak çentik veya yüzeyel fissürler ve çatlaklar
II	0,5 inch çaptan daha küçük alanda fragmentasyon ve fissürler	Yüzeyel ülserasyon, fibrilasyon veya kıkırdak derinliğinin %50'sinden daha az fissürleşme	Eklem kıkırdak kalınlığının yarısından daha az lezyonlar
III	0,5 inch çaptan daha büyük alanda fragmentasyon ve fissürler	Derin ülserasyon, fibrilasyon, kemiğin ekspoze olmaksızın kıkırdağın %50'sinden daha çok fissürleşme veya kıkırdak flebi	Eklem kıkırdak kalınlığının yarısından daha çok lezyonlar
IV	Subkondral kemik açılmış	Subkondral kemiğin ortaya çıktığı tam kat aşınma	Subkondral kemiğe uzanan lezyon

2.2.4. Kıkırdak yaralanmasının iyileşmesi

Tamir, doğal kıkırdak dokuya benzer yeni kıkırdak doku ile kıkırdak hasarının restorasyonudur, ancak bu dokunun yapısal, kompozisyon ve fonksiyon olarak aynısı olması zorunlu değildir (20). Yaralanmayı takip eden tipik doku yanıtı nekroz, inflamasyon, tamir ve skar remodelizasyonu şeklinde ilerleyen bir kaskattır. Vaskülarizasyon fazı iyileşmenin en önemli belirleyicisidir. Kanda bulunan sitokinler, büyüme faktörleri ve progenitör hücrelerin iyileşme sürecindeki önemli rolü bilinmektedir. Kondral hasarda avasküler yapıli hiyalin kıkırdak bu hayati yanıtı oluşturacak yetenekten yoksundur. Kanama, fibrin pıhtı formasyonu ve inflamasyon olmayacaktır (25). Mezenşimal kök hücreler yaralanma alanına migre olamaz, prolifer ve diferansiye olup yeni matriks oluşturamazlar (25). Kondrositler de migrasyon yapamazlar, sadece prolifer olabilir ve yaralanma bölgesi yakınlarında matriks makromoleküllerinin sentezini artırabilirler (25). Hücre proliferasyonu ve yeni sentezlenen matriks defekti dolduramaz, yaralanmadan kısa zaman sonra proliferasyon ve sentez aktivitesi durur (25). Herhangi bir kıkırdak hasarından sonra kıkırdağın kendi intrensik

onarılma yeteneği çok düşüktür. Kondral defektin iyileşmesi, hasarlı dokunun bütünlüğünün ve fonksiyonunun geri getirilmesi demektir.

Osteokondral yaralanmada hızlı bir onarım süreci yüzeysel yaralanmayı takip eden ilk birkaç hafta içinde uyarılır ancak süreç giderek yavaşlar ve uzun dönemde sonlanır (28). Sınırlı kırıkta lezyonlarında erken dönemde matriks proteinlerinin sentezinde artış ve yaralanma etrafında kondrosit kümeleşmesi görülür (29). Hemen ardından defektin osseöz ve kondral kısımları fibrin pıhtı ile dolar (25). Yaklaşık 6 haftalık bir süre içinde fibrin pıhtı, defektin osseöz kısmında osteoblast, kondral kısmında kondrositlere benzeyen hücreleri içeren tamir dokusuyla yer değiştirir (30).

Fibrin pıhtı oluşumundan sonra, subkondral kemikte inflamasyon başlar ve granülasyon dokusu oluşur (25). Pıhtı içindeki trombositler TGF- β ve PDGF gibi vazoaktif mediatörler, büyüme faktörleri ve sitokinler salgılar (25). Bu küçük proteinler migrasyon, proliferasyon, farklılaşma ve matriks sentezi gibi çok sayıda hücre fonksiyonunu etkiler (25). Kemik matriks, TGF- β , BMP, PDGF, IGF I-II, ve benzeri birçok büyüme faktörleri içerir. Bu büyüme faktörlerinin salınımının osteokondral defektlerin onarımında büyük rolü vardır. Özellikle pıhtı içindeki kök hücrelerin migrasyon ve diferansiasyonunu uyarıp, proliferatif ve sentez aktivitelerini artırır (25).

Doku defektine girdikten kısa bir süre sonra, farklılaşmamış mezenkimal hücreler çoğalmaya başlar ve yeni bir matriks sentezler. Yaralanmanın 2. haftasında kondrositin yuvarlak formu şeklindeki bazı mezenkimal hücreler, tip II kollajen ve yüksek konsantrasyonda proteoglikanları içeren bir matriks sentezlemeye başlar (25). Bu kondrosit benzeri hücreler 6-8. haftalara kadar bol miktarda kollajen ve proteoglikan içeren matriks sentezlerler. Bu hücreler, kırıkta ve kemik defekt alanlarında hiyalin benzeri kırıkta bölgeleri üretir (25). Çoğu osteokondral defekte bu hiyalin kırıkta benzeri bölgeler ilk önce etkilenen kemik matriks yakınlarında görülür. Defektin merkez bölgeleri ise daha çok fibröz doku ile dolar (25).

Yaralanmanın 6-8. haftalarında kıkırdak onarım dokusu içinde çok sayıda kondrosit benzeri hücre ve tip II kollajen, proteoglikan, biraz tip I kollajen ve nonkollajenöz proteinleri içeren matriks bulunur (25). Defektin kondral kısmındaki hücrelerin aksine defektin kemik kısmında hücreler, immatür kemik fibröz doku ve hiyalin benzeri kıkırdak üretirler (25). Defektin kemik tarafı kısa zamanda orijinal subkondral kemik yapısına geri döner (25).

Yaralanmadan 6 ay sonra mezenşimal hücreler öncelikle kemik doku, aynı zamanda fibröz doku, küçük kan damarları ve hiyalin kıkırdak da içeren doku ile defekti doldurur. Buna karşın geniş osteokondral defektlerin kıkırdak bölümünde, defekt nadiren tamir dokusuyla tamamen dolar (25). Kondral tamir dokusu kemik ve kan damarları içermez. Özellikle bol miktarda hiyalin kıkırdakla fibröz kıkırdak arasında bir yapıya sahip olan hiyalin benzeri kıkırdak doku içerir ve nadiren normal artiküler kıkırdağın ayrıntılı yapısına dönüşür (25).

Bu rejenerasyon süreci defektli alanı dolduran fibröz kıkırdak içerikli yeni kıkırdak dokusu oluşumu ile sonlanır. Subkondral kemik yüksek oranda osteoblastik ve osteoklastik aktivitesi ile kıkırdak iyileşmesinin remodelizasyon fazında da etkili olur.

Yaralanma sonrasında zarar gören bölgede ortaya çıkan kondrosit kümeleri ve matriks, defektin doldurulmasında minimal etkisi olmakla birlikte defektli alana yeteri kadar ilerlemedikleri için belirgin olarak onarımda yer almaları mümkün olmamaktadır (29). Yeni kemik oluşumu genellikle kemikle kalsifiye kıkırdak arasında olur ve bazen kıkırdak yüzeyine ilerleyebilir. Üç aydan sonra kıkırdak dokuda olumlu değişim beklenmez. Ortaya çıkan yeni yapılanma fibröz doku olarak kalabilir veya fibröz kıkırdağa dönüşebilir (29).

Kıkırdak yüzey yaralandıktan sonra kondrositler metabolik olarak aktiftir ve protein polisakkaritlerin sentez-bozulma oranı çok artar (28). Kıkırdak üretimi için DNA sentezi akromegali, osteoartrit, hafif kompresyon ve laserasyon yaralanması gibi belirli koşullarda devam eder (28). Bu yanıt sınırlıdır ve kondral

defektleri ve osteoartriti iyileştirmek için yeterli değildir. Maalesef fibröz doku ve fibrokartilaj yüksek oranda tip I kollajen içerir.

Kıkırdak dokusunda ana kollajen tip 2'dir. Yaralanma sonrasında oluşan kıkırdak dokusunda tip 1 kollajen de bulunur. Yaklaşık 1 yıl kadar onarım dokusunda kalabilir (29). Proteoglikan düzeyi ise yeni oluşan dokuda azdır. Burada, hücreler kondrositlerden çok fibrositlere benzemektedir ve ekstrasellüler matriks kollajen tip 1 demetinin karakteristik dizilimini gösterir (29). Tam kat defektlerde onarım dokusunun subkondral kemiğe bağlanması daha iyi olmaktadır (29). Kalsifiye kıkırdak ile kemik arasındaki temasın artması dokunun direncini artırır.

Yüzeyi düzensiz olan alanlarda hücre, proteoglikan ve tip 2 kollajen miktarının daha az olduğu tespit edilmiştir (29). Yeterince kaliteli olmayan matriks kıkırdak dokuda anormal yük dağılımına ve gerilmeye neden olur.

Yüzeysel yaralanmalar ilerlemez ve osteoartrite neden olmaz. Bu yüzden kısmi kalınlıktaki kıkırdak yaralanmalarının klinik önemi tartışmalıdır (28). Eğer yaralanan kıkırdak bölgesinin genişliği eklem hareketlerini bozacak düzeyde olursa ya da yük binen kritik bir bölgeyi içerirse eklem harabiyeti artar ve osteoartrit süreci hızlanır (29). Proteoglikanların antiadheziv özelliklerinden dolayı iyileşen kıkırdak dokusu ile normal kıkırdak dokusu arasındaki birleşmenin sağlanması zordur ve genellikle yarık formasyonu meydana gelir (29). Yarık oluşması kıkırdağın kalitesinde azalmaya neden olur. Kıkırdak doku ne kadar kaliteli iyileşse de aradaki sınır kaybolmaz. Tam birleşmenin sağlanamadığı bu kıkırdak bölgesinin strese maruz kalması dejeneratif sürecin başlangıcını oluşturur.

Onarım dokusunun ilk altı ayında hiyalin kıkırdak özelliklerinin bulunmasına rağmen altıncı aydan itibaren onarım dokusundaki fibroblast sayısı artar (29). Özellikle yüzeysel tabakadaki tip I kollajen miktarında artma ve

düzensizleşme olur. Yeni oluşan doku, fibröz kıkırdığın özelliklerinin taşımaya başlar.

Eğer hücreler önemli matriks makromolekül anormalliklerini onarmazsa ya da matriks molekül kaybı devam ederse doku bozulacaktır. Bu tür bir yaralanmanın geri dönüşümsüz olacağı ve progresif artiküler kıkırdak kaybına neden olacağı kesin değildir. Kondrositlerin proteoglikan üretim sınırlarını aşmamak şartıyla, fibriler kollajen ağ sağlamsa ve yeterli sayıda canlı kondrosit varsa, muhtemelen kondrositler matriksi restore edebilir (25). Bu koşullar sağlanamadığında hücreler matriksi restore edemezler, kondrositler aşırı yüklenmeye maruz kalır ve doku dejenere olur. Subkondral kemik bölgesindeki hasar da bazı durumlarda artiküler kıkırdak dejenerasyonuna neden olabilir. Çünkü kondral ve subkondral yaralanmalar belirgin doku bozulmasına neden olmazlar, eklem kıkırdığının mekanik yaralanmalara karşı geçici olarak hassasiyeti artar. Bu yüzden eklem travmasından sonra kıkırdağa yük verme yoğunluğunun minimize edilmesi önerilir (25).

Aynı tamir hücrelerinin farklı tipte doku (kemik ve kıkırdak) üretmesi nedeniyle osteokondral defektin kemik ve kıkırdak defekt bölgelerinde hücrelerin diferansiasyonları ve çevre ortamları farklıdır. Bu hücrel çevrelerde mekanik, biyolojik, elektriksel v.b. faktörlerin önemli farklılıklarının olup olmadığı netleşmemiştir (25).

Bazen tamir dokusu değişmeden devam eder ya da progresif bir remodelizasyon olur, fakat osteokondral defektlerin büyük çoğunluğunda bir yıldan az bir sürede matriks proteoglikanlarının tükenmesi, fragmentasyon, fibrilizasyon, kollajen içeriğinde artış ve kondrosit görünümlü hücrelerde kayıp görülmeye başlar (25). Kalan hücrelerin çevresindeki yoğun kollajen fibril demetleri nedeniyle fibroblast görünümlü hücreler olduğu varsayılır. Bu fibröz doku genellikle açıkta kemik alanları bırakarak parçalanır (25).

Kıkırdak tamir dokusunun kötü mekanik özellikleri, hızlı bozulmasından sorumlu olabilir (25). Osteokondral defekti başarıyla dolduran tamir dokusu bile normal artiküler eklem kıkırdağının sertlik ve dayanıklılığından yoksundur ve daha geçirgendir (25).

Normal eklem kıkırdağı ve onarım kıkırdağının mekanik özellikleri arasındaki farklılıklar ve tamir kıkırdağının hızla bozulması matriks içeriğindeki ve organizasyonundaki farklılıklar ile açıklanabilir. Tamir kıkırdağının aşırı artması organizasyon eksikliğinden ve kollajen fibril ağ eksikliğinden kaynaklanabilir (25). Kollajen fibrillerin oryantasyonu hiyaline en çok benzeyen kıkırdak tamir dokusunda bile normal eklem kıkırdağı örgüsünde değildir. Kıkırdak tamir dokusu hücreleri ile matriks makromolekülleri (özellikle kollajen fibril ağ ve proteoglikan makromoleküller) ile arasında olan normal ilişkisini kaybeder (25). Bu, bazı makromoleküllerin konsantrasyonundaki eksiklik veya normal kıkırdak dokusunun oluşumunu engelleyen tip I kollajen gibi moleküllerin varlığı makromoleküllerin organizasyonundaki yetersizliğe neden olabilir. Onarılan kıkırdak matriksinin azalmış dayanıklılık ve artmış permeabilitesi, eklem kullanımı sırasında makromoleküler ağa binen yükü artırabilir bu da matriks kollajen ve proteoglikanlarının progresif yapısal yıkımı ile sonuçlanır.

Kondral ve osteokondral defektlerin yaşa bağlı farklılıkları net olarak açıklanmasa da kemik dokuda çocuklarda daha hızlı iyileşme etkisi bilinmektedir. İskeleti immatür çocuklarda mezenşimal kök hücrelerin migrasyon, diferansiasyon ve proliferasyon etkilerinin daha fazla olması ve daha fazla matriks makromolekül sentezi yapmaları beklenir. Ayrıca büyüyen bir eklem, kondral ve osteokondral defekt tarafından oluşturulan mekanik anormallikleri azaltarak artiküler yüzey remodelizasyonu yapma potansiyeline sahiptir.

2.2.5. Kıkırdak iyileşmesini etkileyen faktörler

Kıkırdak yaralanmalarını iki kategoriye ayırmak mümkündür (20):

- 1) Hücrelere zarar vermeden doğrudan matrikse mekanik travma: Bu durumda, matriks bileşenlerinin kaybı, yeni proteoglikan molekülleri sentezlemek için kondrosit yeteneğini aşmıyorsa kıkırdak restore edilebilecektir.
- 2) Künt ya da penetran travma ile matriks ve hücrelerin mekanik yıkımı: Bu klinikte en çok rastlanılan durumdur ve onarım sonuçları birkaç farklı faktöre bağlıdır.

Derinlik

Derinliğe bağlı olarak artiküler kıkırdak defektleri kondral ve osteokondral defekt olmak üzere ikiye ayrılır. Pür kondral defekt subkondral kemiğe kadar tam kat kıkırdak ayrılması ya da parsiyel ayrışan kıkırdak flebidir (20). Bu defektlerin büyüklüğü ve derinliği artarsa kendi kendine onarılamazlar. Onarımın sonucu yaralanmanın subkondral vasküler kemik iliğine ulaşp ulaşmadığına bağlıdır (17,20). Osteokondral defektler ise altta yatan subkondral kemiğin içine uzanan tam kat kıkırdak defektleridir. Osteokondral defektler kemik iliği mezenşimal progenitör hücrelerinin tidemarkı geçerek migrasyonu için yol açarlar. Bu onarım fibrokartilaj ile iyileşir. Bu nedenle defektin derinliği onarım yanıtının uyarılması için çok önemlidir. Bu onarım dokusu biyomekanik ve yapısal olarak hiyalin kıkırdaktan daha kötüdür. Bu nedenle yük taşımak için uygun olmayabilir (20).

Defektin büyüklüğü

Tamir yanıtında defektin büyüklüğü önemli bir faktördür. 3 mm'ye kadar çap büyüklüğündeki defektler tamamen onarılabilirken, 3 mm'den büyük çaptaki defektler tam tamir olamaz (20). Artiküler kıkırdağın tamir yanıtı defektin hacim ve yüzey alanının büyüklüğüne bağlıdır. 1 cm² lik defektlerin subkondral kemiğe stres dağılımı etkileri düşük olasılıklıdır ve muhtemelen ilerlemez (20).

Yaş

Yaş osteoartrit gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Yaşlanmayla kıkırdaktaki kondrositlerin popülasyonu ve hidrasyonu azalır. Kondrositlerin mitoz ve sentez aktiviteleri de yaşla azalır. Kondral defektlerin iyileşme yanıtları gençlerde yaşlılara göre daha iyidir. Çocuklar ve gençlerde osteokondral lezyonlar gelişirken, yetişkinlerde iyi gelişmiş ve olgunlaşmış kalsifiye tabaka dolayısıyla pür kondral lezyonlar gelişir. Fizi açık çocuklarda OCD sorunsuz iyileşirken, erişkinlerde nadiren iyileşir (20,22).

Travma

Eklem yüzeyine ani ağır darbe ya da eklem kıkırdağına tekrarlayan yüklenme, hücresel dejenerasyon ve hücre ölümüne yol açan kondrosit mikro hasarına neden olabilir. Bu aynı zamanda hidrasyonun artmasına, kıkırdağın fissürleşmesine ve subkondral kemiğin kalınlaşmasına yol açan kollajen matrisin bozulmasına neden olur. Travma kondrositlerin proteoglikan üretiminin azalmasına yol açar (20). Kıkırdağın dış yüzeyi sağlam görünse de gerçekte yumuşama ve fimbrileşme eğilimindedir.

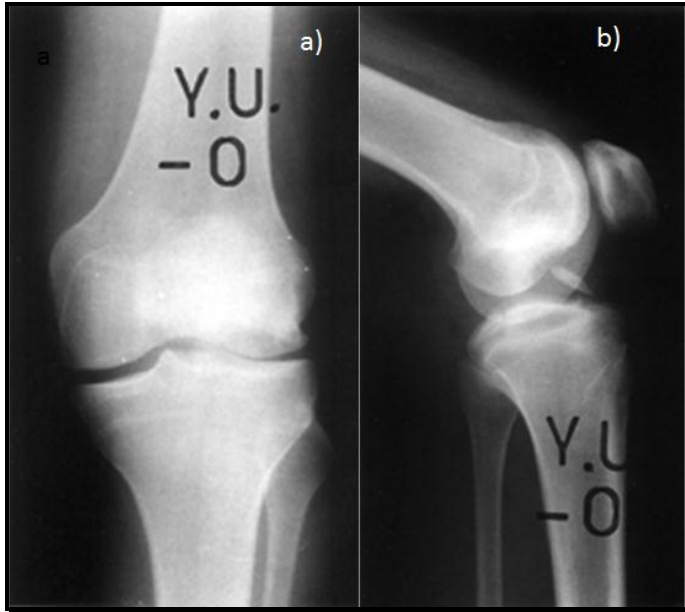
Eklem mekanik dizilim bozukluğu eklem anormal yük bindirir, bu da erken dejenerasyona yol açan kıkırdakta aşırı fokal strese neden olur. Defektin yük binen alanda olup olmaması kıkırdağın onarım yanıtını etkiler. Bu, diz eklemde düzeltici osteotomi için temel oluşturur. Kıkırdağın yük binme yanıtında farklı davranması, immobilizasyon veya yük binmenin azaltılmasına, bu da belirli bir limite kadar reversible olan GAG sentez ve agregasyonunda azalmaya neden olur. Immobilizasyon aynı zamanda küçük proteoglikan moleküllerinin azalmasına ve kollajen liflerinin geri dönüşümsüz bozulmasına neden olur (20). Rejener dokunun özellikleri yük taşıyan yüzeyin üstün yapısal ve mekanik özellikleriyle aynı özellikte olmaz. Ancak tamamen normal kıkırdak rejenerasyonu ön koşul olmayabilir. Tekniklerin çoğunda yeni oluşan kıkırdak, doğal eklem kıkırdağının aynısı olmasa da hastaların semptomları ve eklem hareketlerinde anlamlı gelişme görülmüştür (20).

2.2.6. Kıkırdak yaralanmalarında kullanılan tanı yöntemleri

Kıkırdak yaralanmalarında birçok tanı yöntemi kullanılabilir. Bunlar radyografi, ultrasonografi, tomografi, sintigrafi, manyetik rezonans görüntüleme ve artroskopidir.

Radyografi

Ucuz ve kolay erişilir olması nedeniyle eklem rahatsızlıklarında radyografi ilk uygulanacak tetkiktir. Dizin rutin radyolojik incelemesi, ön arka (anteroposterior) ve yan (lateral) olmak üzere en az iki projeksiyon içermelidir. Bunlara sıklıkla tünel ve tanjansiyel patella grafileri ilave edilebilir. Subkondral defekt, subkondral kırık, eklem hattında bozulma, eklem diziliminde bozulma ve eklem aralığında genişleme gibi bulgular saptanabilir ve bunlar kıkırdak harabiyeti oluşturan mekanizma ya da hastalık hakkında fikir verebilir. Şekil 9'da osteokondritis dissekansın radyografik görüntüsü izlenmektedir. Çoğu zaman kondral defekti ve büyüklüğünü belirlemede yetersiz kaldığı için ek tanı yöntemleriyle desteklenmektedir.



Şekil 9. Osteokondritis dissekansın direkt radyografik anteroposterior(a) ve lateral (b) planda görünümü (27).

Artrografi

Eklem içine radyopak madde enjekte edilerek yapılan radyografi tekniğidir. Eklem kıkırdağını ve yaralanmalarda subkondral kemik dokuyu direkt grafiye göre daha iyi gösterir. Ancak invaziv bir işlem olması ve manyetik rezonans görüntülemenin daha ayrıntılı bilgi vermesi nedeniyle kullanımı azalmıştır.

Ultrasonografi

Ultrasonografi özellikle eklem etrafındaki bağları ve yumuşak dokuyu değerlendirmede kullanılabileceği gibi eklem kıkırdağını değerlendirmek amacıyla da kullanılabilir. Ancak yeterli bilgiyi her zaman sağlayamadığı için tercih edilen bir tanı yöntemi olmamıştır. Artroskopik USG probu geliştirilmiş olup, eklem dejenerasyonunun tanısında ve ölçümünde kullanılmaktadır (31).

İnceleme sonucunda operatörün bilgilendirilmesi ile sınırlı kalması, incelemenin dizin ancak belirli pozisyonlarında yapılabilmesi, travmatize hastada dizin bu pozisyonlara getirmenin olanaklı olmaması, menisküs anterior boynuzlarının ve anterior çapraz bağların görüntülenememesi ve diğer radyolojik modalitelere göre bilgi birikiminin eksikliği sonografinin dezavantajlarını oluşturmaktadır (32). Patellofemoral eklemden patellanın ultrasonografi dalgalarının geçişine engel olması patellar artiküler yüzeyin dolayısıyla retropatellar artiküler kartilajın değerlendirilmesini olanaksızlaştırmaktadır.

Sintigrafi

Sintigrafi, seçiciliğinin zayıf olması nedeniyle kıkırdağı değerlendirmek için primer kullanılacak bir tanı yöntemi değildir. Radyonükleid tutulumun arttığı kırık, enfeksiyon ya da tümöral lezyonların çoğunda zaten radyografinin yüksek tanısal değerinin olması sintigrafik taramayı gereksiz kılmaktadır (32). Travma sonrasında radyografik olarak saptanmayan ancak sintigrafik ve MRG ile tespit edilebilen gizli trabeküler fraktür (bone bruise) gösterme amaçlı ya da eklemden etrafında dejenerasyona sebep olan enfeksiyon ya da yaygın kondral dejenerasyon veya kontüzyon gibi durumlarda bilgi verebilir (32). Ancak sonuçların nonspesifik

olması ve morfolojik değişikliklerin (kondromalazi, sinovyal plika ya da osseöz kontüzyon gibi) tanımlanamaması patellofemoral eklem hastalıklarında sintigrafik taramanın dezavantajlarıdır (32).

Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi kıkırdak ile birlikte kemik patoloji düşünöldüğü zaman kullanılabilecek bir yöntemdir. Koronal, sagittal ve aksiyal planda görüntü elde edilebileceği gibi üç boyutlu konfigürasyon da oluşturulabilmektedir. Travma sonrasında açıklanamayan ağrı ve efüzyonda eklem ulaşan nondeplase fraktür araştırması amacıyla kullanılabilir. Kıkırdak içinde görölen efüzyon kıkırdak hasarını gösterir. Artrografi eşliğinde yapılırsa eklem kıkırdağının yüzeyini değerlendirmede daha anlamlı bilgi verebilir.

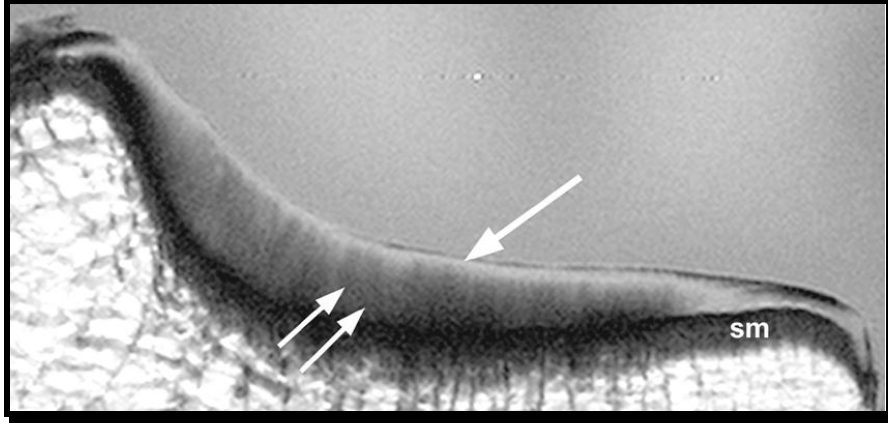
Manyetik rezonans görüntöleme

Diğer görüntöleme yöntemleri eklem kıkırdağı hakkında sınırlı bilgiler verirken MRG eşsiz yumuşak doku kontrastı ve çok düzlemli görüntöleme imkanıyla artrografi ve BT artrografinin yerini almıştır. MRG'nin eski görüntöleme tekniklerinden hiçbirisiyle ilişkisi yoktur. Görüntüleri hastayı güçlü bir manyetik alan (dünyanın manyetik alanından yaklaşık 30.000 kez daha güçlü) içine koyarak elde edilir (33). İnvaziv olmaması, osseöz, kondral ve yumuşak doku bilgilendirmesini yüksek rezolüsyonla yapabilmesi, BT'de olduğu gibi görüntöleme planının sadece transvers düzlemde sınırlı olmayıp tüm planlarda görüntü alabilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle MRG günümüzde kıkırdak yaralanmalarında başka bir görüntöleme yöntemine gerek kalmaksızın tercih edilen temel görüntöleme yöntemi olmuştur (16). Noninvaziv olduğundan tedavinin izleminde de sıkça yararlanılır. Kondral yumuşak doku ve subkondral kemik bütönlüğünü gösterme kabiliyetinin yüksek ve diğer radyografik yöntemlerden üstündür.

Standart MRG sekansları T1 ve T2, intrensik relaksasyon süresi ve lokal doku özelliklerinin yansımına göre ayrılırlar (16). T1 ağırlıklı sekans, mükemmel anatomik detay ve kıkırdak ve subkondral kemik arasındaki yüksek

kontrast sağlar. T2 ağırlıklı görüntüler eklem sıvısının yüksek sinyal yoğunluğuyla artrogram benzeri etki elde etmekte kullanılır. Ekstraselüler matriksin kollojen organizasyonu bu teknikle ölçülebilir (16).

MRG'de T2 sekans incelemede normal kıkırdak doku üç tabaka halinde görünür. İnce, düşük sinyalli bir yüzeyel tabaka, daha yüksek sinyalli bir orta tabaka ve düşük sinyalli bir derin tabaka tarif edilmiştir (32). Bu tabakaların histolojik kıkırdak bölgeleriyle korelasyonu sağlanamamıştır. Fakat kollajen liflerin kalınlığı ve oryantasyonundaki farklılıklarla ilgili olabileceği düşünülmüştür (32). Şekil 10'da eklem kıkırdağının MRI ile yüksek rezolüsyonlu görüntüsü izlenmektedir.



Şekil 10. Medial tibial platoda eklem kıkırdağının MRI görüntüsü (34).

Kıkırdak yaralanmalarının erken dönem değişiklikleri yumuşama ve bül oluşumu ile başlar. Geç dönem değişiklikleri yüzey düzensizliği, önce sıg ardından derin erozyonlar, fissürler, en son tüm kartilaj kalınlığı kaybı ve altındaki kemiğin eburnasyonudur (32). Erken dönem değişikliklerde T1 ağırlıklı imajlarda kartilaj içinde düşük sinyal içerikli, T2 ağırlıklı imajlarda parlak sinyal içerikli alanlar görülmektedir. Geç dönem değişikliklerde yüzey düzensizliği ve fokal defektler şeklinde kendini gösterir. Şekil 11'de osteokondral defektin MRG'de görüntüsü izlenmektedir.



Şekil 11. OCD’da osteokondral defektin MR görüntüleme ile koronal kesitte görünümü (27).

MR artrografi kıkırdak defektlerini göstermede daha etkili olmasına rağmen invaziv olması nedeniyle çok fazla tercih edilen bir yöntem değildir. MR artrogramda kartilajda bilaminar görünüm izlenir (32). Yüzeyel kartilajda sinyal intensitesi hafifçe artar. Artiküler kartilaj içine kontrast madde absorbe ve intravaze olur. Hasarlı kartilajın kontrastı alımı MR artrogramda BT artrogramdan daha belirgindir.

MR ile kıkırdak değerlendirme sisteminde 5 grade bulunmaktadır (Outerbridge) (32).

Grade 0: Normal

Grade 1: Anormal sinyal intensitesi

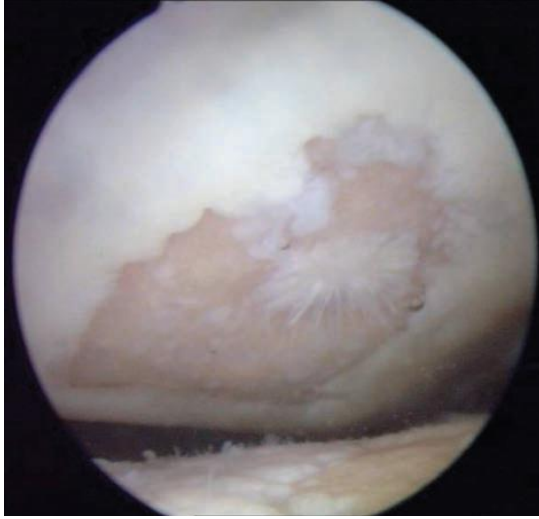
Grade 2: Yüzey düzensizliği

Grade 3: Kemiğe ulaşmayan kısmi kalınlık kaybı

Grade 4: Kemiğe ulaşan tam kalınlık kaybı ve subkondral kemikte reaktif değişiklik

Artroskopi

Artroskopi günümüzde eklem kıkırdağını değerlendirmede kullanılan en önemli ve en güvenilir tanı ve tedavi yöntemidir. Şekil 12’de bir osteokondral defektin artroskopik görüntüsü izlenmektedir. Outerbridge sınıflaması sıklıkla kullanılmaktadır (35). Kıkırdağın sertliği çengel ile palpe edilir. Defekleri değerlendirmek için mükemmel görüş sağlar (Şekil 12). Artroskopi ile kıkırdak dışı dokular da değerlendirilebilir ve bu dokulara yönelik kapsamlı müdahaleler yapılabilir. Aynı şekilde kıkırdak yaralanmalarına yönelik mikrofraktür, traşlama, mozaikplasti, abrazyon artroplastisi gibi birçok yöntem artroskopi ile uygulanabilir.



Şekil 12. Patellofemoral kıkırdak defektinin artroskopik görüntüsü (36)

Outerbridge sınıflamasına göre artroskopik kıkırdak değerlendirmesi (35):

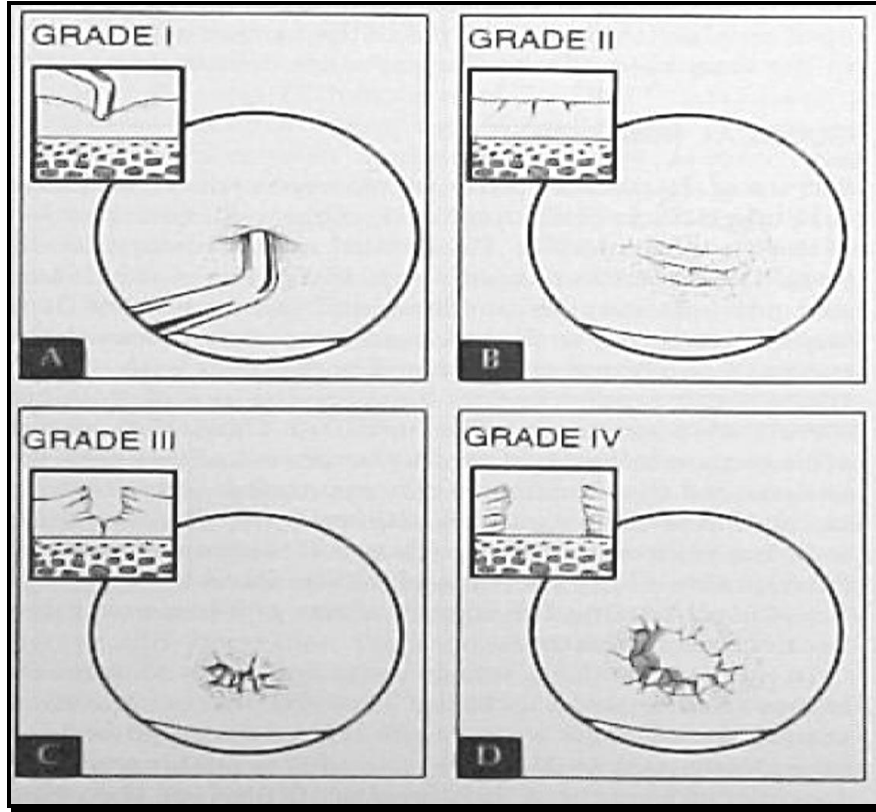
Grade 0: Normal

Grade 1: Yumuşama (Şekil 13)

Grade 2: Yüzey düzensizlikleri, fibrilasyon ve fissürler (Şekil 13)

Grade 3: Subkondral kemiğe ulaşan çatlaklar ve fibrilasyonlar (Şekil 13)

Grade 4: Eklem kıkırdağının kaybolduğu ve subkondral kemiğin görüldüğü erozyonlar (Şekil 13)



Şekil 13. Kıkırdak lezyonlarının artroskopik görüntüsüne göre Outerbridge sınıflaması (A,B,C,D: Grade I’den IV’e kadar) (29).

2.2.7. Kıkırdak defektlerinde uygulanan tedavi yöntemleri

Eklem kıkırdak lezyonlarının tanısı koyulduktan sonra erken dönemde tedavisi; eklem fonksiyonlarının korunması, hastanın ağrısının giderilmesi ve erken osteoartrit gelişiminin önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Eklem kıkırdağı hasarının iyileşme kapasitesi sınırlı olsa da hastada kıkırdak hasarını artıracak malaligment, menisküs yaralanması, bağ yaralanması ve dejeneratif eklem hastalığı yoksa, gençlerde, çok yüzeysel ve küçük lezyonlar ilerlemeyeceği bilindiğinden ve 3 mm’ye kadar osteokondral lezyonlar (20) konservatif tedavi edilebilirler. Konservatif yöntemler ekleme binen yükün azaltılmasını içerir (22). Hastanın kilo vermesi, aktivite değişikliği ve eklemi aşan

kasların kuvvetlendirilmesi yükün bir kısmını azaltabilir. Destekleyici ayakkabılar ve breysler de analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar kadar etkilidirler (22).

Cerrahi teknikleri kullanarak tedavinin amacı hastanın semptomlarını hafifletmek ve eklem kıkırdağının biyomekanik ve fizyolojik özelliklerini kaybetmeden mikro yapısını eski haline getirmektir (3). Osteokondral defektlerin sağaltımında çok değişik cerrahi ve biyolojik kaynaklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Cerrahi tedavi seçenekleri; debridman, kemik iliği stimülasyonu, defekti doldurmak için transplantasyon, hücre bazlı tedavi ve büyüme faktörlerinin ya da farmakolojik ajanların kullanımını içermektedir (2,4,22). Tedavinin seçimi primer olarak lezyonun büyüklüğüne ve hastanın aktivite isteğine bağlıdır ve yöntemler tek tek ya da birkaç yöntemin kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. 40 yaşından küçükler için uygulanan cerrahi tedavinin sonuçları 40 yaşından büyükler için uygulananlardan daha iyidir (22).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar ve deneyimler hastanın yaşı, lezyonun büyüklüğü gibi parametrelere göre çeşitli öneriler ve algoritmalar elde edilmesini sağlamıştır. 2 cm'e kadar olan lezyonlarda abrazyon kondroplastisi, artroskopik debridman ve lavaj, mikrokırık gibi kemik iliği uyarma teknikleri, osteokondral otogreft transferi önerilirken, boyutu daha geniş ya da çoklu lezyonlarda ise otolog kondrosit implantasyonu, taze osteokondral allogreftler kullanılmalıdır (36). Uygulanacak yöntem ne olursa olsun, kabul edilmiş genel görüş, eklem kıkırdak lezyonlarının tamirinin hiyalin kıkırdak ile yapılması gerektiği yönündedir. Hiyalin kıkırdak ile iyileşme amacına en yakın sonuçlar, osteokondral otogreft transferi, otolog kondrosit implantasyonu ve doku mühendisliği ile üretilen kıkırdak benzeri dokunun transplantasyonu yöntemleri ile alınmaya çalışılmıştır, fakat henüz bu amaca tam olarak ulaşamamıştır. Bu yüzden farklı hücre kaynakları, bunları lezyona gönderme taşıyıcıları, büyüme faktörlerinin eklenmesi ve genetik değişiklikler yapılması gibi yeni yöntemler geliştirmeye çalışan araştırmalar devam etmektedir.

Kıkırdak defektlerinde tedavi yöntemleri başlıca beş grupta sınıflandırılabilir:

1. Eklem yüzeyini yenileme ve kemik iliği stimülasyon teknikleri
2. Defektin doldurulması teknikleri
3. Hücre kökenli tedavi
4. Farmakolojik ajanlar
5. Diğer tedaviler

2.2.7.1. Eklem yüzeyini yenileme ve kemik iliği stimülasyon teknikleri

Bunlar debridman ve lavaj, subkondral kemiğin oyulması, mikro kırık ve aşındırma artroplastisi uygulamalarıdır (2,4,22). Dizde küçük semptomatik eklem kıkırdağı lezyonlarının tedavisinde en sık uygulanan yöntemdir (1). Bu prosedürler diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında teknik olarak basit ve maliyeti düşüktür (1).

Eklem hyalin kıkırdağının restorasyonunun felsefesi; intramedüller mezenşimal multipotansiyel hücrelerin subkondral kemik plağı delip geçmesinin uyarılması veya artmış kan akımı yoluyla defektif bölgeye yeni progenitor hücrelerin göçünün provake edilmesi ile matriks oluşumu ve kondrosit stimülasyonudur (1,5). Ancak bu yöntemler hasarlı bölgelerdeki kıkırdağın tam olarak onarılmasında yetersiz kalırlar. Ayrıca bu teknikler dejeneratif artropatinin gelişimini önleyemediği gibi hyalin kıkırdağın onarımını da sağlayamazlar (2). Oluşan doku orijinal hyalin kıkırdakla aynı özelliklere sahip olmayan fibröz kartilajdır (3).

Mezenşimal kök hücrelerin oldukça az olan genel vücut konsantrasyonları yaşla daha da azalır (1). Yaşlılarda bu yöntemler gençlerdeki kadar etkili olmayabilir. Kondral defekti iyi doldurmuş stabil bir pıhtı oluşumu tekniğin başarısı için çok önemlidir. İnstabil pıhtı defektin yalnızca bir bölümünü doldurarak suboptimal onarıma neden olacaktır. Kalsifiye kıkırdak tabakası iyice temizlenmelidir (1). Bu mikrofraktür tekniğinin nihai başarısı için çok önemlidir

(1). Oluşturulacak kanalların derinliği subkondral plak ile kemik iliği ilişkisini kuracak yeterlilikte olmalıdır (1). Kanaldan çıkan yağ damlacıklarını görmek derinliğin yeterliliğini gösterebilir.

Postoperatif devamlı pasif hareketler mezenşimal hücre diferansiasyonunu ve kıkırdak matriks sentezini uyarır (1). Altı hafta yük vermeden koltuk değneği kullanımı önerilir.

Debritman ve lavaj

Artroskopik debritman ile eklem traşlanması, sinoviektomi, eklem sıyrıklarının temizlenmesi, menisküs yırtıklarının temizlenmesi, eklem içi serbest cisimlerin ve osteofitlerin çıkarılması, ekleme sıkışan fibrilasyonların ve loose fleblerin alınması yapılabilmektedir (20,22,36). İrrigasyon ile dejeneratif enzimler ve substans P uzaklaştırır ve sinovyal sıvıda bulunan non-miyelinize C fibril sinir uçlarının ağrı yaratıcı etkileri nötralize edilir (37). Artroskopik traşlama ile hasarlı ya da ayrılmış kıkırdak doku debride edilerek uzaklaştırılır ve defektli alanın köşeleri düzeltilir. Artroskopik debritman ve lavajın amacı eklem içindeki enflamasyonu ve mekanik irritasyonu azaltmaktadır (22). Operasyon sonrası hastanın ağrısında azalma ve eklem fonksiyonlarında artma olur. Kısa dönem sonuçları iyidir fakat uzun dönem sonuçları yetersizdir. Klinik uygulamada genellikle mikrokırık veya dirileme gibi kemik iliği stimülasyonu yapan yöntemlerle birlikte yapılır (20). Artroskopik debritmandan sonra radyofrekans kullanılarak ablasyon yapılabilir ve eklem içi kanama azaltılabilir (1). Artroskopik debritman sonrasında hyalüronik asid uygulanması yapılabilir.

Radyofrekans kullanarak termal kondroplasti yapılabilir. Uygulandığı bölgelerde nekroz oluşturduğu için çok fazla tercih edilmemektedir (1). Abrasyon artroplastisi ise yüksek devirli bir tur motoru yardımıyla skleroze kemik alanları traşlanarak kanamalı ve canlı subkondral kemik dokusu ortaya çıkarılarak yapılır. Böylece hem ağrı oluşturan doku uzaklaştırılmış olur, hem de subkondral kemikteki pluripotent hücrelerin hasarlı bölgeye gelmesi sağlanır. Abrasyon

artroplastisi etkinliği kondral traşlamaya üstün olmaması nedeniyle popülaritesini kaybeden bir tekniktir.

Multiple drilleme

Multiple drilleme günümüzde halen popülaritesinin koruyan bir tekniktir. Sınırlı kondral lezyonlarda debridmanla birlikte uygulandığında sonuçların iyi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Debritmandan sonra 1.5 mm'lik kirschner teli ile 2-3 mm arayla drilleme uygulanır. Subkondral kemik dokudaki damarların da penetrasyonu ile kemik iliği kökenli mezenşimal hücrelerin ve büyüme faktörlerinin kondral hasar bölgesine gelmesi sağlanır. Osteokondral defektin yüzeyini iyileştirici etkisi olan bir fibrin pıhtı kaplar ve fibröz kıkırdak doku ile iyileşme olur (20).

Mikrokırık

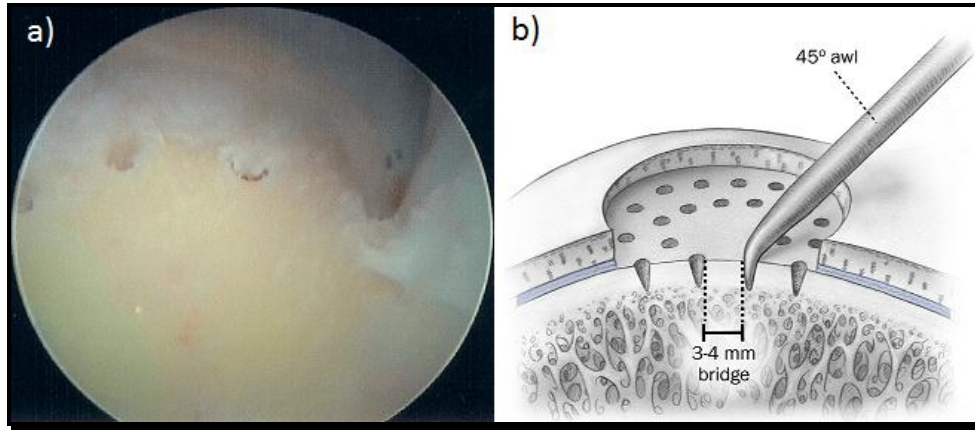
Sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. Etrafı tamamen normal artiküler kıkırdak ile kaplı subkondral plakaya kadar derinlikte kıkırdak defekti oluşturmak gerekir (20,28). Yöntemin başarısı defektin etrafında sağlıklı dik kenarlı normal kıkırdak olmasına bağlıdır (20). Debritmandan sonra lezyon içinde 2-3 mm aralıklarla 1,5-2 mm'lik kirschner teli ile subkondral kemiğe doğru 3-4 mm derinliğinde delikler açılır (Şekil 14) (28). Subkondral kemik bütünlüğü korunmalıdır. Bu teknikte de amaç kemik iliği mezenşimal hücre migrasyonunu, diferansiasyonunu ve proliferasyonunu uyarmaktır. Defekti kaplayan fibrin pıhtı iyileştirici mezenşimal hücreleri, growth faktörleri ve sitokinleri içerir. Küçük lezyonlarda etkili olmasına rağmen geniş yüzeyli defeklerde etkinliği zayıftır.

Mikrokırığın avantajları; prosedürün basit olması, düşük fiyatı, tek seansta yapılabilmesi ve hasta morbiditesi için düşük riskli olmasıdır (22, 28, 36). Ayrıca daha kompleks işlemlerin daha sonra yapılmasına engel oluşturmaz (22,36). Drillemeye göre avantajı ısı artışına yol açmadan veya subkondral kemikte yanma oluşturmadan tamir dokusunun yapışmasına olanak sağlayan pürüzlü bir doku oluşturmaları ve yüzeye dik uygulamanın daha kolay olmasıdır (20). Mikrokırık en

sık kullanılan ve en basit kondral defekt tamir yöntemi olmasına rağmen oluşan yeni kıkırdak hiyalin kıkırdak ile karşılaştırıldığında biyomekanik olarak daha kötü ve daha az dayanıklıdır (20,36).

Mikrokırıktan sonra doku tamir kalitesini etkileyen 5 faktör vardır (22,28);

1. Debritlemada kalsifiye kıkırdak tabakasının alınması
2. Penetrasyonlar arasında 1-2 mm kemik köprü bırakılması
3. Cerrahiden sonra erken devamlı pasif hareket
4. Korumalı yük verme
5. Mekanik akstaki herhangi bir belirgin anormalliğin mikrokirik işlemi ile birlikte düzeltilmesi



Şekil 14. Mikrokirik uygulamasının artroskopik (a) ve şematik (b) görüntüsü (1).

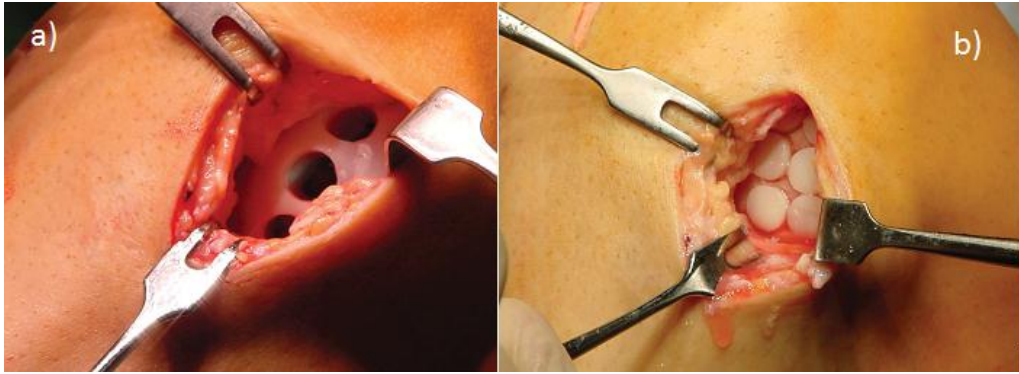
2.2.7.2. Defektin doldurulması teknikleri

Defekti doldurmak için otojen osteokondral transplantasyon, perikondrium, periosteum, tendon ve otojen kansellöz grefler osteokondral defektler için uygun sağaltım materyalleri olarak görülmektedir (2,3,4,20,22). Osteokondral defekt tedavisinin alternatif yolu defekt boyutuna uygun biyomateryallerle yapılan eklem yüzeyi onarımıdır. Biyomateryal olarak; kalsiyum tuzları, fosfat, hidroksiapatit, cam, seramik, karbon fiber ve polimerlerin yanında doğal kaynaklı kemik orjinli maddelerden; hayvan kemiği, sedef, mercan, odun gibi maddeler de kullanılabilir (1,20,38). Son dönemde hyalüronan bazlı polimerler defektin doldurulmasında

kullanılmaktadır (6). Biomateryaller; biouyumlu, bioaktif ve osteokondüktif olmalıdır (38). Biyomateryaller yeni kırık oluşumunda destek görevi görürler. Bu tedavi sonucunda da oluşan doku orijinal hyalin kırıkla aynı özelliklere sahip olmayan fibröz kartilajdır (3).

Otolog osteokondral transplantasyon

OATS (osteoartiküler transfers system) ya da mozaikplasti olarak da bilinen bu metod osteokondral defektlerin tedavisinde oldukça efektiftir (1). Yük binmeyen artiküler yüzden çok sayıda otojen osteokondral silindirik tıkaç alınıp, osteokondral defekt alanına aralarında 1-2 mm köprü kalacak şekilde yerleştirilerek artiküler yüzey yeniden oluşturulur (Şekil 15) (1). Tıkaçlar eklem yüzeyine dik silindirler şeklindedir. Tıkaçların arasında fibrokartilaj ile iyileşme olurken tıkaçların yüzeyinde hyalin kırık mevcut olup oluşan iyileşme dokusu mozaik bir hal alır. Tekniğin orijinali açık cerrahi şeklinde olmakla birlikte sıklıkla mini açık insizyonla yapılmaktadır. Hatta erişimin mümkün olduğu dizlerde artroskopik yapılabilmektedir (20).



Şekil 15. Mozaikplasti için greft alınan donör bölge (a) ve mozaikplasti uygulanan osteokondral defekt bölgesi (b) (1).

Diğer kırık nakillerine göre avantajları; ucuz ve etkin olması, yaşayan hyalin kırık nakledilmesi, tek seansta yapılabilmesi ve nispeten daha kısa rehabilitasyon süresidir (1,36). Tekniğin dezavantajları ise; teknik zorluk, özel ekipman gerekliliği, sınırlı donör greft alanı, subkondral kist oluşumu ve donör bölge morbiditeleridir (1,20,36). Bir diğer dezavantaj ise alıcı ve donör

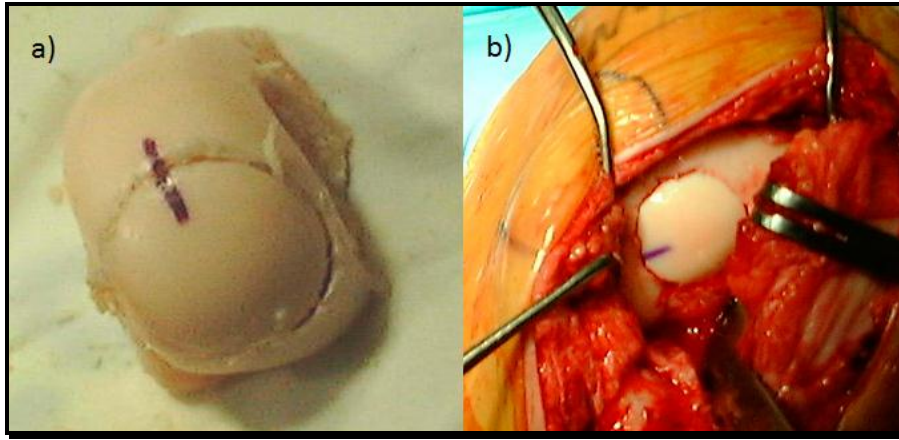
kıkırdakların kalınlık, oryantasyon ve yüzey farklılıklarıdır ki özellikle yük taşıyan eklemlerde greft çökmesine neden olabilir (1,20). Donör bölge iyileşmesi spongios kemik ve fibröz kıkırdakla olur. Donör bölge morbiditeleri büyük greftlerde (>8mm) daha fazla görülür (1). Greftlerin alıcı bölgeye yerleştirilmesi sırasında yüzey uyumsuzlukları olabilmektedir. Bu durumda aynı boyda ve hafifçe derine batan greftlerin sonuçları, biraz yüksek kalan greft sonuçlarına göre (basınca maruz kalacağından) daha iyidir (1). Greftin 1mm yüksek kalması yük verilince maruz kalacağı basıncı ortalama %50 artırır (1). Greftin alıcı bölgeye fiksasyon mekanizması ise pres-fit stabilizasyondur ve sonuç için iyi bir biyomekanik stabilizasyon önemlidir (1). Alıcı tünel ile greftin uzunlukları eşitse stabilizasyon en iyidir. Greftin boyu kısa ise sürtünme alanı azaldığından stabilizasyon daha kötüdür (1). Teknik %85-95 başarı sonuçları (1) ile 1-4 cm² lik kondral defektlerde uygulanabilmektedir (20).

Osteokondral allogreft transplantasyonu

Kadavradan artiküler kıkıdağın subkondral kemiğiyle birlikte alınarak osteokondral defektli bölgeye uygulanmasıdır (Şekil 16) (1). Grefti alırken derinlik, büyüklük ve alınış yeri uyum için önemlidir (1). Avantajları; büyük defektlerde hatta hemikondil defektlerinde kullanılabilmesi, tek seansta uygulanabilmesi, donör bölge morbiditesi olmaması ve orjinaline benzer mimaride onarım elde etmektir. Tek parça greft olduğundan otolog osteokondral greftlerdeki gibi silindirik tıkaçlar arasında ölü boşluk olmaz. Dezavantajları; yüksek maliyet, immünolojik reddedilme riski, hastalık bulaşma riski, tam olmayan greft kaynaması ihtimali, allogreftin büyüklüğünün ayarlanmasındaki teknik zorluk (1). Şekil 17’de osteokondral allogreft uygulanmış dizin MRI görüntüsü izlenmektedir.

Fresh frozen ve kriyoprezervasyon yöntemleriyle elde edilebilmektedir. Her iki yöntemde de yaşayan kondrosit sayısında azalma vardır. Klinik olarak başarı elde etmek için gerekli kondrosit sayısı eşik değeri bilinmemesine rağmen matriks sentezi ve fonksiyonlarının homeostazı için kondrositlerin yaşıyor olması önemli bir faktördür (1). Greftler elde edildikten sonra 4°C’de laktatlı ringer

solüsyonunda ya da kültür ortamında saklanabilirler. 14 günde ringer solüsyonunda saklananlarda %80, kültür ortamında saklananlarda %91 canlı kondrosit oranı tespit edilmesine rağmen tercihen bir hafta içinde kullanılır (1). Kriyoprezervasyon; besinden zengin, orta derece donma koruyuculu, minimal hücre donması elde etmeyi sağlayan kontrollü dondurma yöntemidir. Derin dondurucuda -80°C’de dondurularak elde edilen fresh frozen allogreftlerde azalmış canlı hücreye rağmen, azalmış immünojenite (doku reddi) ve azalmış hastalık bulaş riski avantajları vardır (1).



Şekil 16. Osteokondral allogreft (a), ve osteokondral allogreft uygulanmış dizin cerrahi görüntüsü (b) (1).



Şekil 17. Osteokondral allogreft uygulanmış dizin sagittal MRI kesiti (1).

2.2.7.3. Hücre kökenli tedavi

Otolog kondrosit implantasyonu

İlk olarak 1994 yılında açıklanan otolog kondrosit implantasyonu, tam kat kırıkta defektleri, kırıkta hücreleri ile restore etmek için yenilikçi, yeni bir tekniktir (1). Doku kültüründe kondrosit üretme 1980'li yıllarda yapılmış olup ortopedik cerrahide ilk doku mühendisliği uygulamasıdır (20). Hücre kökenli onarım tekniklerinde yeni hücre ve bunu çevreleyen matriks dokusu oluşumu sağlanır. İki aşamalı cerrahi prosedürdür. İlk aşamada hastanın kendisinden artroskopik biyopsi ile eklem yük binmeyen bir bölgesinden kırıkta örneği alınarak matriksten arındırıldıktan sonra, doku kültürüne in vitro ekilir ve kondrositler üretilir. İkinci aşamada 2-3 hafta sonra bu kondrositler hastanın defektine uygulanarak üzeri hastanın kendisinden (proksimal tibia) alınan periostal yama ile kapatılıp suture edilir (1,36). Ya da periost suture edildikten sonra defekte enjekte edilir (20,22). Multiple ya da 3,5-10 cm arası lezyonlar için otolog kondrosit implantasyonu etkili bir tedavi edici işlemdir (22). Otolog kondrosit implantasyonu 2cm²'den büyük, ICRS evre III ve IV lezyonları olan, 15-55 yaş arası, postoperatif rehabilitasyon programına uyacak yüksek beklentili hastalarda endikedir (36).

Avantajları defekte fibrokartilajdan ziyade hyalin benzeri kırıkta gelişimi, immünojenite ve hastalık bulaş riskinin olmaması ve uzun dönemde kırıkta iyileşmesi için daha iyi sonuçlar beklenmesidir (1,20). Dezavantajları ise; iki seansta uygulanması, uzun iyileşme süresi ve teknik zorluğudur (1,22). Ayrıca donör bölge morbiditesi ve periost grefti ile ilgili komplikasyonlar görülebilir (1). Hücre kökenli tedavi ile diğer tedavi metodlarının karşılaştırıldığında uzun dönemde belirgin iyi sonuçlar vermiştir (20). Kondrosit implantasyonu otojen yapılabildiği gibi allojenik de yapılabilmektedir fakat immünolojik reaksiyon ve hastalık bulaş riski vardır (36).

Hücre kökenli ve destek doku tedavisi

İkinci jenerasyon hücresel tedavi tekniğidir. İlk aşamada hastadan alınıp doku kültüründe üretilen kondrositler, defekti dolduracak bir destek iskele

materyaline emdirilerek ikinci aşamada kondral defekte uygulanır (1). Bu iskele oluşturacak materyallerin biyouyumlu ve biyobozunur olması gerekir.

Matriks ile ilişkili kondrosit implantasyon prosedüründe ise üretilen kondrositler domuz tip I/III kollojen membranına emdirilerek kullanılır (1). Bu kollajen membranların bir yüzeyi pürüzsüz ve düşük sürtünme alanlı, diğer yüzü kondrosit yerleşmesi için çatlaklar içeren daha kabadır (1). Bu tekniklerin avantajları ise iskele dokusu içinde daha iyi hücre dağılımı ile periost grefti alma, implante etme ve komşu kırıkdağa suturasyon olmadan daha kolay uygulama imkanındır. Ek olarak bu prosedürde erişilebilir lezyonlar artroskopik yapılabilir. Kondrosit implantasyonu komplikasyonlarının %26'sı açık ameliyatla ilgilidir (1). Ayrıca 3-7. aylarda vakaların %10-20'sinde periost hipertrofisi ortaya çıkar ve revizyona neden olabilir.

Hyalüronan bazlı iskelelere de kondrosit eklenerek hücre bazlı tedaviler uygulanmaktadır (1). Benzilik hyaluronik asit ester, 20 µm kalınlığında lifleri arasında değişken ölçekli çatlaklarda bir iskele oluşturmak için kullanılır. Hücre iletişim ve matriks birikimi için yapısal destek sağlamanın yanı sıra kondrositlerin dediferansiasyonunu önler ve kondrosit spesifik markerların ekspresyonunu artırır (1).

Üçüncü kuşak teknikler, kondroindüktif (kıkırdak farklılaşmasını ve oluşumunu uyaran) veya kondrokondüktif (kıkırdağın ve destek dokuların büyümesi için bir iskele oluşumu sağlayan) matrikslerin, allojenik veya fetal kök hücrelerin tek aşamada kullanımını içeren yöntemleri içermektedirler (20,36). Fakat henüz klinik kullanım için FDA onayları bulunmamaktadır. Dördüncü kuşak kırıkdağ tamir teknikleri ise, farklı dokulardan elde edilen kök hücrelerin kullanımı, doku mühendisliği ve gen tedavisi yöntemlerini içerir (36).

Mezenşimal kök hücre tedavisi

Bu teknikte ise defekti doldurmak için kullanılacak biyouyumlu malzemeye kemik iliği kökenli hücreler emdirilerek uygulanır (6). Defekti

dolduracak iskele materyali olarak kollajen jel ya da hyalüronan bazlı destek dokular kullanılabilir.

2.2.7.4. Farmakolojik ajanlar

Parasetamol

Yaygın kullanımda ilk tercih edilen oral analjeziktir ve fayda görülürse uzun dönem kullanılabilir. Yan etki güvenliği ve maliyet açısından NSAİ ilaçlara tercih edilirler. Toplam günlük doz 4g'ı geçmeden düzenli aralıklarla bölünmüş dozlarda kullanılır. Karaciğer hastalığı ve aşırı alkol tüketimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (39). Warfarinle birlikte kullanıldığında warfarinin yarı ömrünü uzattığından dikkatli olunmalı ve INR takibi yapılmalıdır (39).

Nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar

Parasetamol ile yeterli ağrı kesici etki alınamayan hastalarda kullanılır. Nonselektif COX inhibitörlerine benzer analjezik etki ve düşük gastrointestinal yan etki nedeniyle klinisyenler artık selektif COX-2 inhibitörlerini tercih etmektedir (39). Ancak selektif COX-2 inhibitörlerinin nonselektiflere göre yüksek maliyeti ve potansiyel kardiyovasküler riskindeki belirsizlik nedeniyle kullanımı çok yaygınlaşmamıştır. NSAİ ilaçlar oral, parenteral veya topikal kullanılabilirler. NSAİ ilaçlar akut böbrek fonksiyonlarında bozulma, sıvı retansiyonu ve hipertansiyona neden olabilirler (39).

Hyalüronik asit (HA)

Kıkırdakta proteoglikan makromoleküllerinin yapısında ve sinovyal sıvıda bulunan hyalüronan viskoelastisite için önemlidir. Enjekte edilebilen hyalüronik asit gibi visco suplemonter ajanlar eklem kayganlığını arttırarak fonksiyon görebilirler. Hyalüronik asit hasarlı eklem kıkırdağına geçer ve kıkırdağına bağlanır, eklem kıkırdağına potansiyel koruyucu destek sağlar. Kondral hasar sonrasında uygulandığında kıkırdak hücrelerini uyarak defektli alana lokalize olmalarını sağlar (5). Osteoartritte katalitik enzimler hyalüronan polimerlerinin moleköl ağırlığı ve konsantrasyonlarını azaltırlar. Osteoartritte 1 hafta arayla 3 kez intraartiküler hyalüronik asid enjeksiyonu 6 ay ağırları dindirir (39). Yan etkileri

efüzyon, akut eklem ağrısı ve enfeksiyondur (39). Hyalüronik asidin tek enjeksiyonluk formları mevcuttur. Haylüronik asid artroskopik kondral defekt tedavilerinden sonra sıkça intraartiküler uygulanmaktadır. Artroskopik debridman sonrasında hyalüronik asit uygulamasın erken dönemde iyi sonuçlar verdiğini ancak etkinin uzun süre devam etmediğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (1). Maliyetinin yüksek olması kullanımını etkileyen bir faktördür.

Glikozamin ve Kondroitin

Glikozamin sülfat ve kondroitin sülfat eklem kıkırdağında bulunan glikozaminoglikan türevleridir ve eczanelerde ve marketlerde reçetesiz satılabilmektedir (39). Özellikle osteoartritin erken ve orta dönem tedavisinde olmak üzere kıkırdak yaralanmalarında kullanılmaktadır. Kesin olmamakla beraber çok az analjezik etkileri olup kullanıldığında NSAİİ gereksinimini azaltırlar (39). Glukozamin sülfat deniz ürünlerinden elde edildiğinden deniz ürünlerine alerjisi olanlara kontrendikedir (39). Bunun dışında bir yan etkisi ya da kontrendikasyonu yoktur. Glukozaminin etki gösterebilmesi için en az 3 ay günde 1500 mg kullanılması gerekir (39). Glukozamin sülfat ve kondroitin sülfatın topikal ve intraartiküler uygulanmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Osteoartritte kullanımı ile hastalarda ağrıda azalma ve eklem fonksiyonunda artış tespit edilmiştir fakat radyografik gerileme gösterilememiştir.

Metilsülfonilmetan (MSM) ve Dimetil Sülfoksit

Her iki molekül de etkisini hücre membranının stabilizasyonunu artırarak ve medyatör salınımını azaltarak gösterir. Özellikle MSM bir dönem popüler olmakla birlikte, klinik beklentiler istenilen düzeyde olmadığı ve etkinliği konusunda çelişkiler olduğu için çok rağbet görmemektedir.

2.2.7.5. Diğer tedavi yöntemleri

Büyüme faktörleri ve gen tedavisi

Eklem kıkırdağının yeniden oluşumunu arttırmak için, terapötik proteinleri kodlayan genler sinovyal dokuya, kondrositlere, mezenşimal kök hücrelere veya doğrudan kıkırdak lezyonuna, vektör ile veya intraartiküler olarak yerleştirilebilir.

BMP-2, BMP-7, IGF-1, TGF- β , FGF, PDGF gibi kondro genetik faktörlerin hepsi, tamir dokusundaki kıkırdak hücre proliferasyonunu, dayanıklılığını, hücre dışı matriks yapımını arttırmaları ve fibröz kıkırdaktan hiyalin kıkırdağa dönüşümü arttırarak defektin daha kaliteli bir dokuyla doldurulmasını sağlarlar (1,36). Bu büyüme faktörleri kemik iliği mezenşimal kök hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyonunu stimüle ederler (1,5). Trombositlerin büyüme faktörlerinden zengin olduğu, in-vitro kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı ve kıkırdak lezyonlarının tamirinde önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır (36). Bu sürecin sonunda bu genler, kondrojenetik büyüme faktörlerinin sentezini, sinoviyal enflamasyonun durdurulmasını ve kıkırdak yıkımının inhibisyonunu sağlamış olmaktadır (36). At kondral defektinde fibrin pıhtı içine konan IGF-I kıkırdak iyileşmesinde kalitatif ve kantitatif artış ortaya çıkarmıştır ve postoperatif inflamasyonu azaltmıştır (1). Son invitro çalışmalar PGE2'nin kondrojenizde anabolik etkisini idda etmektedir (5).

PRP (plateletten zengin plazma)

Bu otolog kan ürünü içerdiği yüksek konsantrasyondaki platelet ve PDGF vb. mitojenler ile kıkırdak iyileşmesini artırabilir (1). PRP'nin yumuşak doku iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu hızlandırıp, geliştirdiği ve profesyonel sporcularda aşıl tendon rüptürü ve ACL greftinde cerrahi sonrası remodellingi arttırdığı gösterilmiştir. PRP mezenşimal kök hücrelerin proliferasyonu ve kondrosit diferansiasyonunu da artırır (1). PRP doku iyileşmesinin ilk basamaklarının biyolojik ortamını yeniden oluşturarak doku iyileşmesini hızlandırır. Pıhtıyı üreten, çok sayıda sitokin, adheziv proteinler ve growth faktörler sentezleyen plateletlerin üstün aktivasyondaki agregatıdır. Sentezlediği growth faktörler; PDGF, TGF-B, VEGF, FGF, IGF-1, EGF'dür (40). Bunlar lokal hücrelerden spesifik yanıtlar almakta rol oynar. Büyüme faktörleri hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, diferansiasyonunu ve matriks sentezini uyarır, kıkırdak metabolizması ve kondrojenizi etkiler ve kıkırdak iyileşmesini artırır.

Sanchez ve arkadaşları 12 yaşında profesyonel bir sporcu dizinde nontravmatik kondral avülsiyonu artroskopik fiksasyon ve PRP enjeksiyonu ile iyi

sonuçla tedavi ettiler (40). İki cm'nin üzerinde eklemden serbest bulunan avülse fragman pür kondraldı ve subkondral kemiği içermiyordu. Normalde cerrahi tespit ile iyileşme ihtimali düşük olan hasta spora geri döndü.

Osteotomi

Malaligment sorunu olan eklemlerde bir bölgedeki kıkırdağa yoğun yüklemenin tüm eklem dağıtılabilmesi için metafizyel osteotomi cerrahisi uygulanır (20). En sık varus dizlerde tek kompartman artrozu varken yüksek tibial osteotomi uygulaması yapılmaktadır. Aynı seansta artroskopik debritleme, mikrokırık veya dirileme ile kombine edilerek daha iyi sonuçlar elde etmek mümkündür (20).

Artroplasti

Sedanter yaşam tarzı olan 60 yaşından büyük hastalarda son dönem osteoartrit tedavisi eklem yüzeyi replasmanıdır (20). Artroplasti 45 yaşından genç hastalar için tercih edilmez (20).

OCD tedavi yöntemleri

Hastanın yaşına ve tutulma derecesine bağlıdır. Açık fizisi olan hastalarda sıklıkla konservatif tedavi ile iyileşir. Semptomatik osteokondral lezyonlarda konservatif tedavinin kısıtlı rolü olmasına rağmen birçok çeşitli tedavi yöntemi tarif edilmiştir; İmmobilizasyon, aktivite değişiklikleri, yük vermeme vs. Uzamış immobilizasyondan kaçınılmalıdır, çünkü eklem hareketi artiküler kıkırdak yıpranmasını etkilemektedir. Büyüme plağı kapanmadan önce tedavinin amacının iyileşmeyi destekleyerek lezyonun ayrılmasının önlenmesi olduğu konusunda tartışma yoktur (22).

Büyüme plağı açık olan çocuklarda prognoz en iyidir ve sadece takip yeterlidir (19). İn situ lezyonlar retrograd drilleme ile tedavi edilebilirler. Ayrılmış lezyonlarda ise abrazyon kondroplastisi veya yeni ve agresif teknikler tercih edilebilir (19). Büyük adolosan ve erişkinlerde prognoz tedaviden bağımsız olarak

daha az tatmin edicidir. Literatürde değişik tedavi teknikleri tarif edilmiştir: Delme, fragman eksizyonu, kraterin debritleme, tespit yöntemleri, greftleme, mozaikplasti (22). Artroskopi hem teşhis konulmasında faydalıdır hem de delme, küretaj, fragman tespiti ve eklem faresi çıkarılması işlemleri en az morbidite ile yapılabilir.

Ayrılan osteokondral fragmanın tespiti için kemik çivi, otojen kemik grefti, yivli kirschner telleri, kanüllü vida, başsız kompresyon vidası kullanılabilir (22). Tespitin uygun olmadığı durumlarda mozaikplasti, otolog kondrosit implantasyonu ve allogreftleme uygulanan diğer tedavi yöntemleridir (22).

2.2.8. Kıkırdak defektinin komplikasyonları

Enfeksiyon, hemartroz, iyatrojenik kıkırdak hasarı, implant gevşemesi, implantın artiküler kıkırdağı abrazyonu, fragmanın parçalanması, emilebilen vidaların yabancı cisim reaksiyonu, vidaların eklem içinde serbest cisim oluşturması, osteokondral donör bölgede fibrokartilaj hipertrofisi, lezyonun kaynamaması, geç kaynaması ve osteoartrit gelişmesi komplikasyonları vardır (22).

2.3. Hyalüronik Asid (HA)

HA yaşayan bütün organizmalarda hücreler arasındaki ekstraselüler alanın ana bileşenlerinden biridir. Sinovyal sıvı, sinovyal kapsül ve eklem kıkırdağının yüzeyel katmanları (lamina splendens) dahil olmak üzere hemen tüm eklem yapılarının ekstraselüler matriksinde yüksek konsantrasyonda (3-20 mg/ml) bulunan bir glikozaminoglikandır (10). Bu yüksek elastovisköz polimer kollajen fibriller ağı ile eklemdaki bütün interselüler boşluğu doldurur. HA sinovyal sıvı ve

eklem kıkırdığı dışında gözde vitröz humorda ve umbilikal kordda saf halde bulunur (10).

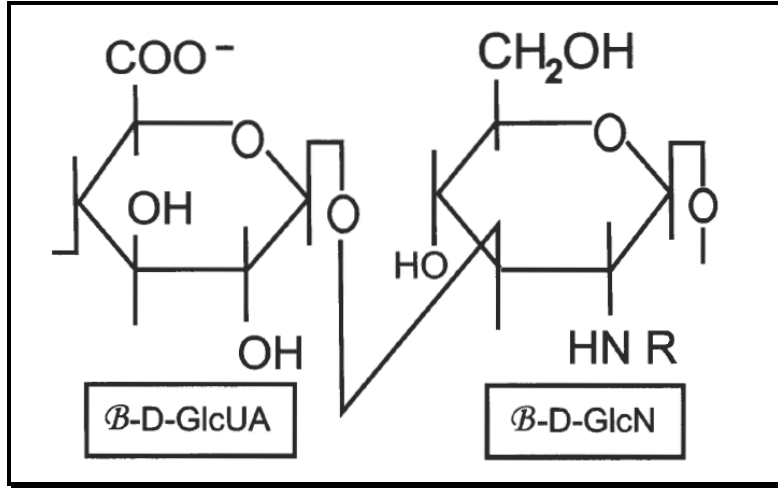
Hyalüronik asid sinovyal sıvının bileşiminde bulunur ve yük taşıyan eklemlerin kıkırdak yüzeylerindeki sürtünme etkisini kaygan hareket (lubrikasyon) sağlayarak azaltır (7). Eklem normal işlev görmesinde çok önemli rolü olan sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerini belirleyen HA içeriği ve molekül ağırlığıdır (7).

Hyaluronik asid kıkırdak hasarı tedavisinde ilk olarak yarış atlarında kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde osteoartritin tedavisinde HA'e ciddi miktarlarda bütçe ayrılmakta ve yapılan çalışmalarda yüksek maliyetine göre OA'de tedavi edici etkinliğinin olduğu gösterilmektedir (10). HA kullanmayan hastaların uzun dönem NSAİ ilaç ve gastroprotektif ajan kullandıkları düşünüldüğünde maliyetin çok da yüksek olmadığı görülür (41). Osteoartritte ve kıkırdak yaralanmalarında HA kullanımı giderek artmaktadır.

2.3.1. Hyalüronik asidin yapısı

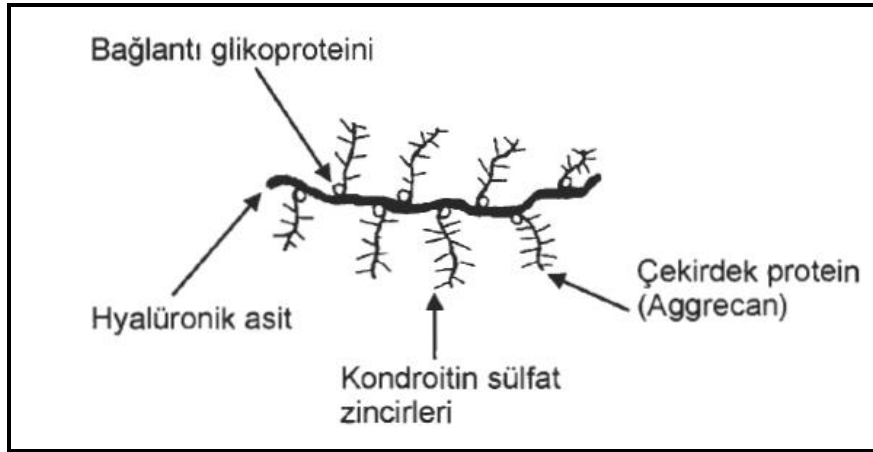
Hyalüronik asit (HA) ismi parlak ve transparan görüntüsünden dolayı Yunanca cam anlamına gelen hyalos kelimesinden türetilmiştir. Hyalüronik asit, moleküler yapısı 3-30 mikrometre uzunluğunda tekrarlayan N-asetilglukozamin disakkarid birimlerinden ve 1-4 halka pozisyonlarıyla glikozidik olarak birbirine bağlanmış glukoronik asitten oluşmuş lineer bir polisakkariddir (Şekil 18) (7,10,42). Hylan terimi ise hyalüronik asidin sentetik olarak çapraz bağlanmış preparatlarını ifade eder.

HA 0,6-2 mm kalınlığında amorf bir tabaka olarak kıkırdak yüzeyini kaplar ve kıkırdığın litik enzimlerine ve inflamatuvar hücrelerin penetrasyonuna karşı kısmen kıkırdığı korur(42).



Şekil 18. Hyalüronik asid B-D-Glukoronik asid ve B-N-D-glukozaminden oluşan disakkarit birimlerinin tekrarından oluşan uzun bir zincirdir (7).

Proteoglikanlar çekirdek protein monomerlerinin kümeleşmesinden oluşur. Bu çekirdek proteinlere kondroitin ve keratan sülfatın glukozaminoglikan yan zincirleri kovalent bağlarla bağlanmıştır (7). Bu yan zincirlerin varlığı kendisini oluşturan glukozaminlere bağlıdır. Kondroitin sülfat eksikliğinde tüm çekirdek protein sentezi etkilenir. Proteoglikanlar bağlantı (link) proteini aracılığıyla çekirdek proteinlerinden bir polimer iplik yapısındaki HA'e nonkovalent bağlanır (Şekil 19) (7).



Şekil 19. Hyalüronik asidin proteoglikan makromolekül içindeki yeri (7).

2.3.2. HA biyosentezi

HA kondrositlerden ve sinovyal dokudaki tip B sinoviositlerden sentezlenir, eklem hareketi ve lenf kapillerleri yoluyla sinovyal sıvıya ve interselüler matrikse salgılanır (10). Normal sinovyal sıvıdaki HA'nın moleköl ağırlığı 7.000.000 daltondur (7).

Ticari preparatların bir kısmı horoz ibiğinden (orthovisc®) elde edilirken bir kısmı ise streptokokus zooepidermikus (adant®) kültürlerinde genleri değiştirilerek üretilmektedir (7). Çoğu preparatın soğuk zincir gereksinimi olmamakla birlikte bazı preparatların soğuk zincir gereksinimi vardır. Türkiye'deki ticari preparatların moleköl ağırlıkları 900.000 – 6.000.000 dalton arasındayken yurt dışında 500.000 daltona kadar düşük moleköl ağırlıklı formları (hyalgan®) mevcuttur.

2.3.3. HA'nın biyolojik rolü

HA sadece lubrikant değil aynı zamanda kıkırdak dokunun trofik durumunda fizyolojik bir faktördür (43). HA çok yüksek su bağlama kapasitesine sahiptir. Bir gram HA, 3 litre serum fizyolojik solüsyonunu kaplar (43). İnsan dizindeki toplam HA miktarı 4-8 mg.'dır (43).

Hyaluronik asit, kartilajın nötral yapısında yer alan, lubrikant etkisinin yanı sıra, sinovyal sıvının vizkozitesini ve elastisitesini artıran, anabolik etki yaparak proteoglikan sentezini artırıp, fibronektinin kartilaj üzerinde zararlı etkilerini azaltan yüksek moleköl ağırlıkta biyolojik bir polimerdir. Azalmasında veya yokluğunda eklem kıkırdağında osteoartrit gelişiminin hızlandığı birçok deneysel çalışmayla gösterilmiştir (37).

HA'nın ana fonksiyonu eklem viskozitesi ve elastisitesinin korunmasıdır (42). Diz yüksek strese maruz kaldığında HA'nın elastisitesi artar ve viskozitesi

azalır, yavaş hareketleri sırasında, tam tersi de doğrudur (42). Hyalorüan molekülünde visköz (yapışkan) ve elastik madde özelliği vardır. Visköz maddeler enerjiyi dağıtırken, elastik maddeler geçici olarak tutarlar. HA yavaş hareketlerde eklemdeki kaymayı kolaylaştırırken hızlı aktivitelerde şok emici işlev görür (7,44). HA eklem yüzeyini kaplar ve kıkırdağın derin katlarında kollajen fibril ve proteoglikanların arasını doldurur (44). HA kıkırdağı korur ve kıkırdak matriksten sinovyal sıvıya proteoglikan kaybını engeller (44).

HA'nın antiinflamatuvar, anabolik, analjezik, kondroprotektif, kayganlık, elastisite ve viskosite sağlayıcı etkileri vardır (42). HA'nın etkilerini nitrik oksid sentezini baskılayarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (42). Eklemdeki etkileri lubrikasyon, şok absorbasyonu ve antiinflamasyondur (41). HA, osteoartrit gelişimi sırasında artan fibrinolitik faktörleri azaltır ve matriksin glukozamin içeriğini artırır (42)

Eklem sıvısına inflamatuvar hücrelerin invazyonunu da önleyebilir (44). Akut ve kronik inflamatuvar süreçte eklem sıvısında hücre sayısı artarken HA molekül büyüklüğü de azalır (44). Ayrıca inflamatuvar koşullar altında HA'nın parçalanmasına katkıda bulunan proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF- α , HA sentetaz ekspresyonunu stimüle ederler (44). HA, CD44 reseptörler aracılığıyla kondrositlere bağlanır (44). CD44 proteoglikanların kondrositlere primer bağlandığı reseptördür. CD44 reseptörleri baskılandığında kıkırdak proteoglikanlarını kaybeder (44). Çok küçük molekül ağırlıklı HA'ler de CD44 reseptörlere bağlanırsa aynı etkiyi gösterir (44). HA'nın CD44 reseptörüne bağlanması, kondrosit fonksiyonları ve proliferasyonu için bir mediatör görevi görür (44). HA, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve proteoglikanları içeren matriks proteinlerinin sentezini artırır (44). HA, bir proteoglikan parçası olan keratan sülfatın sinovyal sıvıya salınmasını engelleyerek kaybını önler (44). Proteoglikan sentezi üzerine de olumlu etkileri vardır (44). HA, proteoglikan sentezini baskılayan ve matriks metalloproteinazlarının seviyesini artırarak kıkırdak yıkımına neden olan fibronektinin bu etkisini baskılar (44). HA eklem koruyucu etkisi, eklem yüzeyini kaplamasıyla, fibronektin fragmanlarının artırdığı

stromelisin-1 salınımını baskılamasıyla, proteoglikan sentezini artırmasıyla ve hasarlanmış kıkırdığın proteoglikanlarının restorasyonu ile ilişkilidir (44). İnflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenler (9). HA sitokinler, proteazlar ve proteaz inhibitörleri ve prostaglandinler dahil inflamatuvar mediatörleri de etkileyerek kıkırdak koruyucu etkisini oluşturur (44). HA, hücre matriks sentezi yapım yıkım oranını yapım yönünde değiştirmektedir (44). HA plazminojen aktivatör sistemini de etkiler, ürokinazın plazminojen aktivasyonunu azaltır (44).

HA antiinflamatuvar etkisini lökositler üzerinde hücresel etkilerle de yapar (8,44). Lökositlerin migrasyon, kemotaksis, fagositoz, adhezyon ve proliferasyonlarını inhibe eder (8). HA sinovyal sıvıda lenfosit motilitesini yavaşlatır ve lenfositlerin stimülasyonunu engeller (44). Bunun yanında yüksek molekül ağırlığı ve konsantrasyonlarda makrofajların ve nötrofillerin fagositozunu da inhibe eder (44). Polimorfonükleer lökositlerin migrasyonunu doz bağımlı olarak inhibe eder. Artritli dizlerde intraartiküler HA uygulaması sinovial sıvıda prostaglandin, fibronektin, cAMP gibi inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarını düşürür (8).

2.3.4. İntraartiküler HA enjeksiyonunun etkileri

Pek çok farklı tıbbi tedavi alanlarında kullanılmaktadır. Artropatiler, yara iyileşmesini kolaylaştırmak amacıyla, cerrahi sonrası adezyonlardan korunmada, tendon cerrahisi sonrasında iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla, üriner inkontinans tedavisinde, göz cerrahisinde, doku artırımı ve doku mühendisliğinde kullanım bunlar arasında sayılabilir (10).

HA ağrıyı azaltmak ve eklem hareketlerini artırmak için omuz, kalça, ayak bileği ve dizde intraartiküler kullanılmaktadır (9). İntraartiküler HA uygulaması ticari preperata göre tek, 3 ya da 5 kez uygulanabilmektedir.

Radyoaktif işaretli HA, enjeksiyondan sonraki 2 saat içinde sinovya da belirir ve 6 saat içinde kıkırdak dokusu içine alınır (7). Yarı ömrü 20,8 saatken akut inflamatuvar eklemde 11,5 saate kadar düşer (8). Lenfatik drenaj ile 4 gün içinde tamamen eklemde kaybolur (7). HA'nın olumlu etkileri eklemde kalış süresinden daha uzun sürer. Buna bağlı olarak nasıl HA'nın uzun dönem etkinlik gösterebildiği araştırılmaktadır ve HA'nın yalnızca bir replasman tedavisi olmadığı düşünülmektedir. Bu durum lubrikasyon ve viskozite üzerine olan iyileştirici etkileri dışında başka önemli biyolojik etkilerinin olabileceğini gösterir (7). Eksojen eklem içine uygulanan HA'nın endojen HA sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir (10). Bu etkiyi gösterebilmesi için HA'nın molekül ağırlığının 500.000 dalton ve üzerinde olması gereklidir (10).

İn vitro çalışmalar çok büyük molekül ağırlıklı HA'lerin daha etkili olduğunu gösterse de in vivo çalışmalara göre bir fark yoktur (10). Yüksek molekül ağırlıklı HA uygulamalarının ağrı ve fonksiyonel durum üzerine daha etkili olacağı görüşü yaygındır (44). Hastaların uygulamanın etkilerini 12 hafta içinde gördükleri tespit edilmiştir (10). Daha yüksek molekül ağırlığı ve sentetik olarak çapraz bağlanmış formları (hylan®) eklem içinde daha uzun süre kalabilirler. HA'nın pozitif feedback ile sinovya hücrelerinde kendi sentezini artırdığı düşünülmektedir (7,44). Eksojen HA enjeksiyonundan sonra fibroblastların de novo HA sentezi gösterilmiştir (8). Bu etki molekül ağırlığının ve konsantrasyonun yüksekliğine bağlıdır (8).

HA'nın inflamatuvar hücre fonksiyonu ve ağrı reseptör aktivasyonu üzerine inhibe edici etkisi bildirilmiştir (7). HA prostaglandinler ve sitokinler gibi inflamatuvar mediatörleri de bağlayarak antiinflamatuvar etki gösterir (7). HA molekül ağırlığı ve konsantrasyon bağımlı olarak araziidonik asit salınımını ve IL-1'le indüklenen PGE2 üretimini azaltır, konsantrasyon ve molekül ağırlığı arttıkça bu etkisi güçlenir (44). İntraartiküler enjeksiyonu ile sinovyal sıvıda prostaglandin F2 α , 6-keto-prostaglandin F1 α ve lökotrien C4 seviyeleri düşer (44). HA'nın antioksidan etkisi de vardır (44). HA'nın komponentlerinden D-glukuronik asit reaktif oksijen türlerinin miktarını azaltır. IL-1'in yol açtığı oksidatif stres ve

süperoksit anyon artışını HA doz bağımlı olarak azaltır. Böylece oksijen radikallerinden eklemi korur. HA'nın inflamasyondaki etkisi iyi bilinen NO üzerinden olabilir (44). HA uygulaması ile sinovyal sıvıda NO seviyelerinin azaldığını bildirilmiştir (44).

Diz OA'inde HA enjeksiyonlarının ağrı ve fonksiyonel düzelme açısından kanıta dayalı tıp metodolojisine göre kanıt düzeyi 1b'dir (10). HA viskosuplementasyonunun teorik temeli OA'li eklemdeki eksik HA'ı takviye ederek sinovyal sıvıya eklem koruyucu özelliğini yeniden kazandırmak ve böylece kıkırdak matriks harabiyetini geciktirmektir (7). HA'nın kondrositler ve kıkırdak matriks üzerine olumlu etkileri vardır. HA uygulaması kondroitin sülfat, keratan sülfat ve proteoglikanları içeren matriks proteinlerinin sentezini artırır ve matriks bileşenlerindeki azalmayı önler (7,44). HA'nın bu matriks koruyucu etkisi metalloproteinaz enzim inhibitörlerini uyarmasına bağlı olabilir (7). HA eklem içindeki TNF alfa düzeyini düşürür ve reseptörlerini bloke eder, metalloproteinaz sromelisini inhibe eder (7). HA'nın FGF gibi büyüme faktörlerini bağlayabileceği ve böylece kıkırdak dokusuna trofik etkisi olduğu öne sürülmüştür (7). HA'nın kıkırdak iyileşmesine bir yararı da embriyonik mezenşimal hücrelerin kondrositlere farklılaşmasını artırmasıdır (45).

HA'nın eklemde ağrı kesici etkisi ise doğrudan nosiseptörlerin inhibisyonu ve dolaylı olarak bradikinin, P maddesi ve diğer hiperaljezik bileşiklerin bağlanması yoluyla olmaktadır (8).

Oral yoldan iyi absorbe edilemediği için intraartiküler yoldan uygulanan HA enjeksiyonlarının etki ettiği değişik yolları toparlarsak(10):

- a) Eklem sıvısının bozulan viskositesinin ve lubrikatif özelliklerinin artırılması,
- b) Sinovyal membran ve eklem yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturarak mekanik şokların absorpsiyonuna yardım etmesi,
- c) Kıkırdak esnekliğinin ve hasara dayanıklılığın artırılması,
- d) Eklem efüzyonunun azaltılması,

- e) Nosiseptörler üzerine direkt etki,
- f) Isı şok protein 72 (Hsp72) ekspresyonunun artırılması,
- g) Sinovyal permeabilite üzerine etki ederek serbest oksijen radikallerini ve matriks metalloproteinazları inhibe etmesidir.

HA intraartiküler enjeksiyonu ile eklemde aktivite ağrısı ve istirahat ağrısında azalma ve eklem fonksiyonlarında artış gözlenir (10). HA viskosuplementasyonunun kondroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri eklem kırıkdağı defektlerinin onarımını güçlendirici olarak kullanılmasını sağlamıştır (45). Kırıkdağı defektlerinde kırıkdağı onarım tekniklerinden sonra HA kullanımının daha iyi defekt dolumu, dolan dokunun çevresi ile daha iyi entegrasyonu ve hiyaline daha fazla benzeyen kırıkdağı ile onarım sağlayacağı düşünülmektedir (45).

2.3.5. Hangi hastalara intraartiküler HA önerilmeli?

İntraartiküler HA uygulaması kondral ve osteokondral defektler, evre II veya evre III hafif ya da orta dereceli OA olguları, medikal tedavi ya da diğer yöntemlerle semptom kontrolü yapılamayan hastalar, yan etkileri nedeniyle uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ajan kullanımı uygun olmayan hastalar, çok sayıda ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşiminden kaçınılmak amacıyla, üst gastrointestinal sistem kanama riski yüksek olan hastalarda (65 yaş üzerindeki hastalar, peptik ülser anamnezi, daha önce üst GİS kanama öyküsü, antikoagülan kullanımı), ilaç metabolizmasını etkileyecek renal ya da diğer sistemik hastalığı olan hastalarda önerilmektedir (10).

2.3.6. HA uygulamasının yan etkileri ve kontrendikasyonları

Eklem içi hyalüronik asit uygulamasının yan etkileri, enjeksiyon bölgesinde geçici ağrı, ödem, efüzyon, inatçı inflamasyon olup büyük çoğunluğu

önemsiz ve geçicidir (7,10). Lokal yan etki görülme oranı %2-5 dir (41). Nadiren “Psödoseptik reaksiyon” veya “akut şiddetli inflamatuvar reaksiyon” olarak tanımlanan, eklemde efüzyon, ısı artışı hassasiyet ve ağrı ile seyreden yan etkilere rastlanabilir (10). Oluşan bu lokal yan etkiler plasebo uygulamalarında da olabilmektedir ve uygulanma tekniği ile ilgili olduğu düşünülmektedir (7,10,41). HA’nın bilinen diğer ilaçlarla farmakolojik etkileşimi yoktur (10). HA psödogut öyküsü olan hastalarda akut psödogut atağına neden olabileceğinden kontrendikedir (7).

2.4. Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi (ESWT)

2.4.1. ESWT’nin tanımı

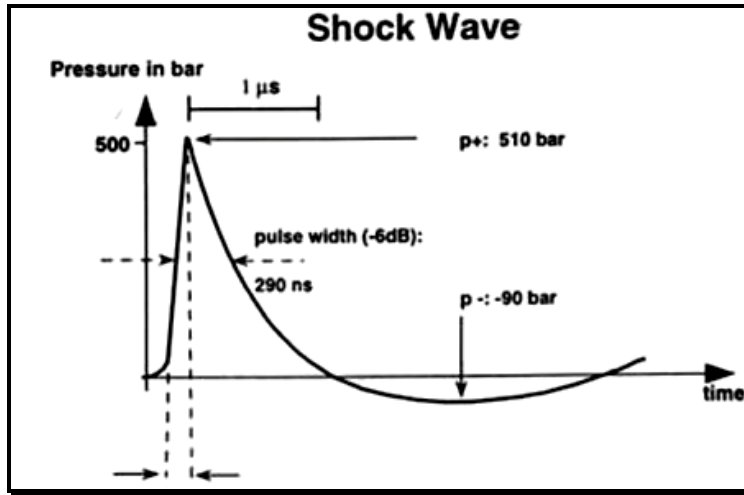
Şok dalga tedavisi (ossa-terapi, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, Extracorporeal Shock Wave Therapy, ESWT), yüksek amplitüdlü ses dalgalarının vücudun istenen bölgesine odaklanması ve orada tedavi sağlaması esasına dayalı bir ortopedik tedavi yöntemidir (46).

2.4.2. Şok dalgası nedir?

Şok dalgaları günlük hayatımıza eşlik eden, fark etmediğimiz akustik dalgalardır. Fırtına sesi, bir patlamanın gürültüsü veya bir kalabalığın alkışlaması tipik örneklerindendir. Şok dalgaları sayesinde enerji uzun mesafelere yayılabilir. Ses hızını aşan bir uçak, çok yüksek sesli bir patlama üretir ve kutunun içindeki gözlüğün şingırdamasına neden olur. Şok dalgaları uçaktaki enerjiyi gözlüğe aktarmaktadır. Şok dalgaları ile mekanik enerjinin iletim fırsatı, 2 grupta sınıflanmış farklı uygulamalara yol açar (47):

- 1- Yapısal maddelerin destrüksiyonu: Örneğin bazı cihazların memelerinin (ağız) temizlenmesinde, cam, beton gibi sert malzemelerin kırılmasında ve borulardaki birikintilerin çıkarılmasında kullanılan ekstrakorporeal şok dalgaları. Bu özellik ESWT’de de kullanılmaktadır.
- 2- Sinyal kaynağı olarak kullanımı: Şok dalgaları derin denizlerde düşük enerji kaybı nedeniyle büyük mesafelerin ölçümünde kullanılır.

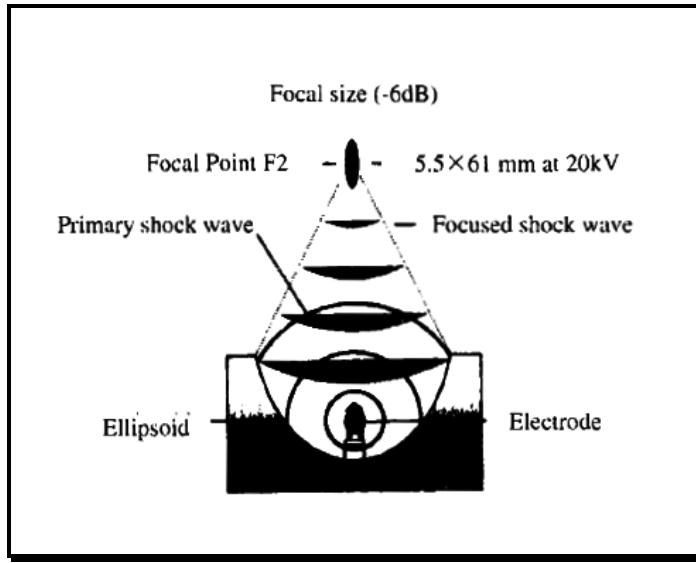
Genellikle bir şok dalgası geniş bir frekans aralığı (20 MHz’e kadar), yüksek basınç amplitüdü (120 MPa (megapaskal)), düşük tensil dalga (10MPa’ya kadar), küçük puls genişliği (-6dB) ve kısa yükselme zamanıyla tek bir puls olarak tanımlanabilir (Şekil 20) (47). Ekstrakorporeal şok dalgaları mikrosaniye düzeyinde süren odaklanmış basınç pulslarıdır (48). Şok dalgaları 100 MPa’dan (atmosferik basıncın 100 katı) -5, -10 MPa’a kadar olan aralıktaki yüksek pozitif basınç ile karakterizedir. Pik yapma zamanları 30-100 nanosaniye ($ns=sn*10^{-9}$), puls süreleri 5 mikrosaniyedir ($sn*10^{-6}$). Uygulanan enerjinin birimi milijoule (mJ)’dur ve birim alanda uygulanan basınç-zaman fonksiyonunu gösterir (48).



Şekil 20. Şok dalgasının basınç zaman eğrisi (47).

Birinci odak noktasına ek olarak, doku alanında en az ½ pik basıncında 2. odak noktası tanımlanır (Şekil 21) (49). Şok dalgaları tıbbi kullanımda terapötik

etkilerini optimize etmek ve diğer dokulardaki etkilerini en aza indirmek için 2-8 mm çapındaki küçük bir alana uygulanır (2. odak). Dalgalar bir akustik lens ve yansıtıcı sistem yardımıyla odaklanabilir. Odak alanı maksimum pozitif akustik basınç piki uygulanan bölge olarak tanımlanabilir. Birim alana yoğunlaştırılan şok dalga enerjisi, oluşum yönüne dik olarak yansıtılan şok dalga akımını gösteren *enerji değişim dansitesi* (Energy Flux Density, EFD, enerji yoğunluğu) ile ifade edilir ve bu terim şok dalgalarının dozajını gösterir (48).



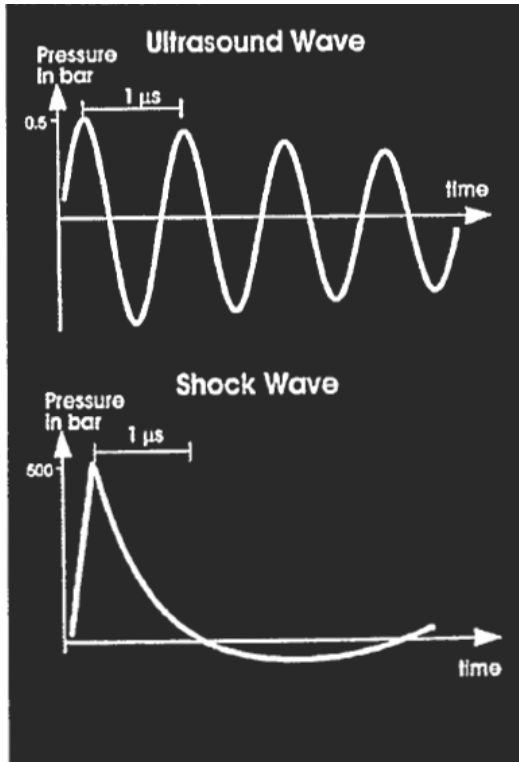
Şekil 21. Üretilen şok dalgasının tansferi ve odaklanması (49).

Şok dalgaları bir su altı yüksek gerilim kondansatörünün kıvılcım deşarjı ile üretilir ve hastalıklı bölgeye bir eliptik reflektör kullanılarak odaklanır (Şekil 21). Şok dalgaları, geçici bir basınç bozunmasından kaynaklanan yüksek amplitüdlü ses dalgalarıdır (49). Şok dalgasının önündeki basınç, ortam basıncının aniden yükselmesiyle üç boyutlu uzayda yayılır. Bir şok dalgası belirli fiziksel özellikleri olan sonik bir atımdır (puls). Yüksek bir pik basıncının bir başlangıç artışı vardır, 10 nanosaniyeyi geçmeyecek süre içinde 100 MPa'ı geçer, sonra 10 MPa gibi düşük bir tensil amplitüdle devam eder (Şekil 20). 10 mikrosaniye gibi kısa bir yaşam döngüsü ve 16-20 MHz arasında geniş bir frekans spektrumu vardır. Şok dalgalarının 2 ana etkisi vardır (47,49);

1- Tedavi sağlanacak olan yerde maksimum yararlı atım enerji konsantrasyonu ile sonuçlanan mekanik güçlerin direkt üretimi (pozitif basınç ve kısa yükselme süresi)

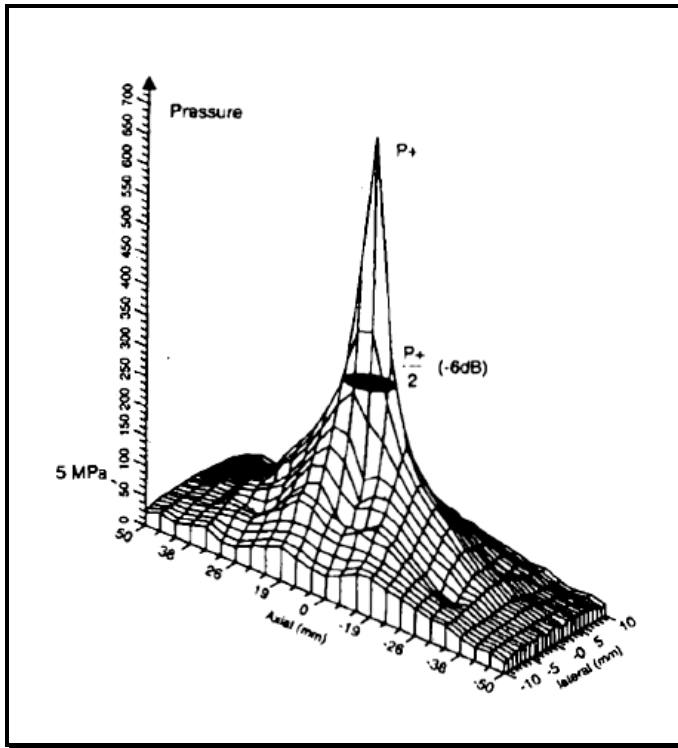
2- Dokuda hasara ya da kavitasyona neden olabilecek indirekt mekanik güçlerin etkisi (tensil dalga)

Şok dalgaları ultrason dalgalarına benzese de, onlardan farklı dalgalardır (48,49). Ultrason dalgaları, 0,5 bar pik basıncına sahip tipik bifazik dalgalardır ve şok dalgalarının aksine sinüs dalgası şeklinde eşit olarak yayılmaktadır (Şekil 22). Önemli ayırıcı bir özellik de iki ortamı ayıran sınırdaki şok dalgasındaki akustik enerjinin, basınç ve elastik güç olarak değişmeye uğraması ve daha sonra kabarcık (kavitasyon) etkisi oluşturmaktır. Diğer bir deyişle, sınır yüzeyinde şok dalgası ile hava kabarcığı oluşmakta ve tekrar büzülmektedir. Bu esnada 400-1000 bar'a kadar ulaşan bir basınç meydana gelir ve bu basınç yüksekliği ultrasondan 1000 kat daha fazladır (48,49).



Şekil 22. Şok dalgasının ultrason dalgasından basınç zaman eğrisindeki farkı (49).

Şok dalgalarının bir ortamdan geçerken zayıflama ve yükselme yoluyla ve daha sonra başka bir ortama taşınırken sınırlarında kırılma ve yansımayla fiziksel özellikleri değişir. İki ortam arasındaki sınır tabakasında şok dalgalarının bir kısmı yansır ve diğer kısmı iletilir. Su içinde zayıflama yoluyla kayıp havadan yaklaşık 1000 kat daha düşüktür. Şok dalgaları insan vücudunun dışında oluşturulur ve daha sonra bir kontakt ortam yoluyla insan vücuduna iletilir. Sınır bölgesindeki yansıma ve zayıflama küçük kayıplardır ve şok dalga enerjisi tedavi fokusunda konsantre olur. Kas kemik ya da akciğer gibi farklı ortamlar arasındaki sınır boyunca ses alanı deneyimleri büyük değişiklikleri ve yüksek enerji yayılımı olur ve burada en fazla biyolojik etkiler beklenmektedir. Şekil 23'te şok dalgasının oluşturduğu basıncın biyolojik doku içinde yayılımı gösterilmektedir.



Şekil 23. Şok dalgasının biyolojik doku içinde yayılımı (49).

2.4.3. ESWT'nin Tarihçesi

İlk kez ikinci dünya savaşı sırasında, patlayan bombaların oluşturduğu şok dalgalarının organizma üzerine etkisi tespit edildi (Almanya) (47). Dışarıda patlayan bombaların etkisine bir tank içindeyken maruz kalan personelde aynı paternde rahatsızlık tespit edildi. Dışarıdan hiçbir travma belirtisi olmayan kazazedelerin akciğerlerinde su bombalarının patlamasıyla çatlaklar oluşmuştu. 1950'lerde şok dalgaları ile ilgili ilk sistemik araştırmalar başlamıştır. Örneğin şok dalgaları ile su içinde seramik plakaları kırmanın mümkün olduğu anlaşıldı (47). İlk elektrohidrolik şok dalga cihazının patenti Amerika'da alındı. 1950'lerin sonlarında elektromanyetik prensiple üretilen şok dalgaları tanımlandı.

1966 yılında Almanya'da tesadüfen insana şok dalgalarının geçişi bir kez daha tespit edildi (47). Yüksek hızda mermilerle yapılan bir deneyde bir çalışanın dokunduğu plakaya mermi isabet etti. Çalışan, vücudunda elektrik çarpması hissetti. Yapılan incelemede elektrik akımının var olduğu tespit edildi. Plakadaki şok dalgası çalışanın eli üzerinden vücuduna geçmişti. 1968-1971 yılları arasında Almanya'da hayvanlarda şok dalgalarının biyolojik dokular üzerine etkisi araştırıldı (47). Yüksek enerjili şok dalgalarının organizmayı uzun mesafeler boyunca etkilediği sonucuna varıldı. Özellikle organizmada arayüzlerin etkisi incelendi (şok dalgaları kendi yolunda giderken kırılması, yansıması, transferi ve sönmesi) başka bir ilgi alanı ise şok dalgalarının vücuda girişi oldu. Şok dalgalarının kas, yağ ve yumuşak dokudan geçerken düşük yan etkilerinin olduğu, intakt kemiğin ise bozulmadan kaldığı görüldü. Akciğer, beyin, karın ve diğer organlar için şok dalgalarının tehlikeli olduğu fikrine varıldı. Doku akustik impedansına benzerliği nedeniyle en iyi geçiş ortamının su ve jelatin olduğu anlaşıldı.

Bu araştırmalar böbrek taşlarının şok dalgalarıyla parçalanması fikrine yol açtı. 1971'de Haeusler ve Kiefer bir böbrek taşını şok dalgasıyla direkt temas etmeden in vitro parçalayabildi (47). 1980'de ilk kez bir hastanın böbrek taşı şok

dalgasıyla Almanya M n h'te Dornier Lithotripter HM1 adlı prototip makine ile parçalandı (47,49). 1983'te Stuttgart'ta ilk ticari litotripter kuruldu. 1985'te ilk safra taşının  ok dalgası ile tedavisi M n h'te gerçekleşti (47,49). Bugün böbrek ve üreter ta larının tedavisinde ESWL ilk seçenektir (47,49).

ESWT'nin kemik üzerine etkisini araştıran ilk deneyler 1985'te yapılmıştır. Bu araştırma üreteral ta ların  ok dalga tedavisi ile kırılması sırasında ileuma zarar verebileceği şüphesi nedeniyle yapıldı (47,49). Bu  alı ma sonucunda sağlam kemik üzerinde hiçbir önemli değişiklik gözlenmedi. Ayrıca hayvan deneyleri  ok dalga tedavisinin osteojenik potansiyele sahip olduğunu ve kırık iyileşmesini stimüle ettiğini gösteriyordu. Histolojik araştırmalar  ok dalgalarının osteoblastlar üzerine aktive edici etkisini doğruladı. 1988'de insanda ilk kez bir nonunionun tedavisinde  ok dalgaları başarıyla kullanıldı (Bochum-Almanya) (47,49). ESWT'nin omuzun kalsifik tendinitinde kullanımı ilk kez 1990'da bildirildi. Hemen ardından lateral epikondilit ve plantar fasitte kullanımı bildirildi (47,49).

İlk araştırmalar  rolojide kullanım için dizayn edilmiş litotripterlerle yapılmıştı. Tedavi bölgelerinin yeniden belirlenerek (omuzdan ayağa) ortopedik uygulamalar için özel  ok dalga cihazı geliştirme gereksinimi vardı. 1993'te özel ortopedik uygulama için geliştirilen ilk cihaz serbest uygulama ba lı ıyla OssaTron (HMG AG) oldu (47). Amerika'da FDA Ekim 2000 tarihinde bazı ESW üreten cihazlara (OssaTron, High Medical Technology, Lengwil, Switzerland) plantar fasit, lateral epikondilit, omzun kalsifiye tendiniti ve kırık nonunionlarında tedavi için onay vermiştir (49).

Kas iskelet sistemi hastalıklarında ESWT'nin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalara yön verilmesi ve bu teknolojinin standardize edilerek yaygınla tırılabilmesi için Avrupa Kas-İskelet  ok Dalga Tedavisi Derneği (ESMST) 14 Haziran 1997'de Viyana'da kuruldu (46,49). Kurulu unda Almanya, Avusturya, İtalya, İspanya, İsviçre, Slovakya'nın yanı sıra Türkiye'yi temsil eden Ortopedi ve Travmatoloji uzmanları da kurucu  ye olarak yer aldılar. Derneğin 1.

Uluslararası Kongresi 30 Mayıs-1 Haziran 1998'de İzmir'de yapıldı ve bir uygulamalı kursla birleştirildi (46,49). ESMST'nin 2. uluslararası kongresi 1999'da Londra'da yapıldı. Derneğe Avrupa dışından ülkelerin de katılması sonucunda derneğin adı "Uluslararası Kas-İskelet Şok Dalga Tedavisi Derneği (ISMST)" olarak değiştirildi. Ülkemiz, şok dalga tedavisinin uluslararası örgütlenmesine baştan itibaren aktif olarak katılmış ve 1.Uluslararası Kongreyi İzmir'de organize ederek önemli bir öncülük yapmıştır.

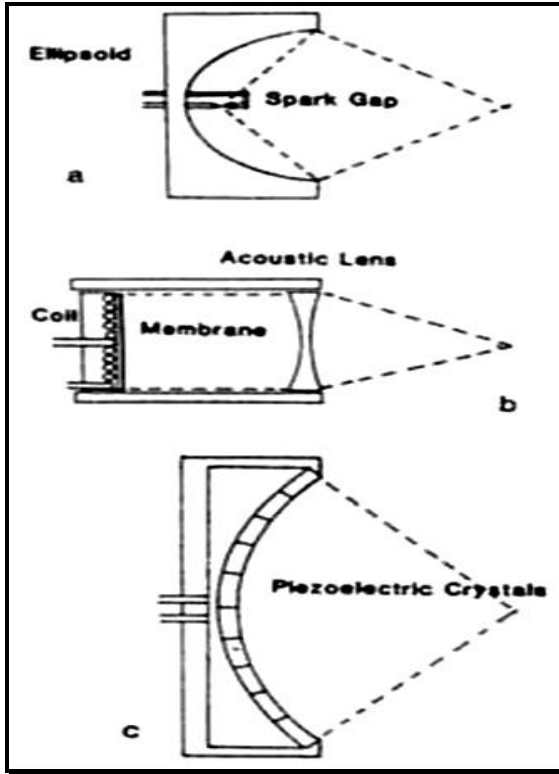
2.4.4. Şok dalgası üretim teknikleri

Odaklanmış şok dalgası üreten üç ana farklı teknik vardır (46,47,49). Bunlar; elektrohidrolik, eletromanyetik ve piezoelektrik jeneratörlerdir. Hepsi de elektrik enerjisini mekanik enerjiye dönüştürür.

1. Elektrohidrolik jeneratör: Nokta kaynak olarak elektrot uçları kullanılır. Bu elektrotlar semielipsoid bir ilk odak noktasında (F1) yerleşir ve bu elektrot uçlarından yüksek voltaj geçer (Şekil 24). Uçlar arasında bir elektrik kıvılcımı oluşturulur ve uçlar arasındaki suyun buharlaşmasıyla şok dalgaları yayılır. Küresel şok dalgaları metal bir elipsoid tarafından yansıtılır ve ikinci odak noktasında (F2) odaklanır (Şekil 24). Hasta vücudunda tedavi amacıyla uygulandığı yer F2 odağıdır.
2. Elektromanyetik jeneratör: Birbirine zıt elektromanyetik bir bobin ve bir metal membran kullanılır (Şekil 24). Güçlü bir değişken manyetik alan üreten bobinden yüksek bir akım pulsu yayılır. Bu da membranın karşısında yüksek bir akıma neden olur. Elektromanyetik güçler bobinden yavaş ve düşük basınçlı akustik puls oluşturarak metal membranı hızlandırır. Dalgayı odaklamak için akustik bir lens kullanılır. Lensin terapötik odak noktasına uzaklığı odak uzunluğu ya da lens uzunluğu olarak tanımlanır. Akustik dalga fokal odağa doğru

ilerlerken odaklanmış akustik dalganın amplitüdü doğrusal olmayacak şekilde artar. Elektromanyetik üretilen şok dalgalarının yükseliş süresi birkaç yüz nano saniye sürer.

3. Piezoelektrik jeneratör: Birkaç yüzden birkaç bine kadar sayıda piezoelektrik kristali küresel yüzeye monte edilmiştir (Şekil 24). Kristallere yüksek bir voltajda elektrik akımı verildiğinde hemen büzülüp genişler ve çevresindeki su içinde alçak basınçlı bir basınç pulsuna neden olan hızlı bir elektrik deşarjı oluşur. Kristallerin küresel yüzeydeki geometrik şekli dalganın merkeze doğru kendi kendine odaklanmasına neden olur ve tanımlanmış bir odak hacmi içinde son derece hassas bir odaklanma ve yüksek enerjiye yol açar. Yine şok dalgası odak noktasına doğru yayılırken doğrusal olmayan bir şekilde amplitüdü artar. Tablo 4'te üç şok dalga üretim metodunun avantaj ve dezavantajları sunulmuştur.



Şekil 24. Şok dalgası üretim tipleri, a) elektrohidrolik, b) elektromanyetik, c) piezoelektrik üretim metodları (47).

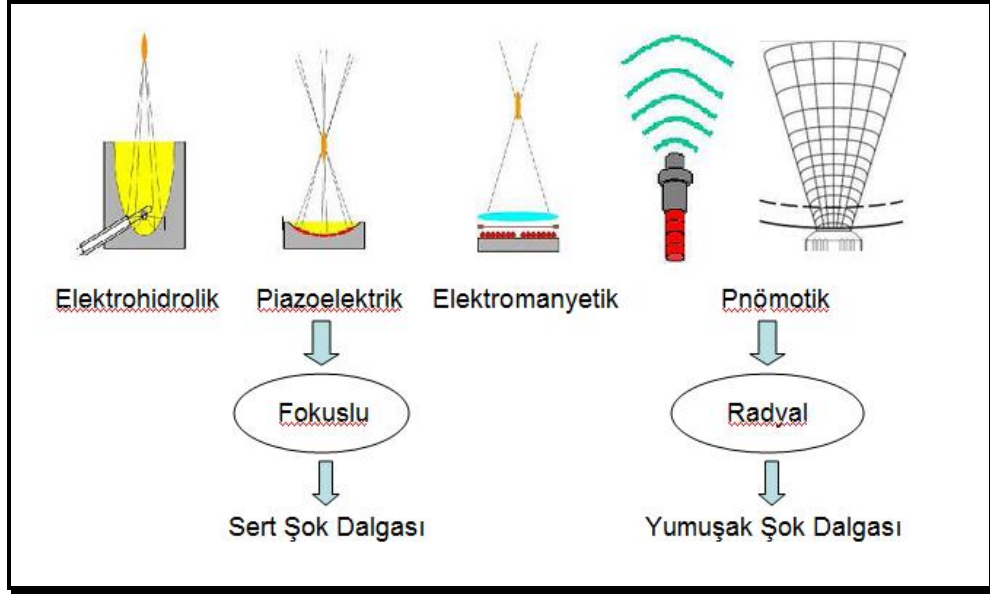
Tablo 4. Odaklı ESWT'nin elde edildiği yönteme göre avantaj ve dezavantajları (48).

Şok Dalga Üretim Metodu	Avantajları	Dezavantajları
Elektrohidrolik	-Pik basınç dizisi oluşturulabilir	-Büyük basınç fluktuasyonları oluşabilir -Servis ömrü sınırlıdır
Elektromanyetik	-Pik basınç dizisi oluşturulabilir -Basınç dalgalarının derin penetrasyonu mümkündür -Fokal odaklar net olarak belirlenebilir	-Maliyeti yüksektir
Piezoelektrik	-Uzun ömürlü cihazlardır -Fokuslama yeteneği yüksektir -Anestezi yapılmadan tedavi uygulanabilir	-Düşük güç etkisiz kalabilir ya da tedavinin tekrarını gerektirebilir -X-ışınlı lokalizasyon sistemlerine kurulumu zordur

Klinik başarı oranlarını incelerken enerji, enerji yoğunluğu, basınç gibi parametrelerin yanında şok dalgalarının üretim şekli de önemlidir. Yapılan klinik çalışmalara göre; kısa yükselme zamanı, -6 dB'de kısa puls genişliği, yüksek pozitif basınç amplitüdü ve sonrasında kısa tensil parça gibi karakteristikleri ile elektrohidrolik yöntemle üretilen şok dalgaları diğer sistemlere göre daha etkili olduğu görülmektedir (49).

Odaklanmayan (Radyal) Şok Dalgaları

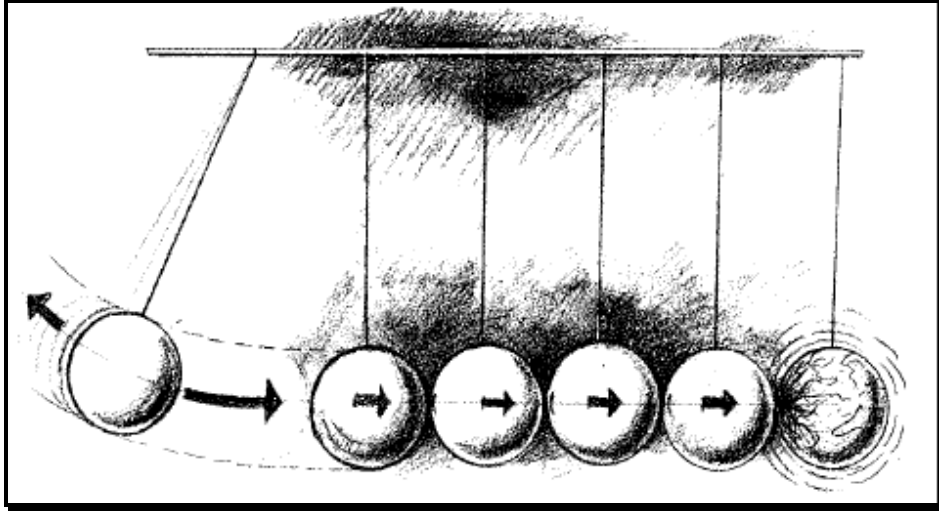
Radyal şok dalgaları ise pnömotik prensiple üretilmektedir (48) ve şok dalga teknolojisini uygulamak için kolay ve etkin bir yöntem olarak tıbbı girmiştir (50). Bu şok dalgaları odaklanmazlar (Şekil 25) ve yüzeysel tendinopatilerde ve kas hastalıklarında kullanılan düşük enerjili şok dalgalarıdır. Basınç dalgalarını stimüle etmek için bir roket mekanizması kullanır. Sistem pnömatik olarak çalıştırılan bir basınç jeneratörü ile çalışır (48). Kinetik enerji komprese hava tarafından roketleme ile elastik bir sarsıntı olarak eldeki proba iletilir. Tedavi boyunca prop hastanın cildi ile temas halindedir ve bu yolla hastanın cilt ve cilt altı derin dokularına basınç dalgalarını iletir. Bu mekanizma ile oluşturulan basınç dalgaları ışımsal olarak iletilir. Şekil 25'te üç odaklı şok dalga üretim metodu ile pnömotik yöntemin şemaları gösterilmektedir.



Şekil 25. Üç odaklı şok dalgı üretim metodu ile pnömotik şok dalgı üretim metodunun şematik karşılaştırılması (51).

Radyal ESWT, daha geniş bir alana uygulamaya izin verir ve odaklı şok dalgı tedavisinin bir alternatifini temsil eder. Radial şok dalgaları, kinetik enerjiyi radyal genişleyen şok dalgalarının içine dönüştüren bir aplikatöre vuran bir mermiyi hızlandırarak balistik üretilir (Şekil 26). Radyal şok dalgalarıyla karşılaştırıldığında, odaklı şok dalgaları küçük bir odağa yoğunlaşmış belirgin olarak daha yüksek bir enerjiyle daha derin doku penetrasyonu göstermektedir (50).

Odaklanmış şok dalgalarıyla karşılaştırıldığında radyal ESWT, cilt hastalıkları tendinopatiler gibi yüzeysel uygulamalarda potansiyel avantajlar sağlayarak daha geniş bir tedavi alanına hitab eder (50). Derin yumuşak doku ve kemiğe uygulamalarda, radyal şok dalgı tekniğinin derin penetrasyon ve yüksek enerji seviyeleri ile ilgili bazı sınırlanmaları vardır. Odaklı şok dalgı tedavilerinin aksine ağırlı bir noktadan ziyade ağırlı bölgenin tedavisi için kullanılır (50). Plantar fasitte topuk ağrısının lokal, keskin sınırlı bir noktadan ziyade plantar fasya boyunca ağırlı bölgeden kaynaklandığı bilinir.



Şekil 26. Pnömotik şok dalga üretim yönteminde şok dalgasının balistik üretilme prensibi (51).

Radyal şok dalgaları, odaklı şok dalgalarıyla karşılaştırıldığında teknik olarak patolojik değişikliklerin daha büyük bir alanına hitab etmektedir. Odaklı şok dalgası tekniğinde odağın kaçırılması ihtimali ve hasta kontrollü uygulama gerekliliği nedeniyle radyal şok dalga tekniğinin daha kolay bir uygulama olduğu görülmektedir (50). Çünkü tedavi rejimi ve şok dalga parametreleri sonuçta önemli etkinliğe sahiptir. Sistemik derlemelerdeki veri havuzu ve meta-analizler önemlidir ve farklı cihaz ve tedavi protokollerinin etkinliğinin değerlendirilmesi gerekir. Radyal şok dalgaları sinir bloğu uygulanarak, lokal anestezi altında ve anestezi uygulanmadan yapılabilmektedir.

2.4.5. ESWT'nin parametreleri

Farklı şok dalga cihazlarını karşılaştırırken, her cihazın şok dalga üretim prensiplerine ek olarak, basınç dağılımı, enerji dansitesi ve ikinci odak noktada total enerji dikkat edilecek önemli parametrelerdir (46). Şok dalga basıncı fiberoptik hidrofon ile MPa olarak ölçülür (49). Enerji yoğunluğu (Energy Flux Density); her şok dalgasında 1mm^2 alana iletilen maksimum akustik enerji miktarıdır (46,47,49). Total dalga enerjisi; uygulanan alana yayılan enerji

yoğunlukların toplamıdır (46,47,49). Bu terim her şok dalgası tarafından ortaya çıkarılan total akustik enerjiyi tarif etmektedir. Total enerji miktarı ise her dalga tarafından ortaya çıkarılan enerjinin kullanılan şok sayısı ile çarpımı sonucu elde edilir (46,47,49).

Literatürde düşük, orta ve yüksek enerjiden bahsedilirken, bu tanımlamada kesin bir fikir birliği yoktur (46,47,49). Kimi yazarlar enerji yoğunluk seviyelerine göre 0.10 mJ/mm²'den daha aşağı dozları "düşük enerji", 0.10-0.20 mJ/mm² arası "orta enerji" ve 0.20 mJ/mm² üzeri "yüksek enerji" olarak adlandırmaktadır (46). Kimi yazarlar ise 0.08-0.27 mJ/mm² arasını "düşük enerji", 0.28-0.59 mJ/mm² arasını "orta enerji" ve 0.60 ve üzerini ise "yüksek enerji" olarak isimlendirmektedirken, bazıları da 0.12 mJ/mm² altını "düşük enerji" ve 0.12 mJ/mm² üzerini ise "yüksek enerji" olarak adlandırmaktadır (46). ESWT'de enerji dansitesi dışında uygulanan puls sayısı ve şokların frekansı da önemlidir.

2.4.6. ESWT'nin etki mekanizması

Ortopedik hastalıklarda kullanılan şok dalga tedavisi (ortotripsisi), ürolitiaziste kullanılan litotripsiden farklıdır. Litotripsi şok dalgalarının böbrek taşlarını parçalamasıdır. Oysa ortotripside şok dalgaları dokuları parçalamak için kullanılmaz, aksine doku rejenerasyonunu da içeren daha ziyade intersitisyel ve ekstraselüler mikroskopik biyolojik yanıtların uyarılmasını teşvik eder. Şok dalga tedavisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar, fiziksel şok dalga enerjisinden biyolojik yanıtlara bir biyolojik kaskatı göstermiştir; birinci haftada anjiogenezis aracılı growth faktörlerin salınımı, 4. haftada neovaskülarizasyonun teşvik edilmesi, kan akımı ve doku proliferasyonunun artması, sonrasında doku tamirinin başlaması ve rejenerasyon meydana gelmektedir (49).

Şok dalgalarının iki farklı etkisi bildirilmiştir (47,49). Şok dalgaları yüksek pozitif basınç, 10 ns'den daha kısa bir yükselme süresi ve bir tensil dalga ile karakterizedir. Pozitif basınç ve kısa artış süresi ESWT'nin direkt etkisinden sorumludur ve indirekt etkisi kavitasyon için tensil dalgadır. Farklı akustik impedansları olan iki farklı madde arasındaki arayüzden geçerken şok dalgaları etkilenir. Arayüzde yansıma ve kırılma ile materyal içinde sönme şok dalgasının enerjisinin kaybına yol açar. Şok dalgalarının çok hızlı basınç geçişi (yüksek basınç ve kısa artış süresi, 1. etki), madde çatlaklarının yapısını oluşturan arayüzdeki yüksek gerilime neden olur. Bu etki maddenin plastisitesine bağlıdır. Örneğin böbrek taşlarının parçalanmasına yeterli olacak bir şok dalga enerjisi sağlam kemikte önemli bir değişikliğe neden olmaz. Şok dalgalarının tensil parçası (2. etki) lokal bir basınç azalmasına karşılık gelir bunun sonucunda kavitasyon kabarcıkları oluşacaktır. Bu kabarcıklar tensil dalganın etkisi altında büyürler. Belli bir süre sonra kabarcıklar kontrolsüz olarak çökerler (kollaps) (47).

Şok dalgaları, yüksek amplitüd ve kısa dalgalı, tekli pulsatil akustik dalgalardır. Bu dalgalar iki farklı akustik impedansı olan doku aralığında (örneğin yumuşak dokudan kemiğe geçerken) mekanik enerjilerini dağıtırlar (48). Şok dalgaları su gibi sıvı bir ortam içinde yaratılır ve biyolojik dokulara geçişini kolaylaştırmak için jel kullanılır. Bir yüzeye bağlı şok dalgaları ve gaz kabarcıkları arasındaki etkileşim su püskürmeleri üretir. Şok dalgalarının pozitif parçası gaz kabarcıklarını birkaç mikrosanye içinde 1mm yarıçaptan 0,5 mikrona sıkıştırır. Kabarcığın içindeki basınç ve enerji güçlü bir şekilde artar. Eğer bu su püskürmesi bir yüzeye karşılık gelirse yüzeyde bir delik oluşturacaktır. Böbrek taşlarının parçalanması şok dalgalarının direkt ve indirekt etkileriyle oluşmaktadır. Ortopedik hastalıklarda şok dalgalarının mekanizması yapılan araştırmalar ışığında şu anda açık değildir. Şok dalgalarının etkisinin direkt mi yoksa indirekt mi ya da ikisinin kombinasyonu mu olduğu belli değildir (47).

Basınç dalgaları sıvı ve yumuşak dokuları geçerler ve kemik-yumuşak doku arayüzeyi gibi impedans değişiminin olduğu yerlerde etkilerini gösterirler. Şok dalgaları değişik akustik impedanslara sahip dokuların sınır bölgelerinde

yansıma ya da kırılmalara uğrarlar. Bu şekilde bileşkelerdeki kinetik enerji salınımı dokularda değişime yol açar. Tablo 5'te değişik vücut dokularının akustik impedans değerleri verilmiştir. Şok dalgaları akciğerler ya da bağırsak gibi gaz dolu kavitelere uygulanmamalıdır (48). Çünkü havanın akustik impedansı yumuşak dokulardan çarpıcı şekilde azdır (48) (Tablo 5). Buna bağlı olarak bu bölgelere uygulama yapıldığında hemen tüm akustik enerji sınır bölgelerden yansıyacaktır. Bu şekilde oluşan maksimum basınç doku hasarına neden olabilir. Şok dalgası farklı impedansdaki yapılarla karşılaştığında oluşan basınç gaz kabarcıklarının oluşumuna ve kavitasyona neden olur (48). Gaz kabarcıklarının kollapsı da dokuyu etkileyebilecek bir jet akımı oluşmasına neden olabilir.

Tablo 5. Çeşitli dokuların akustik impedans değerleri (48).

AKUSTİK İMPEDANS	
DOKU	(103 Ns/m³)
Hava	429
Akciğer	260-460
Yağ dokusu	1380
Su	1480
Böbrek	1630
Kas	1650-1740
Kemik	3200-7400
Böbrek taşı	5600-14400

Bu dalgaların mekanik etkilerinin yanında hücresel düzeyde etkileri de söz konusudur. Bu etkiler içinde en önemlisi nöron hücre membranında geçici hasar ya da permeabilite artışıdır (48). Bu mekanizma ile ESWT'nin analjezik etkileri açıklanabilir. ESWT ile tedavi alanında artmış kan akımı ve hidroksiprolin artışı saptanmıştır. Ayrıca dokuda neovaskülarizasyon ile hücre rejenerasyonu hızlanır. Özellikle kalsifik tendinitlerde patolojik vaskülarizasyon bulunur. ESWT uygulamasında ise amaç normal vaskülarizasyonu sağlamaktır.

Kavitasyon sıvıda önceden bulunan ya da yeni oluşan gaz kabarcıklarının hareketiyle oluşur ve kalkül parçalanmasında önemli bir rol oynar. Bu kabarcıklar birkaç mikrosaniyede genişler ve genellikle 100 mikrosaniyede küresel sekonder bir şok dalga oluşturarak kollapsa uğrar (48). Dalgaların mekanik parçalayıcı etkilerinin dışındaki kimyasal etkilerinin daha çok serbest radikaller yoluyla olduğu iddia edilmektedir. Şok dalgaları serbest radikaller yoluyla hücreleri hızlı bir şekilde harap edebilirler(48). Sitoplazma ve mitokondride 0.5 mJ/mm²'lik EFD ile ortaya çıkan yapısal değişiklikler elektron mikroskopik çalışmalarla ortaya konmuştur (48). Hücre membranında permeabilite değişikliği için ise 0.12 mJ/mm² dozları yeterlidir (48).

ESWT'nin analjezik etkileri pek çok klinik araştırma ile ortaya konmuştur. Fakat bu etkinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sinir hücrelerinde membran hasarının dışında, nosiseptör blokajı, duysal inputun merkezi kontrolü gibi teoriler ortaya atılsa bile hiçbiri tam olarak kanıtlanmış değildir. İn vitro olarak kurbağa preparatlarında şok dalgalarının siyatik sinir üzerine direkt etkileri gösterilmiştir (48). Şok dalgalarının tekrarlayan aksiyon potansiyellerini siniri direkt uyarmasıyla değil, çevre dokuda oluşturduğu gaz kabarcıkları yoluyla meydana getirdiği iddia edilmektedir. ESWT'nin analjezik etkileriyle ilgili bir diğer mekanizma da nöropeptitlerin azaltılması yoludur. Substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) küçük çaplı afferent liflerde bulunurlar. Bu lifler ağrı duyusunun oluşumuna ve inflamatuvar cevaba katkıda bulunan impulsları taşırlar. Substans P ve CGRP periferik dokularla proinflamatuvar etki oluşturacak şekilde periferik nosiseptif primer afferent sinir sonlanmalarından salınabilirler. ESWT'nin afferent sinir sonlanmalarında Substans P ve CGRP miktarını azalttığı gösterilmiştir (14).

ESWT uygulandığında iyileşme dokusunda kollajen sentezinin arttığı, yeni damarlanmanın hızlandığı ve dokunun tensil gücünün arttığını bildirilmiştir (46). Orhan ve ark farelerde aşıl tendonu parsiyel rüptür modelinde, ESWT uygulanan (500 şok, 15 kV) deneklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yeni damar oluşumunun arttığı, daha az yapışıklık geliştiği ve mekanik olarak daha güçlü bir

doku elde edildiğini bildirmişlerdir (52). Aşıl tendon-kemik bileşkesine uygulandığında dokuda VEGF ve eNOS gibi anjiogenetik belirteçlerin arttığını, yeni damar oluşumunu hızlandırdığını ve bu etkinin 12 haftaya kadar devam ettiği gösterilmiştir (46).

Bazı yazarlar şok dalgalarının hiperstimülasyon analjezisinin ağrı seviyesini provake ederek insersiyonal tendinopatinin ağrısını rahatlattığını öne sürmüştür. Son zamanlarda hayvan deneylerinin sonuçları, şok dalgalarının, kan akımı ve doku rejenerasyonunun iyileşmesine neden olan eNOS, VEGF, PCNA (periselüler nükleer antijen) gibi anjiogeneze aracılık eden growth ve proliferatif faktörlerin kemik tendon birleşim yerinde erken salınımıyla neovaskülarizasyonu artırdığını göstermiştir (49). Bu nedenle şok dalga tedavisinin mekanizmasının fiziksel şok dalga enerjisi ve biyolojik yanıtlar arasındaki etkileşimin bir kaskadını içerdiği görülür(49).

Sonuç olarak ESWT'nin yumuşak dokulardaki olası etki mekanizmasının şok dalga sonrası anjiogeneze ile ilişkili büyüme faktörlerinin ortama salınması ve bunun da yeni damar oluşumunu ve ortamdaki oksijenasyonu artırarak doku iyileşmesini hızlandırması olduğu düşünülmektedir (46,47,49,53).

ESWT'nin kırık iyileşmesindeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Bazı çalışmalarda ESWT'nin mikrokırıklar ve hematoma oluşturarak neticede artmış osteoblastik aktivite, kallus formasyonu ve kemik iyileşmesinin artmasına yol açtığı iddia edilmektedir (49). Direkt güçlerin etkisi ve indirekt güçlerin kavitasyonu, trabeküler mikrokırıklar veya intersitisyel boşluk ve hematoma oluşumu yanı sıra yeni kemik ve doku oluşumunu stimüle eden fokal hücre ölümüne neden olur (49). Şok dalgaları kortikal kemiğe vurulduğunda %65 iletilir (geçer), %35 yansır (49). Kortikal ve kansellöz kemik arayüzünde maksimum osteogeneze stimülasyonu oluşur, tensil dalgalar kavitasyona neden olur ve osteosit ölümünü osteoblast migrasyonu ve yeni kemik oluşumu izler (49). Buna karşın son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda, etkinin mikrokırık oluşumu ile ilgili olmadığı ve mitojenik ve osteojenik uyarının kırık kaynamasını

hızlandıran nedenler olduğu iddia edilmiştir (46,48). ESWT'nin ortamdaki TGF- β 1 ve BMP-2 üretimini arttırdığı ve bu mediatörler aracılığıyla mezenkimal kök hücrelerinin kemik iliğinden ortama çağrılmasını ve osteoprogenitor hücrelere farklılaşmasını hızlandığı iddia edilmektedir (46). Aynı zamanda hücre membranı hiperpolarizasyonu ve membran bağlı proteinlerin aktivasyonu ile osteoblastik proliferasyonu ve farklılaşmayı arttırdıkları gösterilmiştir (46). Osteoblast hücre kültürüne şok dalgası uygulandığında, osteoblastlarda nitrik oksit, osteokalsin ve TGF- β 1 üretiminin arttığı ve osteoblastik farklılaşmanın hızlandığı gösterilmiştir (46). ESWT'nin etkisinin kanlanması azalmış ya da avasküler dokuların mikro destrüksiyonu ile revaskülarizasyonun ivmelenmesi, lokal büyüme faktörlerinin salınımı ve onarım için gerekli kök hücrelerinin ortama çağırılması ile ilgili olduğunu iddia edilmektedir (46).

Kemik kütlesi ve kemik gücünde ESWT'nin etkisinin zamanla ilerleyen ve doz bağımlı olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda süperoksit aracılı şok dalgalarının erk-bağımlı osteojenik transkripsiyon faktörünün (CBFA-1) indüksiyonu ve mezenşimal kök hücrelerin osteoprogenitörlere farklılaşması önemli bulgulardır (49). ESW, TGF-B1 ve VEGF indüksiyonuyla ilişkili olarak kemik iliği hücrelerinin çoğalma ve osteoprogenitörlere farklılaşmasını teşvik eder (49). Fiziksel şok dalgaları, insan kemik iliği stromal hücrelerinde osteogenezis için Ras aktivasyonu ve membran hiperpolarizasyonuna aracı olur (49). Şok dalgaları TGF-B1 indüksiyonunda artmayla ilişkili olarak kemik iyileşmesini ve biyokimyasal güçlenmeyi artırır (49). Bunların dışında ESWT'nin biyolojik etkileri arasında spesifik büyüme faktörleri üzerine etki ve inflamatuvar süreç üzerine etki sayılabilir. Genellikle termal etki görülmez (48).

2.4.7. ESWT'nin kullanım alanları

ESWT'nin kronik yumuşak doku hastalıklarında kullanımı 1990'lı yıllarda Almanya'da başlamıştır ve bu alandaki araştırmaların çoğu bu ülkeden çıkmıştır (48). Çeşitli kas-iskelet sistemi hastalıklarında ESWT'nin kullanımı ile ilgili gerek in vitro gerekse in vivo olarak pek çok araştırma mevcuttur. Bunlar arasında rotator manşetin kalsifik tendinopatileri, kronik plantar fasit (53), lateral ve medial epikondilit (54), aşil tendinopatileri (55), ağrılı topuk dikenleri ve psödoartroz sayılabilir (47,48,49). Çimentolu protez revizyonlarında çimentonun ve protezin çıkarılmasını kolaylaştırması ve gevşemiş çimentosuz protezlerin stabilizasyonunun artırılması bir başka kullanım alanıdır (46). Femur başı avasküler nekrozu (erişkinde ve erken dönem) tedavisinde (56) ve patellar tendinitte de (46) kullanılmaktadır.

Şok dalgalarının ratlarda deneysel kemik kırığında iyileşmeyi hızlandırdığı ve artırdığı (57), hayvanlarda deneysel osteoporozda kemik yapımı ve gücündeki olumlu etkinliği gösterilmiştir (58). İn vitro kondrosit kültüründe gen transferi üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (59). Ratlarda deneysel osteoartritte kıkırdak koruyucu ve kıkırdak iyileştirici etkileri gösterilmiştir (60,61). Ratlarda deneysel OA'te ESWT'nin ağrıyı geçirdiği ve bozulan fonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (14).

Uluslararası Kas-iskelet Şok Dalga Tedavisi Derneği'nin (ISMST) kurumsal web sitesinde yayınladığı şok dalga tedavisi endikasyonları şunlardır (62):

a) Onaylanmış standart endikasyonlar:

- 1- Kalkaneal spurlu ya da spursuz plantar fasitler
- 2- Aşil tendonu
- 3- Lateral epikondilit
- 4- Kalsifiye ya da non-kalsifiye rotator cuff tendiniti
- 5- Patellar tendon
- 6- Büyük trokanter ağrı sendromu (GTPS)
- 7- Gecikmiş kemik kaynaması
- 8- Stres kırığı

- 9- Erken dönem avasküler nekroz
- 10- Erken dönem osteokondritis dissekans (matür kemik)
- 11- Litotripsi
- b) Yaygın denenmiş klinik kullanımları
 - 1- Medial epikondilit
 - 2- Adduktor sendrom
 - 3- Pes anserinus sendromu
 - 4- Peroneal tendon sendromu
 - 5- Myofasyal sendrom (fibromiyalji hariç)
 - 6- Yara iyileşmesi
 - 7- Yanık iyileşmesi
 - 8- Tükrük bezi taşları
- c) İstisnai uzman endikasyonları
 - 1- Spastisite
 - 2- Erken dönem osteokondritis dissekans (immatür olmayan iskelet)
 - 3- Apofizit (osgood schlatter)
 - 4- Peyronie hastalığı (ürolojik)
- d) Deneysel durumlarda kullanımlar
 - 1- Myokard iskemisi
 - 2- Periferik sinir lezyonları
 - 3- Abakteriyel prostatit
 - 4- Periodontal hastalıklar
 - 5- Osteoartrit

2.4.8. ESWT'nin yan etkileri ve komplikasyonları

Yumuşak doku patolojilerinde uygulama dozları ve kullanılan enerji miktarlarında çalışmalar arasında farklılıklar görülmektedir. Genel kabul gören fikir, yüksek dozların hasara yol açtığı ve uygulanmaması gerektiği şeklindedir (46). Rompe ve ark. (63) tavşan aşil tendonunda şok dalgalarının doza bağımlı bir

etki gösterdiklerini tespit etmiştir. 0.60 mJ/ mm² enerji yoğunluğundaki uygulamada tendonda kalınlaşma, fibrinoid nekroz ve inflamatuvar peritendinöz reaksiyonlar görüldüğü ve bu etkinin uygulamadan 4 hafta sonra bile devam ettiği, bunun da tendonun mekanik gücünü azaltarak parsiyel ya da total rüptür riskini getirdiği bildirmiş ve tendon hastalıklarının tedavisinde 0.28 mJ/ mm²'nin üzerindeki dozların klinikte kullanılmaması gerektiği yorumuna varmışlardır. Orhan ve ark. (64) farelerde yaptıkları çalışmada ESWT'nin aşıl tendonu üzerinde doza bağlı bir etki gösterdiğini ve 0.20 mJ/mm² dozda belirgin histolojik değişiklikler görüldüğünü bildirmişlerdir.

Şok dalgalarının kullanılmasında damar-sinir dokularının üzerine odaklanmamasına dikkat edilmelidir (46). Wang ve ark. (65) köpeklerde 0.47 mJ/ mm² enerji yoğunluğundaki şok dalgalarının femoral damarlar ve sinire uygulandığında; femoral arterde orta katın adventisyadan ayrıldığını, femoral sinirde ise ödem ve çevre dokularda inflamatuvar reaksiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bolt ve ark. (66) atlarda palmar dijital sinir bölgesine ESWT uygulandığında sinir iletim hızlarının bozulduğu ve elektron mikroskopisinde miyelin kılıfında parçalanmalar görüldüğünü rapor etmişlerdir. İn vitro kurbağa preparatlarında şok dalgalarının siyatik sinir üzerine direkt etkileri gösterilmiştir(67). Şok dalgalarının kavitasyon etkisiyle elektrik stimülasyonundan sonra normalde sinirde görülene benzer şekilde aksiyon potansiyeli oluşmuştur. Bu deney sonunda şok dalgası uygulanmış sinirin elektriksek uyarılabilirliği değişmeden kalmıştır (67).

ESWT genel olarak güvenli bir uygulamadır. Doğru uygulama ile sistemik yan etkiler yok denecek kadar azdır. En sık istenmeyen etkiler cilt hiperemisi, yüzeysel hematomlar, yüzeysel peteşiler, doku ödemi ve dermal erozyonlardır (46,48). Özturan ve ark (54) ESWT'nin lateral epikondilit üzerine etkisini araştıran bir çalışmada en sık ağrı olmak üzere, bulantı, eritem, şişlik ve tremor yan etkileri tespit etmişlerdir. Yapılan araştırmalarda değişik tanılarla ESWT gören hastalarda ortaya çıkan bu gibi etkilerin kendiliğinden düzeldiği görülmüştür (46,48,54). Bunun dışında tedavi sonrasında bölgesel ağrı, uyuşma ve

karıncalanma görülebilecek diğer istenmeyen etkilerdir (48). Bazı hastalarda migren tarzında başağrısı ve senkop görülebildiği de bildirilmektedir (49). Ender olarak hiperventilasyon ve tansiyon artışı da ortaya çıkabilir (48). ESWT 1-10 Mpa basınç aralığında, 100 Hz gibi yüksek frekansta, multiple şok dalgası şeklinde uygulandığında kardiyak aritmi meydana gelebilir (48).

2.4.9. ESWT'nin kontrendikasyonları

ESWT'nin kontrendike olduğu durumların başında gebelik gelmektedir (46,48). Çünkü uygulamanın gebe hastalardaki güvenilirliğini gösteren bir çalışma yoktur. Basınç dalgalarının fetus ve travay üzerine etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Önemli bir kontrendikasyon da malignite varlığıdır. Şok dalgaları tümör hücrelerinin yayılımını hızlandırabilir (46,48). İçi hava dolu vücut boşlukları hava ve diğer dokular arasındaki akustik impedans farklılığının çok fazla olması nedeniyle şok dalgalarına duyarlıdır. Özellikle akciğerler üzerine uygulama kontrendikedir (46,48). Aynı şekilde bağırsaklarda da hava bulunduğundan bu yapılar da şok dalgalarına duyarlı olacaktır(46).

ESWT uygulamasının bir diğer kontrendike olduğu durum koagülasyon bozuklukları ve antikoagülan ilaç kullanımıdır. İstenmeyen etkiler başlığı altında tartışıldığı gibi hematoma oluşumu bu tedavi metodunun en sık görülen yan etkisidir. Bu nedenle kanama riskinin arttığı durumlarda uygulama kontrendikedir (46,48). Uygulama bölgesinde yumuşak dokuda ya da kemik dokuda enfeksiyon varlığı durumunda ESWT kontrendikedir (46,48). Keza patolojik kırıklarda, kalp pili olan hastalarda, kapanmamış epifiz büyüme bölgelerinde şok dalga tedavisi kontrendikedir (46). Adölesan çağında büyüme plakları üzerine uygulama yapılmamalıdır. Büyük damar ya da sinir yapıları üzerine direkt uygulama basınç dalgalarının bu yapılarda oluşturabileceği muhtemel hasar nedeniyle kontrendikedir (47,48).

Kardiyak pace-maker kullanan kişilerde kesin kontrendikasyon olmadığını düşünen yazarlar da vardır (48). Kalp pili, immunosupresif ilaç ya da steroid kullanan hastalara uygulama yapılırken dikkatli olunmasını, hastalar gerektiğinde vital açıdan monitörize edilmesini önermişlerdir. Fragmanlar arasında 5 mm'den fazla aralık veya atrofik psödartroz varlığının önceden belirlenmesi gerekir. Atrofik ve sintigrafide reaktif bulgu göstermeyen psödartrozlarda iyileşme oranı daha düşüktür (46). Osteosentezin tekniğe uygun yapılması durumunda ESWT başarısı olumsuz etkilenmemektedir. İnstabilite durumunda şok dalgası tedavisi ile birlikte eksternal immobilizasyon kullanımı gerekmektedir. Hastada osteosentez materyali bulunması kontrendikasyon yaratmaz ancak, nonunionların tedavisinde intramedüller çivileme yapılmış olgularda sonuçlar, plaklı osteosentezlere göre daha başarılıdır (46).

2.4.10. ESWT'nin avantajları

Ortopedi şok dalga tedavisi etkinliği, kullanım kolaylığı, güvenliği, düşük maliyeti ve tekrarlanabilirliği ile yeni bir tedavi yöntemidir. Komplikasyon oranları düşük ve cihaz ile ilgili bir sorun yoktur. Bazı ortopedik bozuklukları cerrahi riskler olmaksızın tedavi edebilmesi önemli bir avantajıdır. Minimal invaziv bir girişim olarak değerlendirilmesine karşın, özellikle kemiğe uygulama ağırlı olduğu için rejyonel ya da genel anestezi gerektirebilmektedir. Düşük orandaki komplikasyonların yanı sıra, cerrahi yöntemlere göre daha ucuzdur ve ayakta tedavi olarak da uygulanabilir.

Literatürdeki yayınlarda bulunan en büyük sorunlardan biri de enerji şekillerinin birbirine çevrilmesindeki (kV'nin mJ/mm²'ye çevrilmesi ya da tersi) farklılıklardır (46). Bunun yanında şok dalgası üretim metodu, uygulanan doz ve şok sayısı, tekrar sıklığı, takip kriterleri ve takip süreleri benzer olmadığı için çalışmaları karşılaştırmak mümkün olamamaktadır (46). ESWT'nin ayrı ayrı her hastalık için hangi şok dalga parametrelerinde optimum etkinlik sağladığı henüz kesinleşmiş değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma için T.C. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 07.12.2011 tarih ve 2011/012 sayılı yazı ile onay alınmıştır. Çalışma grupları için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanlarını Üretme ve Araştırma Laboratuvarı'ndan elde edilen 30 adet erişkin erkek Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar 220-275 gram ağırlıkta ve 5 - 7 aylık olacak şekilde temin edilmiştir. Deney süresince ratlar her kafeste 3-4 rat olacak şekilde barındırılmış, standart laboratuvar besinleri ile beslenmiş, sıvı ve besin kısıtlaması yapılmamıştır. Ratlar 10'arlı 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup kontrol grubu, 2. grup HA grubu ve 3. grup ESWT grubu olarak belirlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Deney grupları ve uygulanan deney protokolleri.

UYGULAMALAR	Deneysel osteokondral defekt modeli (cerrahi)	İntraartiküler HA enjeksiyonu	ESWT
GRUPLAR			
Grup I (Kontrol grubu)	+	-	-
Grup II (HA grubu)	+	+	-
Grup III (ESWT grubu)	+	-	+

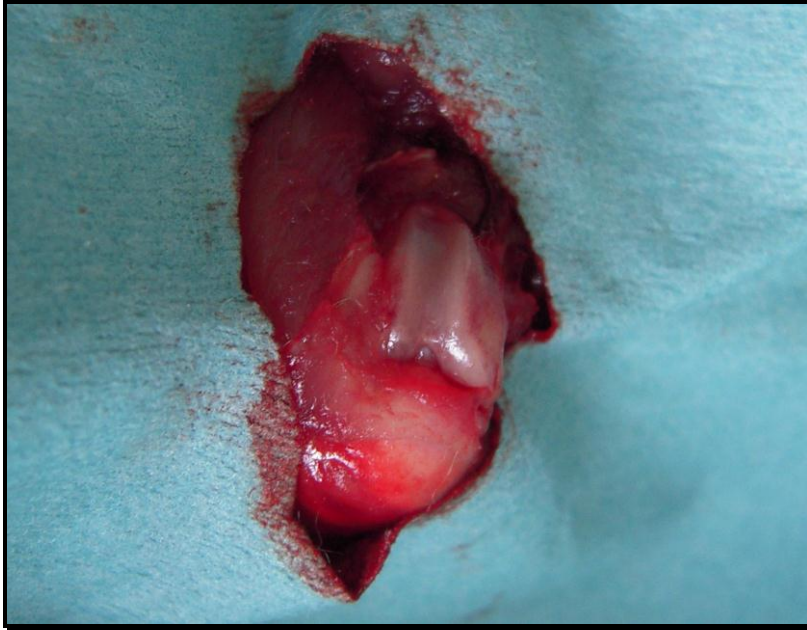
3.2. Hayvanların Hazırlanması

Ratlara 0. dakikada 1.5 mg Xylazine hidroklorid ve 3. dakikada 50mg/kg Ketamin HCl İM verilerek anestezi uygulandı. Daha sonra her ratın sağ bacağına tüy dökücü krem (Lapiden ®) uygulanarak tüylerden arındırıldı. %10

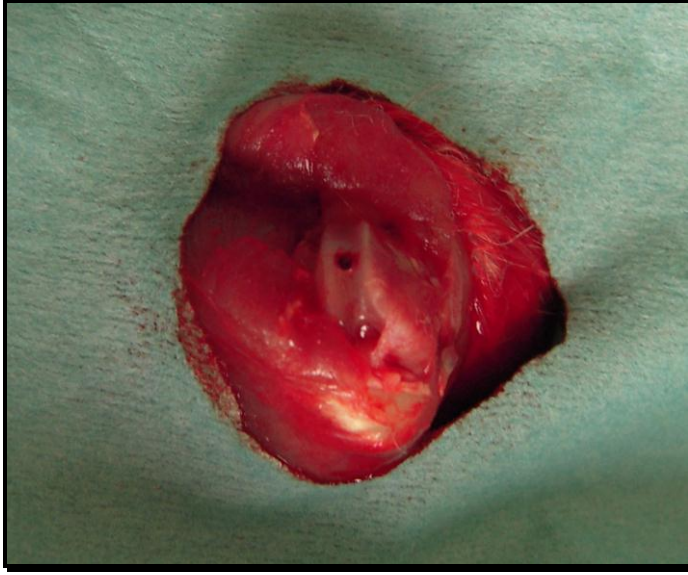
povidoneiodine solüsyonu ile antisepsi sağlanarak sağ diz bölgesi açıkta kalacak şekilde steril cerrahi örtü ile örtme yapıldı. 10 mg/kg Sefazolin Na preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak intramusküler zerk edildi.

3.3. Cerrahi Teknik

Ratların dizlerine medial parapatellar insizyon ile artrotomi yapıldı, patella laterale devrilerek, distal femurun anterior eklem yüzeyi açıldı (Şekil 27), patellofemoral eklem femoral eklem yüzeyinde 1,5 mm çapında ve 2 mm derinliğinde silindirik tam kat osteokondral defekt dril ile oluşturuldu (Şekil 28). İşlemler sonrası eklem steril izotonik solüsyon ile yıkandı ve ardından patella redükte edilerek kapsül ve diğer katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı. Cerrahi sonrasında ratların dizlerine herhangi bir tespit uygulanmadı ve serbest dolaşımlarına izin verildi.



Şekil 27. Artrotomi yapılmış rat dizi.



Şekil 28. Osteokondral defekt oluşturulmuş distal femoral eklem yüzeyi.

3.4. İntraartiküler HA Enjeksiyonu

Ratlara cerrahi osteokondral defekt modeli uygulandıktan 3 hafta sonra 2. gruptaki ratlara 50mg/kg ketamin HCl İM anestezisi altında sağ dizlerine intraartiküler 50 µg Hyaluronik asid (Adant[®], Er-Kim ilaç) insülin enjektörü ile enjekte edildi (Şekil 29). İntraartiküler HA enjeksiyonu bir hafta arayla toplamda 3 kez yapıldı.



Şekil 29. HA grubundaki bir rat dizine intraartiküler HA uygulanması.

3.5. ESWT Uygulaması

Ratlara cerrahi osteokondral defekt modeli uygulandıktan 3 hafta sonra 3. gruptaki ratların sağ dizlerine 50mg/kg ketamin HCl İM anestezisi altında ESWT uygulandı. Ratların dizleri fleksiyona alınarak (patella femurun inferioruna indikten sonra) patellofemoral eklemin femoral yüzüne 0,16 mJ/mm² enerji yoğunluğunda 1000 puls ekstrakorporeal şok dalgası pnömotik prensiple radial şok dalgası üreten EMS Swiss DolorClast[®] Master (EMS, Electro Medical Systems, Nyon, Switzerland) şok dalga cihazı ile uygulandı (Şekil 30,31). Şok dalga tedavisi bir hafta arayla toplamda 3 kez yapıldı.



Şekil 30. EMS Swiss DolorClast[®] Master şok dalga cihazı



Şekil 31. ESWT grubundaki bir ratın sağ patellofemoral ekleminin femoral yüzüne şok dalga uygulaması.

3.6. Değerlendirme

Cerrahiden sonra 10. hafta, tedavi uygulandıktan sonra 4. hafta sonunda ratlar, lethal dozda Eter inhalasyonu ile itlaf edildi. Ratların sağ alt ekstremitelerine artrotomi yapıldı. Femur distali yumuşak dokulardan sıyrıldı ve kaslar kesildi. Ön çapraz bağ ve menisküsler temizlendi. Femur diafizinden orta hat transvers osteotomi yapılarak $\frac{1}{2}$ distal femur çıkarıldı ve histopatolojik inceleme için %10 formaldehit çözeltisi içeren kaplara konuldu. Ratların ait oldukları grupların ismi gizli kalacak şekilde sınıflandırılıp randomize numaralandırılarak patolojiye gönderildi. 3. gruptan 1 rat anestezi uygulaması sırasında bilinmeyen bir nedenle öldüğü için çalışmadan çıkarılmıştır. Deney sonunda 1. grupta 10, ikinci grupta 10, 3. grupta 9 örnek elde edilmiştir. Toplam 29 örnek kör bir patolog tarafından değerlendirildi.

3.6.1. Histopatolojik değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için ayrılan materyaller, değerlendirme zamanına kadar % 10 formol içeren patoloji kaplarında patolojik değerlendirme yapılmıaya kadar saklandı. Örnekler hangi gruba ait olduğu bilinmeden laboratuvara gönderilen numaraya göre etiketlenerek patoloğun kr değerlendirme yapması sağlandı. Doku rnekleri fosfat tamponu içinde hazırlanmış % 10' luk formalin (pH=7.0) zeltisiyle tespit edildikten sonra, DeCastro (30 ml % 70 konsantre nitrik asit, 50 g kloral hidrat, 300 ml absolü etanol) zeltisinde oda sıcaklığında kontrollü olarak dekalsifiye edildi. Örnekler, dekalsifikasyon sonrası dereceli alkollerden geçirilerek sabit vakum uygulamasıyla parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan rotary mikrotomda (shandon MB 35 premier) jelatinle kaplı lamlara, defekti bulmak amacıyla iki - üç defada bir atlayarak 4 m kalınlığında seri kesitler alındı. Elde edilen histolojik kesitler hematoxilen-eozin ve safranin-O tekniği ile boyandı. Tüm kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Doku rnekleri temel olarak tamir dokusunun kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriksin safranin-o ile boyanması ve tidemark devamlılığı açısından incelendi. Bulgular Mankin skalasına göre değerlendirildi (Tablo 7) (68,69). Tüm kesitler, birbirinden bağımsız en az iki araştırmacı tarafından değerlendirilerek bunlardan elde edilen skorların ortalamaları esas alındı.

3.6.2. İstatistik

Grupların histolojik değerlendirme verileri kaydedilip, istatistiksel analizler PASWstatistics (ver.18.0) kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen ölçümlerin oluşturulan üç gruptaki tanımlayıcı istatistikleri sayısal veriler için ortalama $\pm$ SD (standart sapma) olarak ve kategorik veriler için sayı ve % frekans olarak hesaplanmıştır. Grupların karşılaştırılmasında sayısal veriler arasında anlamlı farklılık olup olmadığını araştırmak için Kruskal-Wallis testi ve karşılaştırma sonucunda hangi gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu

belirlemek için nonparametrik Tukey testi kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki verilerin (tidemark devamlılığı skorlamasında intakt skoru:0, destüksiyon skoru:1 (var:0 / yok:1)) değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. P değeri ≤ 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 7. Mankin skalası (68).

1.Kıkırdak yapısı	
Normal	0
Yüzey düzensizlikleri, radial tabakaya kadar fissür gelişimi	1
Pannus	2
Yüzeyel kartilaj tabakası kaybı	3
Hafif organizasyon kaybı, hücre kolonlarının yokluğu, seyrek hücre kümeleri	4
Kalsifiye kartilaj tabakasına kadar fissür oluşumu	5
Tam organizasyon kaybı, hücre kümeleri, osteoklast aktivitesi	6
2.Hücresel anormallik	
Normal	0
Hipersellülarite, küçük yüzeyel hücre kümeleri dahil	1
Hücre kümeleri	2
Hiposellülarite	3
3. Matriks boyanması (Safranin O)	
Normal/hafif azalma	0
Radial tabakada boyanma azalması	1
İnterterritorial matrikste boyanma azalması	2
Sadece perisellüler matrikste boyanma	3
Boyanma yok	4
4. Tidemark devamlılığı	
İntakt	0
Destüksiyon	1

4.BULGULAR

Çalışmada her grupta 10 rat olacak şekilde toplam 30 rat kullanıldı. ESWT grubundan 1 rat deney aşamasında anestezi uygularken öldüğü için çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 29 preparat (kontrol grubundan 10 rat, HA grubundan 10 rat, ESWT grubundan 9 rat) histopatolojik inceleme için hazırlandı.

Histopatolojik inceleme Mankin Skalası'na (68) göre yapıldı (Tablo 7). Hazırlanan preparatlar kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından incelendi. Her ratın histolojik Mankin skorları ve hangi grupta olduğu Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Her ratın ait olduğu grubu ve Mankin skorları

GRUP	RAT NO	KIKIR- DAK YAPISI	HÜCRESEL ANORMAL- LİK	MATRİKS BOYANMA (SAFRANİ N O)	TİDEMARK DEVAMLI- LIĞI
Kontrol	1	5	3	2	1
ESWT	2	0	0	3	0
HA	3	0	0	4	0
HA	4	2	3	2	0
ESWT	5	0	0	2	0
Kontrol	6	6	2	0	1
Kontrol	7	4	3	3	0
HA	8	3	3	3	0
ESWT	9	2	0	1	0
ESWT	10	4	3	1	0
Kontrol	11	4	3	1	0
HA	12	3	3	0	0
ESWT	13	0	1	1	0
ESWT	14	0	0	1	0
Kontrol	15	2	3	3	0
Kontrol	16	0	0	3	0
HA	17	6	2	3	0
ESWT	18	0	1	2	0

HA	19	5	1	1	1
Kontrol	20	5	1	3	1
HA	21	5	3	2	0
Kontrol	22	3	3	2	0
HA	23	0	0	2	0
Kontrol	24	6	2	2	1
Kontrol	25	4	3	2	0
ESWT	26	4	3	3	0
HA	27	0	0	2	0
HA	28	0	1	2	0
ESWT	29	0	3	0	0

Her değerlendirme için gruptaki preparatların skorlarının ortalaması alındı. Tablo 9’de grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre ortalama sonuçları $\pm$ standart deviasyon değerleri ve median değerleri, Tablo 10’da grupların histolojik Mankin skorlarının minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

Kontrol grubunda kıkırdak yapısı $3,9\pm1,9$, hücresel anormallik $2,3\pm1,1$, matriks boyanması $2,1\pm1,0$, tidemark devamlılığı $0,4\pm0,0$ olarak bulundu. HA grubunda kıkırdak yapısı $2,4\pm2,4$, hücresel anormallik $1,6\pm1,3$, matriks boyanması $2,1\pm1,1$, tidemark devamlılığı $0,1\pm0,3$ olarak bulundu. ESWT grubunda kıkırdak yapısı $1,11\pm1,8$, hücresel anormallik $1,22\pm1,4$, matriks boyanması $1,55\pm1,0$ olarak bulundu. ESWT grubundaki örneklerin hepsinde tidemark devamlılığı olduğu için median değer ve standart deviasyon hesaplanamadı. Bu yüzden gruplarda tidemark devamlılığı olan örnek sayıları ve yüzdeleri hesaplandı ve ki-kare testi ile değerlendirildi (Tablo 9).

ESWT grubunun Mankin skalasına göre kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı ortalama değerlerinin ve Total Mankin skorunun hem HA hem de kontrol grubuna göre rakamsal olarak daha düşük olduğu görüldü.

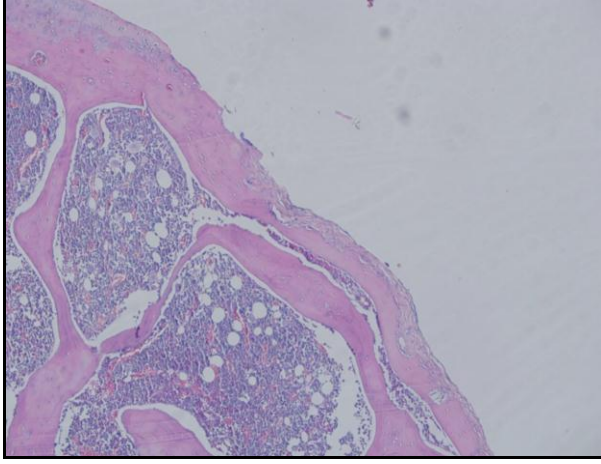
Tablo 9: Grupların elde edilen mankin skorlarının ortalama $\pm$ standart değer ve median değerleri ile tidemark devamlılığı olan örneklerin sayı ve yüzdeleri

		KONTROL GRUBU	HA GRUBU	ESWT GRUBU
KIKIRDAK YAPISI	Ort $\pm$ SD	3,9 $\pm$ 1,9	2,4 $\pm$ 2,4	1,1 $\pm$ 1,8
	Median	4,0	2,5	0,0
HÜCRESEL ANORMALLİK	Ort $\pm$ SD	2,3 $\pm$ 1,1	1,6 $\pm$ 1,3	1,2 $\pm$ 1,4
	Median	3,0	1,5	1,0
MATRİKS BOYANMASI	Ort $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 1,0	2,1 $\pm$ 1,1	1,6 $\pm$ 1,0
	Median	2,0	2,0	1,0
TİDEMARK DEVAMLILIĞI	Sayı	6	9	9
	%	60	90	100
TOTAL MANKİN SKORU	Ort $\pm$ SD	8,7 $\pm$ 2,3	6,2 $\pm$ 3,3	3,9 $\pm$ 3,0
	Median	9,0	6,5	3,0

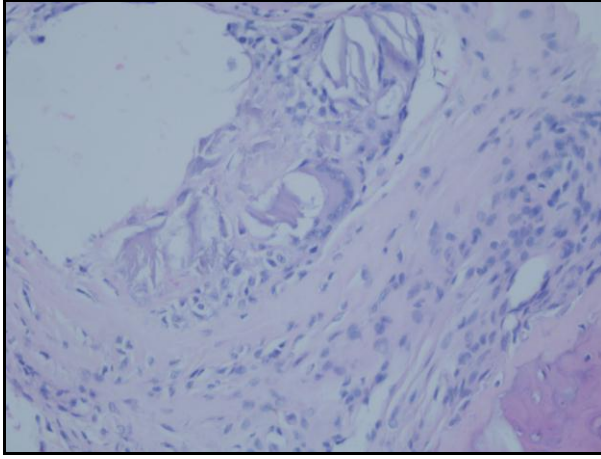
Tablo 10. Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre minimum ve maksimum değerleri

	KONTROL	HA	ESWT
KIKIRDAK YAPISI	0-6	0-6	0-4
HÜCRESEL ANORMALLİK	0-3	0-3	0-3
MATRİKS BOYANMASI	0-3	0-4	0-3
TİDEMARK DEVAMLILIĞI	0-1	0-1	0-0

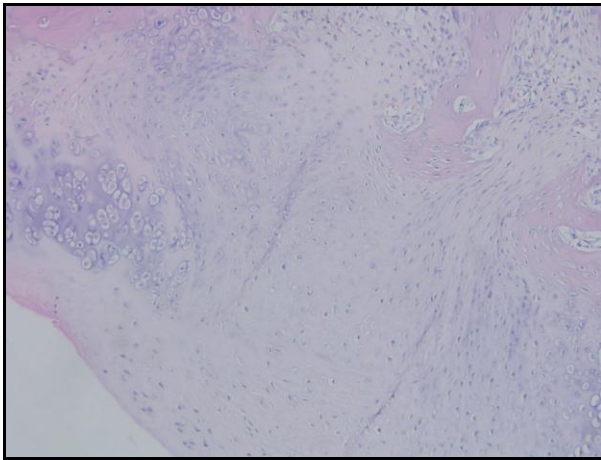
Histopatolojik incelemeler sırasında preparatların fotoğrafları çekildi (Şekil 32-43).



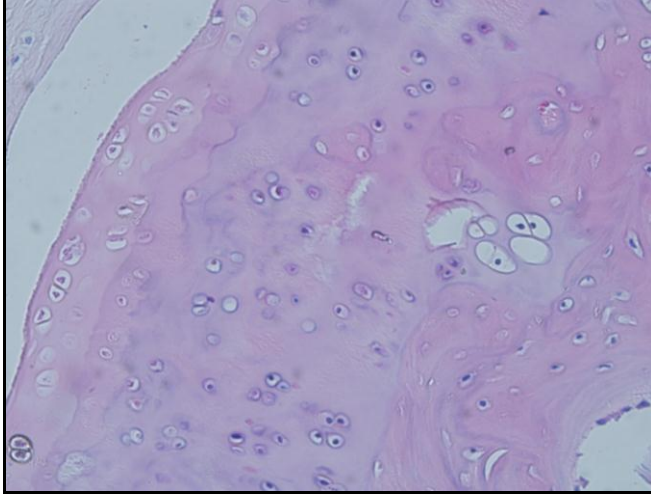
Şekil 32. Kontrol grubunda kıkırdak yapısında fokal kıkırdak tabakası kaybı (H&Ex100)



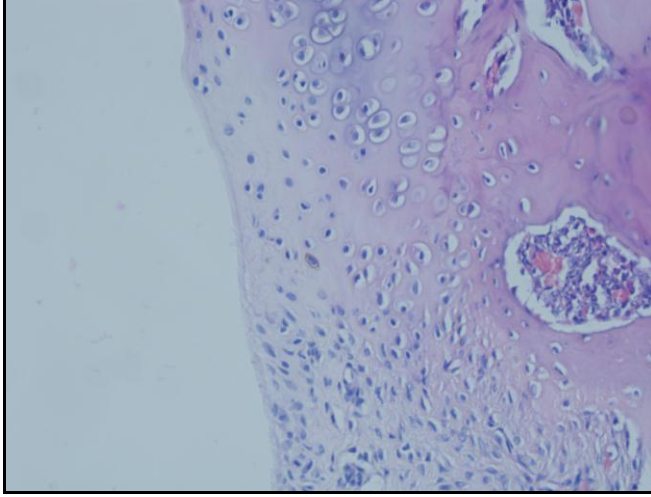
Şekil 33. HA grubunda kıkırdak yapısında tam organizasyon kaybı, hücre kümeleri, osteoklast aktivitesi (H&Ex400)



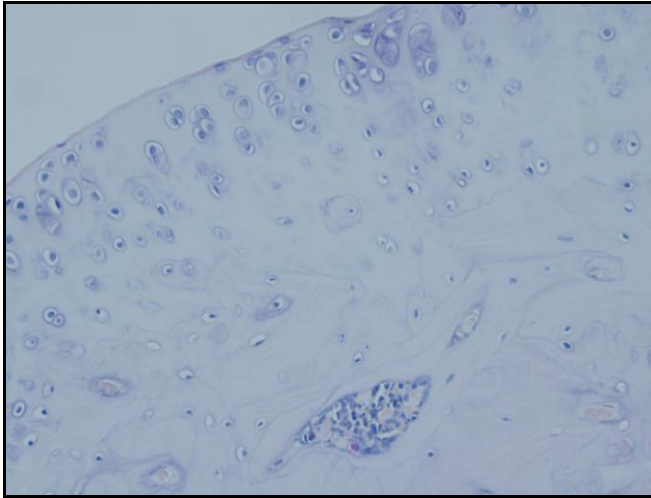
Şekil 34. ESWT grubunda kıkırdak yapısında hafif organizasyon kaybı, hücre kolonlarının yokluğu ve hiposellülarite (H&Ex200)



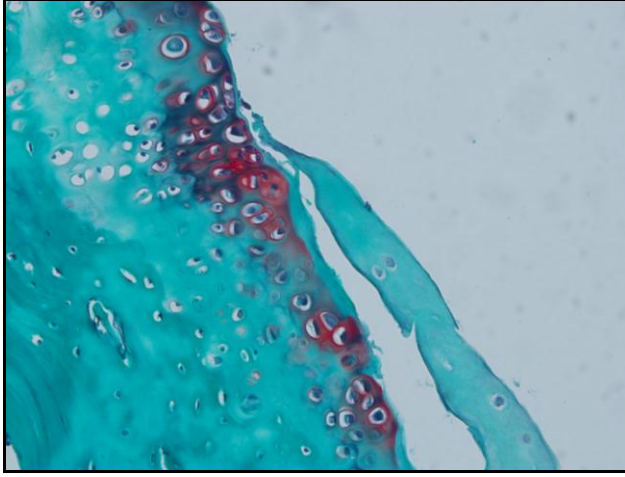
Şekil 35. Kontrol grubunda azalmış hücresellik, hücre kümeleri (H&Ex400)



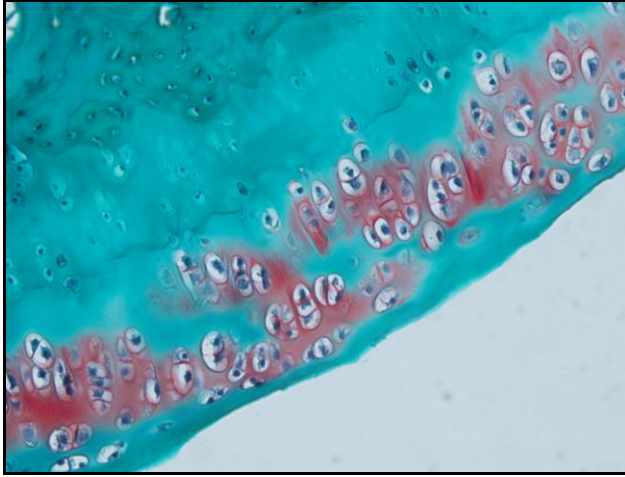
Şekil 36. HA grubunda hiperselülarite (H&Ex400)



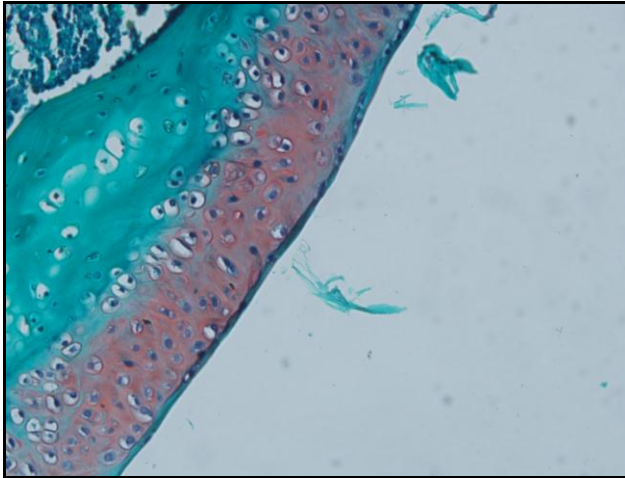
Şekil 37. ESWT grubunda hiposelülarite (H&Ex400)



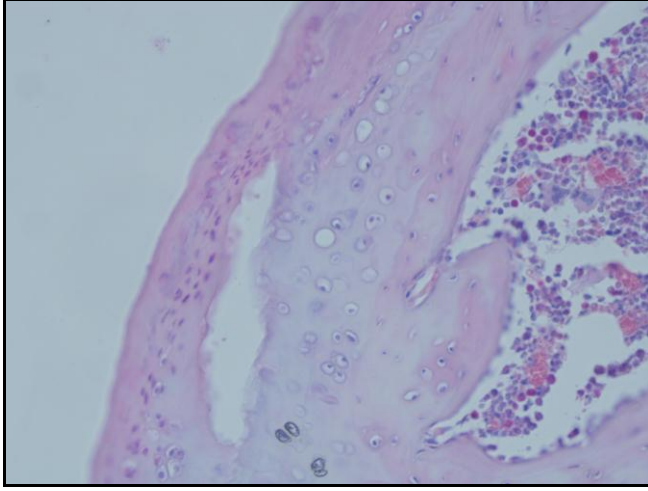
Şekil 38. Kontrol grubunda Safranin-O ile matriks boyanmasına azalma (mankin skoru-2) (Safranin-O x400)



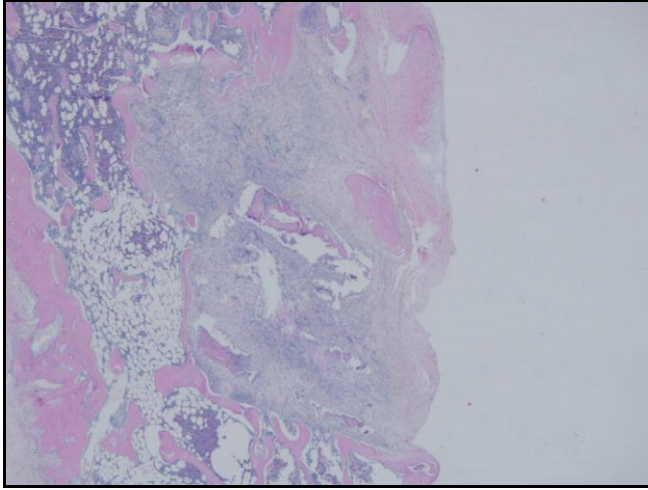
Şekil 39. HA grubunda Safranin-O ile matriks boyanmasına azalma (mankin skoru-1) (Safranin-O x400)



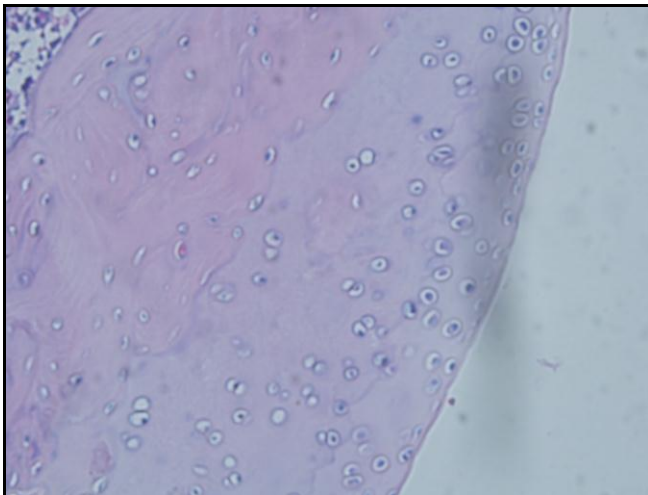
Şekil 40. ESWT grubunda Safranin-O ile matriks boyanmasına hafif azalma (mankin skoru-0) (Safranin-O x400)



Şekil 41. Kontrol grubunda tidemark destrüksiyonu (H&Ex400)



Şekil 42. HA grubunda tidemark destrüksiyonu (H&Ex200)



Şekil 43. ESWT grubunda tidemark devamlılığı (H&Ex400)

İstatistiksel değerlendirmeler

Grupların Mankin skorları Kruskal-Wallis testi ile incelendiğinde Total Mankin skorlarının anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (p değeri: 0,013). Mankin skorlamasının dört parametresi ayrı ayrı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde ise kıkırdak yapısı skorları ve tidemark skorları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p değeri sırasıyla 0,028 ve 0,050). Ancak hücrel anormallik ve matris boyanması skorları ESWT grubunda rakamsal olarak daha iyi olsa da farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p değeri sırasıyla: 0,22 ve 0,38).

Anlamlı fark tespit edilen Total Mankin skorlarının hangi gruplar arasında anlamlı fark olduğunu bulmak için Tukey testi ile değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile ESWT grubu ve kontrol grubu ile HA grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p değeri sırasıyla: 0,001 ve 0,05). HA grubu ile ESWT grubu arasında total mankin skorları açısından fark anlamlı bulunamamıştır (p değeri : 0,096).

Kruskal-Wallis testi ile anlamlı fark olduğu tespit edilen kıkırdak yapısı skorları, hangi gruplar arasında anlamlı fark olduğunu bulmak için Tukey testi ile değerlendirildiğinde sadece kontrol grubu ile ESWT grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p: 0,006). Kontrol grubu ile HA grubu ve HA grubu ile ESWT grubu kıkırdak yapısı skorları arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır (p değeri sırasıyla: 0,109 ve 0,177).

Kruskal-Wallis testi ile anlamlı fark olduğu tespit edilen tidemark devamlılığı skorlarının hangi gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu ki-kare testi ile (kategorik yapıdaki veriler nedeniyle) değerlendirildiğinde kontrol ile HA ve kontrol ile ESWT grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.05 ve 0.01). HA grubu ile ESWT grubu tidemark devamlılığı skorları arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır (p değeri > 0,05).

5. TARTIŞMA

Kıkırdak defektlerinin tedavisi için pek çok yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen tatmin edici uzun vadeli bir çözüm bulunamamıştır, uzun dönemde mevcut tedavilerin dejeneratif sorunlarla karşı karşıya olduğu görülmektedir. Uygulanan tedavi metodunun temel sorunu yeni rejenerasyon dokusunun yetersiz biyomekanik özellikleridir. Bu yüzden çok sayıda çalışma kıkırdak defektlerinin rejenerasyonunu açıkça tarif etmekte başarısız olmuştur. Eklem kıkırdak defektinden kaynaklanan ağrı ve fonksiyon kaybı, kıkırdak rehabilitasyonunu iyileştirmek ve kolaylaştırmak için yeni metodlar geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Biz de bu çalışmada deneysel osteokondral defektlerde ESWT'nin kıkırdak iyileşmesi üzerine etkisini araştırdık.

Literatürde ESWT ile tedavi edilen diz osteokondritis dissekansısı olan vaka raporları ve ESWT'nin osteoartriti önleyici ve iyileştirici etkilerini gösteren çalışmalar mevcut olsa da osteokondral defekte ESWT'nin tedavi edici etkisini gösteren kontrolle karşılaştırmalı çalışma bulunmamaktadır. Sadece bir çalışmada Cınar ve ark. ratlarda 2mm x 2mm'lik bir deneysel osteokondral defekte ESWT'nin etkisi olmadığını ve böylece osteoartriti önlemeyeceğini bildirmiştir (70). Bizim hipotezimiz; osteokondral defektleri, düşük yan etkili, yüksek güvenilirlikli ve düşük maliyetli konservatif bir yöntem olan ESWT ile tedavi edebileceğimizdi.

Bu amaçla deneysel osteokondral defekt oluşturduğumuz rat dizlerinden ESWT ile tedavi etiklerimizi, daha önce yapılan çalışmalarla kıkırdak iyileştirici etkisi kabul edilmiş olan intraartiküler HA enjeksiyonu tedavisi ile histolojik olarak karşılaştırdık. Her iki grup da tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı derecede fark eden iyileşme gösterdi. Kıkırdağın histolojik değerlendirilmesinde kullanılan Mankin skalasına göre ESWT grubunun Mankin skoru değerleri HA grubununkinden rakamsal olarak fazlaydı.

Sen ve ark. (42) tavşan dizlerinde yaptıkları çalışmada, ön çapraz bağ kesilerek deneysel oluşturulan osteoartrit modelinde, intra artiküler HA enjeksiyonunun kıkırdak koruyucu ve OA'ın ilerlemesini yavaşlatıcı etki gösterdiğini göstermişlerdir. HA'ın bu yararlı etkisinin geç dönem OA'te ve yaşın ilerlemesiyle azaldığını belirtmişlerdir. Ando ve ark. (71) ratların dizlerini 150° fleksiyonda plastik plak ve metal vidalarla tespit ederek immobilize ettiler. Kontrol grubunda immobilize eklem kıkırdağının kondrosit içeriğinde sayı olarak anlamlı azalma tespit etmelerine rağmen, HA intraartiküler enjeksiyonu yapılan grupta immobilizasyonun kondrosit apoptozu etkisinin azaldığını ve kondrosit sayısında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olduğunu tespit ettiler. İntraartiküler HA tedavisinin immobilizasyonun ortaya çıkardığı kondrosit apoptozu ve matriks kaybını engelleyerek kondroprotektif etki gösterdiğini belirttiler (71).

Amiel ve ark. (72) tavşanlarda ön çapraz bağ kesilerek yapılan osteoartrit modelinde tekrarlanan intraartiküler HA enjeksiyonunun OA'teki kıkırdak bozulmasının ve eklem dejenerasyonunun derecesini azalttığını bildirdiler. Strauss ve ark. (45) tavşanlarda deneysel oluşturdukları tam kat defektlere mikrokırık uyguladıktan sonra 3 kez intraartiküler HA enjeksiyonu, 5 kez intraartiküler HA enjeksiyonu ve kontrol salin enjeksiyonu tedavilerini karşılaştırdılar. Tedavinin 3. ayında bir hafta arayla 3 HA enjeksiyonu yapılan grup kontrolle karşılaştırıldığında defekti anlamlı olarak daha iyi doldurmuştu ve 3 HA enjeksiyonu ile 5 HA enjeksiyonu yapılan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Tedavinin 6. ayında ise HA ile tedavi edilen gruplarla karşılaştırıldığında kontrol grubunda belirgin dejeneratif değişiklikler tespit edildi. Strauss ve ark. kondral defekte mikrokırık uyguladıktan sonra HA enjeksiyonu uygulamasının, kıkırdağın tamirinde pozitif etkisi olduğunu, kondroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri ile dejenetarif değişiklikleri sınırlandırdığını belirttiler (45).

Kalacı ve ark. (73) normal ve OA'lı dizlerde sinovyal sıvı içinde NO (nitrik oksit) seviyesini ölçtüler ve OA'lı dizlerde anlamlı derecede yüksek

buldular. Yirmi üç hastanın dizlerinde sinovyal sıvıda tedavi öncesi tespit edilen yüksek NO seviyelerinin, HA enjeksiyonu ile tedavi sonrasında normal sinovyal sıvıdaki miktarına benzer değere düştüğünü gösterdiler. Tedavi öncesi sinovyal sıvıda düşük olan süperoksit dismutaz enzim seviyelerinin ise tedavi sonrası normale yükseldiğini ve süperoksit dismutaz atıvitesinin OA'li kıkırdakta yararlı etkilerinin olabileceğini bildirdiler (73). Keser ve ark. (74) ise gonartrozlu 40 hastaya HA enjeksiyonu tedavisi sonrasında 6 aylık takipte, ağrıda azalma, diz fonksiyonunda artma, günlük yaşam aktivitelerinde düzelme ve NSAİ ilaç gereksiniminde azalma tespit ettiler.

Fetal hücrelerin çok hızlı proliferasyonu, fetal dokuların intraselüler matriksindeki yüksek HA içeriği ve amnion sıvısında HA içeriğinin yüksek olması büyüme ve gelişmede HA'in, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi önemli rolü olduğunu göstermektedir (75). HA'in proliferasyon ve migrasyonu artırırken diferansiasyonu inhibe ettiğini düşünenler de vardır (75). HA kırıkta kallus oluşumunu uyararak kırık iyileşmesinde rol oynamaktadır ve kalsitonin ve BMP gibi kemik indüksiyon karakteristiği vardır. Aslan ve ark. (75) tavşan tibiasında oluşturdukları deneysel kemik defektini kemik grefti ve HA ile suplemante edilmiş kemik grefti ile doldurdular ve iki tedavi yöntemini karşılaştırdılar. Tedavinin 30 ve 40. günlerinde HA'li greftle tedavi edilen defektlerde sadece greftle tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında anlamlı kemikleşme fark edildiğini bildirdiler (75). Bu çalışma HA'in osteokondral defektlerde subkondral kemik iyileşmesine de etki edebileceği yorumunu çıkarmaktadır.

Birinci ve ark. (5) ratlarda 1,5 mm x 1,5 mm deneysel osteokondral defekt oluşturarak, fibrin pıhtı, HA ve PGE2 (prostaglandin E2) nin etkilerini karşılaştırdılar. Fibrin pıhtı, HA ve PGE2'nin birlikte uygulandığı grupta hızlı iyileşme, sağlıklı hyalin kıkırdak özelliklerine benzer tamir dokusu, tamir dokusunun çevre kıkırdak dokularla devamlılık şeklinde olduğu ve subkondral kemiğin iyi geliştiğini bildirdiler. Bu bulgularla üçlü kombine tedavinin, tedavi edilmeyen kontrol grubu ve sadece fibrin pıhtı kullanılan tedavi grubundan anlamlı farkının olduğu tespit edildi. Prostaglandinlerin kondrojenizite ve

kondrositlerin terminal diferansiasyonunda uyarıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (5). Birinci ve ark. bu çalışmayla kemik iliği hücrelerinin kondrositlere diferansiasyonunda PGE2'nin etkinliğini göstermiş oldu. Bununla birlikte PGE2'nin HA ile birlikte uygulanmasının aditif etki oluşturduğunu gösterdiler.

OA'te kıkırdak yapım yıkım döngüsünün artmasıyla idrar deoksipridinolini artar (11). Deoksipridinolin özellikle kollajen tip I'in yapısında bulunur ve idrarda artması kollajen yıkımını gösterir. Arıcan ve ark. (11) köpek dizinde oluşturdukları deneysel osteokondral defekti intraartiküler HA enjeksiyonu (bir hafta arayla 2 kez) ile tedavi ettiler. Cerrahi sonrası ve 1. HA enjeksiyonundan sonraki idrar deoksipridinolin değerleri normalden anlamlı fazlayken, 2. intraartiküler enjeksiyondan sonraki idrar deoksipridinolin düzeyi normale yakın bir seviyeye düşmüştür. HA'in osteokondral defekte etkinliğini ve kıkırdak yaralanmalarında idrar deoksipridinolin düzeyinin tanı ve takipte kullanılabileceğini gösterdiler.

Solchaga ve ark. (6) tavşan dizlerinde deneysel osteokondral defekt modelinde tedavi edilmeyen kontrol grubuyla HA'li sünger ve çapraz bağlı HA'li süngerle defektin doldurulmasını karşılaştırdılar. Tedavi edilmeyen grupta cerrahi sonrası 12. haftada defektlerin tidemark kadar dolduğu üzerlerini fibröz doku ve ince bir fibrokartilajın kapladığı görüldü. Cerrahi sonrası 12. haftada çapraz bağlı HA'li dolgu maddesi ile doldurulan defektlerde, defekt dolumunun tidemark seviyesini geçtiği, normal kıkırdağın yarısı kadar kalınlıkta hiyalin benzeri kıkırdak oluştuğu ve oluşan yeni dokunun çevre kıkırdak dokuya iyi integre olduğu görüldü. HA'li dolgu maddesiyle tedavi edilen gruptaki örneklerin çoğunda defekt dolmuştu. %25'inden azında merkezde fibröz doku mevcuttu. Total histolojik skorlara bakıldığında her iki tedavi grubunun sonuçlarının tedavi edilmeyen gruptan anlamlı farklı olduğu bildirildi. Çapraz bağlı HA kullanılan tedavi grubunun total histolojik skorlarının ise HA kullanılan grubunkinden anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edildi (6).

ESWT, kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde her geçen gün daha geniş kullanım alanlarına sahip olmaktadır. Bunlar arasında rotator manşetin kalsifik tendinopatileri, kronik plantar fasit (53), lateral ve medial epikondilit (54), aşıl tendinopatileri (64), ağrılı topuk dikenleri (53) ve psödoartroz sayılabilir (47,48,49). Çimentolu protez revizyonlarında çimentonun ve protezin çıkarılmasını kolaylaştırması ve gevşemiş çimentosuz protezlerin stabilizasyonunun artırılması bir başka kullanım alanıdır (46). Femur başı avasküler nekrozu (erişkinde ve erken dönem) tedavisinde (56,76), patellar tendinitte (46) kullanılmaktadır. Heterotopik ossifikasyon (69) bir başka kullanım alanıdır.

Şok dalgalarının kavitasyon efektiyle ve VEGF, eNOS, PCNA gibi lokal anjiogenetik ve büyüme faktörlerinin salınımını artırarak yeni damar oluşumunu sağladığı, doku oksijenasyonunu artırarak iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (46,48,49,52). Kemik üzerine etkisinde TGF- β 1 ve BMP-2 üretimini artırarak mezenşimal kök hücrelerin ortama çağırılmasını, osteoblastlara farklılaşmasını ve proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (46,48,49). ESWT'nin kırıkta lezyonları üzerine de benzer etkiler ile iyileşmeyi artırıcı etki yaptığını düşünüyoruz.

ESWT'nin kırıkta üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Önceleri ESWT'nin eklem kırıkdağına zararlı etkilerinin olabileceği nedeniyle şok dalgaları kırıkdaktan uzak tutulmaya çalışılıyordu. Şok dalgaları farklı akustik impedansların kontakt zonlarında enerjisini bırakır ki kırıkta ve kemik arasında da benzer bir zon vardır ve şok dalgasından etkilenir. Hücre kültürlerindeki kondrositler düşük enerjili radyal şok dalgalarına maruz kaldıklarında canlılıkları %50 azalmaktadır (69).

Mayer-Wagner ve ark. (69) erişkin ratların femur başı kırıkdağında biyosentetik ve ultrastrüktürel değişiklikler açısından yüksek enerjili ESWT'nin etkilerini araştırdılar. Femur başına ESWT uygulanan ratların kırıkdağında erken dönemde Tenascin C ve Chi3L1 gen ekspresyonunda kontrole göre anlamlı yüksek artış tespit ettiler. Bu genler normalde kırıkta sentezlenmeyen travma

sonrası ve OA’te sentezlenen genlerdir. Şok dalgası uygulanan kıkırdaklarda geç dönemde COL2A1 gen ekspresyonunda artış tespit ettiler. COL2A1 geni ise kollajen tip II sentezinde artmaktadır ve OA’in geç döneminde kondrositler COL2A1 gen ekspresyonu özelliğini kaybederler. Çalışmada elektron mikroskopunda ESWT’den sonra granüllü endoplazmik redikulumda şişme, ayrıca hücre zarı dekolmanı ve kondrosit büzüşmesi tespit ettiler ve bu değişikliklerin kıkırdak dejenerasyonu ile ilgili olduğunu ESWT’nin in vivo kıkırdakta dejeneratif etkilerinin olduğunu belirttiler (69). Ancak, yüksek enerjili ESWT’den sonraki bu bulgular indüklenmiş tamir mekanizması olabileceğini, ki bunların OA’in çok erken fazında ve travmadan sonra hyalin kıkırdakta bulunan değişikliklerle aynı olduğunu belirttiler (69).

Wang ve ark. (60) ratlarda deneysel OA modelinde, subkondral kemiğe uygulanan ESWT’nin etkisini araştırdı. OA’te subkondral ve periartiküler skleroz, kemik kisti, osteofit formasyonu gibi kemik değişiklikleri eşlik eder. Bazı yazarlar OA’in başlaması ve progresyonunda subkondral kemiğin potansiyel rolü olduğunu düşünür. OA’li hastalarda kemik döngüsünün arttığını bilinmektedir (60,61). Daha yoğun ve daha az uyumlu kemik (skleroz), kıkırdak hasarını ve fizyolojik deformasyonu değiştiren kayma kuvvetleri oluşturabilir. Bu nedenle artiküler kıkırdağın işlevsel bütünlüğü altındaki subkondral kemiğin mekanik özelliklerine bağlıdır (60,61).

Wang ve ark. (60) ratlarda ACL kesilerek yapılan OA modelinde, medial tibial kondilin medialinde subkondral kemiğe uygulanan ESWT’nin etkisini araştırdı. Radyolojik olarak ESWT uygulananlarda hafif osteoartritik değişiklikler varken tedavi edilmeyenlerde ileri OA bulguları vardı. ACL kesilmesinden 12 hafta sonra histopatolojik görüntülerde ESWT uygulanan rat dizlerinde normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında osteoartritte gerileme gözlemlendi. ESWT uygulamasının subkondral kemiğin osteogenezis ve anjiogenezisini iyileştirdiği görüldü. ESWT ile tedavi edilen grupta kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük BMD (kemik mineral dansitesi) ve daha az kemik gücü tespit edildi (daha az subkondral skleroz). Bu çalışmada ratlarda ACL kesilerek progrese

edilen OA’de subkondral kemiğe uygulanan ESWT’nin hastalık potansiyelini değiştirici etkisi gösterilmiştir.

Wang ve ark. (61) başka bir çalışmada ratlarda ACL kesilerek OA oluşturma modelinde cerrahi ile aynı gün subkondral kemiğe ESWT uygulayarak, ESWT’nin OA’i nleyebilirliğini göstermiştir. Radyografik değerlendirmede ESWT ile tedavi edilen grupta hafif OA’tik bulgular varken, kontrol grubunda ileri OA’tik bulgular saptandı. Tedavi edilmeyen grupta, ESWT grubuyla karşılaştırıldığında, serum osteokalsin seviyesi ve kemik mineral dansitesi belirgin olarak azalırken, serum COMP (cartilage oligometric protein) ve riner CTX-2 (tip II kollajenin C-telopeptid) arttı. Tedavi edilmeyen grupta, ESWT grubuyla histopatolojik olarak karşılaştırıldığında kıkırdak bozulmasında, kondrosit apoptozunda belirgin artış, kondrosit konsantrasyonu ve kondrosit aktivitesinde azalma vardı. Subkondral kemikte ise tedavi edilmeyen grupta, ESWT grubuyla karşılaştırıldığında trabeküler kemik ve osteositte belirgin azalma vardı. Bu alışma ile, ESWT uygulamasının subkondral kemik remodelizasyonunu iyileştirdiği ve kıkırdak bozulmasını azalttığı, böylece ESWT’nin kondroprotektif etkisi gösterilmiş oldu (61).

Ochiai ve ark. (14) ratlarda deneysel OA oluşturarak ESWT’nin kıkırdak üzerine etkisini araştırdıkları başka bir çalışmada, ratların tredmilde yürüyüş süreleri ESWT’den sonra 7 ve 14. günlerde artmış, ve ESWT’nin OA’te fonksiyonel iyileşmeye etkisi gösterilmiştir. Aynı alışmada ESWT uygulanan ratların histokimyasal olarak dorsal kök ganglionlarında CGRP (kalsitonin genişlişkili peptid) miktarında azalma tespit edilmiş olup, ESWT’nin OA’te ağrı kesici etkinliği gösterilmiştir. Ochiai ve ark. (14) eklem kıkırdağında ESWT’nin yan etki beklentisinin ok düşük olduğunu ve bu nedenle diz osteoartritinin tedavisinde ESWT’yi cerrahi tedaviden önce kullanımını önermektedir.

Moretti ve ark. (77) total diz artroplastisi uyguladıkları 12 hastanın ve travmatik kırıklı genç normal kıkırdaklı 3 donör hastanın operasyonu sırasında, hasta dizlerinden, femoral ve tibial yüzden alınan kıkırdak örneklerindeki

kondrositleri hücre kültürüne ekerek, in vitro ESWT'nin kondrosit ve OA üzerine etkisini araştırdılar. İn vitro OA'li kondrositlerde normale göre β -1 integrin ekspresyonu belirgin düşükken, ESWT ile tedavi edilen OA'li kondrositlerde normal kondrosit düzeyinde ekspresyon tespit edildi. OA'de seviyesi artan inflamatuvar sitokinler olan İL-10 ve TNF- α 'nın intraselüler seviyesine bakıldığında OA'li kondrositlerde anlamlı olarak normal kondrositten yüksekken, ESWT ile tedavi edilen OA'li kondrositlerde normal düzeyinde (azalmış) tespit edildi. Bu çalışmada Moretti ve ark. ESWT'nin OA'te β -1 integrin seviyesinin düşmesini önleyerek ve TNF- α ve IL-10'un seviyelerini düşürerek, kıkırdak üzerine pozitif etki gösterdiğini ortaya koydular (77).

Marx ve ark. (78) 2 yıl boyunca diz ağrısı olan 29 yaşındaki bir hastanın diz osteokondritis dissekansını, her biri $0,35\text{mJ/mm}^2$ enerji yoğunluğunda 2500 şok dalgası ile 2 seansta ESWT ile tedavi ettiler. Hastanın tedavi öncesi manyetik rezonans incelemesinde OCD'a ek olarak bir subkondral kemik kisti ve tedavi öncesi tanısal artroskopisinde grade 3-4 OCD tespit edilmişti. ESWT sonrası 1. yılda hastanın ağrı ve fonksiyonunda tamamen iyileşme elde ettiler.

Murata ve ark. (79) in vitro tavşan kondrosit kültüründe gen transferinde radyal şok dalgalarının etkisini araştırdılar. ESWT aracılı gen transferinde kavitasyon tarafından oluşturulan bir makaslama kuvvetinin, hücre zarının bir geçici permeabilizasyonuna yol açtığını ve plazmid DNA'sı da dahil olmak üzere eksojen moleküllerin hedef doku veya hücrelerin içine alımını sağladığını, kondrositlerde gen transferinde olumlu etkilerini gösterdiler. Gen tedavisi konusunda önemli olan güvenilirlik, maliyet ve kullanılabilirlik açısından radyal ESWT'nin özelliklerini vurguladılar. Öte yandan, şok dalgasına maruz kaldıktan sonra makroskopik, radyolojik ve histolojik analizler, büyüyen tavşanların eklem kıkırdağında hiçbir patolojik değişiklik gelişmediğini bildirdiler (79).

Moretti ve ark. (80) her iki dizinde OCD olan, 2 yıldır şikayetleri olan 14 yaşında bir voleybolcu bayan hastayı ESWT ile tedavi ettiler. Travma hikayesi olmayan hasta başvurduğu bir merkezde 4 hafta immobilizasyon ve sirküler alçı

ile konservatif tedavi uygulanmış fakat şikayetleri 2. ayda geçmemişti. MRI'da sağda 16mm, solda 2mm osteokondral defektleri mevcuttu. Hastanın her iki dizine bir elektromanyetik litotripter direkt medial femoral kondilde ağrıyan bölgeye odaklanarak, 72 saatte bir 3 seans ESWT ($0,04\text{mj/mm}^2$, 4000 şok) uygulandı. Uygulamadan sonra hasta mobilize edildi ve yük vermesine izin verildi, sportif faaliyetler kısıtlandı. ESWT'den 3 ay sonra şikayetleri tümüyle geçen hasta 6. ayda spora döndü.

Cinar ve ark. (70) rat dizlerinde 2mm x 2mm büyüklüğündeki deneysel osteokondral defektlerde ESWT'nin etkisini araştırdılar. ESWT grubuyla tedavi edilmeyen kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. ESWT'nin kıkırdak yaralanmaları üzerine tedavi edici etkinliğinin olmadığını ve OA'ı önleyemeyeceğini bildirdiler. Ancak bu çalışmada ESWT'nin kıkırdak üzerine olumsuz bir etkisinin de olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda deneysel osteokondral defekte konservatif bir tedavi metodu olan ESWT'nin etkinliğini gösterdik. ESWT uygulanan ve tedavi edilmeyen grupların histopatolojik Mankin skorları arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p değeri:0,001). Diğer tedavi grubu olan HA grubuyla kontrol grubu arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur (p değeri:0,05) ve literatürle koreledir. ESWT uygulanan grubun mankin skorlarını HA uygulanan grupla karşılaştırdığımızda, Mankin skorları ESWT grubunda rakamsal olarak daha iyi olmasına karşın sonuçlarda anlamlı farklılık olmadığını gördük (p değeri:0,096).

Moretti ve ark. (77) ESWT'nin in vitro kondrositlerde TNF- α ve IL-10 seviyelerini düşürüp, β -1 integrin seviyelerini yükselterek, Wang ve ark. (60,61) ise şok dalgalarının subkondral kemik remodellingini önleyerek kıkırdak üzerine olumlu etki ettiğini gösterdiler. Şok dalgaları kıkırdak-kemik bileşkesinde akustik impedans farkı nedeniyle kavitasyon etkisiyle subkondral kemikte mikrokırıklar oluşturacaktır. Kemik iyileşmesinde şok dalgalarının TGF- β ve BMP-2 artışı ile mezenşimal kök hücrelerin migrasyonunu, proliferasyonunu ve diferansiasyonunu artırdığı bilinmektedir (46,48,49). Subkondral mikrokırık bölgesine gelen

mezenşimal hücrelerin subkondral defekt tarafında olanlarının osteoblastlara, kondral tarafta olanlarının kondroblastlara farklılaşması muhtemeldir. Lokal anjiogenetik ve büyüme faktörleri artışı ile subkondral kemikte yeni damar oluşumları sonucunda, beslenmesi zor olan kıkırdığın difüzyon ile beslenmesinin artması ile farklılaşan kondroblastların yeni kıkırdak matriks sentezi artacaktır. Şok dalgaları ile ne kadar çok mezenşimal hücre göçü ve kondroblast farklılaşması elde edilebilirse ve ne kadar çok normal kıkırdak matriks sentezlenebilirse, defekt o kadar iyi dolacaktır ve daha az fibröz doku oluşumu ile daha fazla hyaline benzer kıkırdak oluşumu ortaya çıkacaktır.

ESWT'nin, ratlarda deneysel osteokondral defekte tedavi edici olduğunu tespit ettik. Osteokondral defekli hastaların tedavisinde ESWT uygulama bu patolojinin tedavi protokolünü değiştirebilir. Cerrahi tedavi yerine veya cerrahi tedavi yanında ek olarak kullanılabilir ya da HA enjeksiyonu, egzersiz, yük vermeme, ortez kullanımı gibi konservatif yöntemlerle kombine edilebilir. Maliyeti düşük olan ESWT tedavisinin büyük bir avantajı önemli bir yan etki ya da komplikasyon olmadan noninvaziv ve güvenli olmasıdır ve eğer gerekliyse hastamıza defalarca tekrarlayabiliriz. Anestezi altında, lokal anestezi ile ve anestezi olmadan uygulanabilmesi bir diğer avantajıdır. Tedavi başarısız olursa, cerrahi seçeneğimizin her zaman saklı kalması önemli bir avantajıdır.

Bu çalışmanın limitasyonları da vardır. Çalışmanın sonuçları küçük hayvanları temel almıştır. Rat dizlerinin anatomi ve fizyolojisi insana tamamen benzemez. ESWT'nin insanlardaki etkisi farklı olabilir. Bu çalışmada her dize bir hafta arayla 3 şok dalgası uygulaması yapıldı. Tek seans uygulama veya üçten fazla tedavi uygulamanın sonuçları farklı olabilir. Çalışmamızda 1,5 mm çapında ve 2 mm derinliğinde bir osteokondral defekti ESWT ile tedavi ettik. Ancak daha büyük, cerrahi tedavi gerektirecek osteokondral defektlerde ESWT'nin etkisini farklı olabilir. Ek olarak bu çalışmada ESWT dozu pilot çalışmaya dayanmaktadır. Eklem kıkırdığında ESWT'nin dozajı henüz belirlenmemiştir. Literatürdeki ESWT ile ilgili çalışmalarda kullanılan şok dalga parametreleri birbirinden farklıdır ve optimum değerler kesinleşmiş değildir.

6. SONUÇ

Ratlarda deneysel osteokondral defektlerde eklem içi HA enjeksiyonu ile ESWT uygulamasının etkinliklerini, histopatolojik olarak Mankin skorlamasını (kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı) kullanarak karşılaştırdık. ESWT uygulanan tedavi grubunun histopatolojik olarak mankin skorları, tedavi edilmeyen kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p değeri: 0,001). HA ve ESWT gruplarında tedavi etkinliği birbiriyle karşılaştırıldığında, mankin skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla (p değeri: 0,096) birlikte ESWT grubunun mankin skorları HA grubununkinden rakamsal olarak daha büyüktür. HA ve kontrol gruplarının histolojik mankin skorlarının farklılığı literatürde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p değeri: 0,05).

Mevcut çalışmamız osteokondral defekte ESWT'nin olumlu etkisini göstermiştir. Osteokondral defekte etkisi daha önce yapılan çalışmalarda kabul edilmiş HA enjeksiyonu ile ESWT'nin etkinliği karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. ESWT, osteokondral defektlerin tedavisinde kullanılabilecek noninvaziv, yan etki ve komplikasyonu az, maliyeti düşük, uygulaması kolay, tekrarlanabilir, cerrahi yöntemlere ek uygulanabilecek ya da alternatif bir metod olabilir. Bu konservatif tedavi şekli, cerrahi endikasyonu olan osteokondral defektlerde cerrahiden önce uygulanabilecek noninvaziv bir tedavi yöntemi olabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Bedi A, Feeley BT, Williams RJ 3rd. Management of articular cartilage defects of the knee. J Bone Joint Surg Am. 2010 Apr;92(4):994-1009.
2. Günay C, Sağlıyan A, Ünsaldı E, Yaman M; Köpek Diz Eklemine Deneysel Oluşturulan Osteokondral Defektlerin Otojen Kansellöz Gref İle Onarılması; F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2005, 19(2), 107- 113.
3. Aynacı O, Saraçoğlu M, Gedikli İ, Turhan AU, Çobanoğlu Ü; The treatment of osteochondral defects with autologous osteochondral and apophyseal grafts in animal models; Joint Dis Rel Surg 2008; 19(3):119-126.
4. Sağliyan A, Karabulut E, Unsaldi E, Yaman I; Evaluation of the activity of intraarticular hyaluronic acid in the repair of experimentally induced osteochondral defects of the stifle joint in dogs; Veterinarni Medicina, 54, 2009 (1): 33–40.
5. Birinci B, Öztürk AM, Tabak AY, Aktekin CN, Korkusuz P, Korkusuz F. Prostaglandin E2 and hyaluronic acid facilitates treatment of osteochondral deffects. Joint Dis Rel Surg 2008; 19(2):78-83.
6. Solchaga LA, Yoo JU, Lundberg M, Dennis JE, Huibregtse BA, Goldberg VM, Caplan AI. Hyaluronan-based polymers in the treatment of osteochondral defects. J Orthop Res. 2000 Sep;18(5):773-80.
7. Akgün I, Öğüt T; Osteoartrit Tedavisinde Viskosuplementasyonun yeri; TOTBİD Dergisi 2002;cilt:1,sayı:2:60-65.
8. Conduah AH, Baker CL, Baker CL. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. J Pain Res. 2009 Jul 6;2:87-98.
9. Teeple E, Elsaid KA, Jay GD, Zhang L, Badger GJ, Akelman M, Bliss TF, Fleming BC.; Effects of Supplemental Intraarticular Lubricin and Hyaluronic Acid on the Progression of Posttraumatic Arthritis in the Anterior Cruciate Ligament–Deficient Rat Knee; Am J Sports Med. 2011 Jan;39(1):164-72.
10. Dıraçoğlu D; Osteoartritte intraartiküler Hyalüronik Asit Tedavisi; Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007;53:154-9.

11. Arıcan M, Köylü Ö, Uyaroğlu A, Erol M, Çalım KN; The Effect of (Hylan G-F 20) on Bone Metabolism in Dogs With Experimental Osteochondral Defects; *Veteriner Cerrahi Dergisi* (2006), 12 (1-2-3-4), 20-23.
12. Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, Giordano P, Patella V. A volleyball player with bilateral knee osteochondritis dissecans treated with extracorporeal shock wave therapy. *Musculoskelet Surg.* 2009 May;93(1):37-41.
13. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Wang JW, Chen JM, Sun YC, Yang YJ; Extracorporeal Shockwave Shows Regression of Osteoarthritis of the Knee in Rats. *J Surg Res.* 2010 Sep 8:1-8.
14. Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, Nakagawa K, Takahashi K, Takahashi N, Murata R, Takahashi K, Moriya H, Wada Y, Saisu T; Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats; *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Sep;15(9):1093-6.
15. Tuncer S. Eklem Kıkırdağının Mekanobiyolojisi. *Türk Geriatri Dergisi Özel Sayı 4*, 2011:15-18.
16. Fox AJS, Bedi A and Rodeo SA. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, composition, and Function *Sports Health: A Multidisciplinary Approach* November/December 2009 vol. 1 no.6. s:461-468.
17. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, Aydoğ T. Dejeneratif Eklem Hastalıkları. *TOTBİD Dergisi* 2007 • Cilt: 6 Sayı:1-2:56-65.
18. Karagöl C, Aydın AT, Gür S, Denkçeken T, Canpolat M. [An optical method for investigation of thickness of damaged articular cartilage]. [Article in Turkish] *Eklem Hastalık Cerrahisi.* 2010 Aug;21(2):104-9.
19. Brinker MR, O'connor DP. Temel Bilimler, Çeviri Ed: Yazıcı M, Yetkin H. Miller'ın Ortopedi Kitabı, 4. Baskıdan çeviri, sayfa:44-66, Adya, Ankara,2006.
20. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Br Med Bull.* 2008;87:77-95.

21. Buckwalter JA. Kas-İskelet Sistemi ve Dokuları, Çeviri Ed:Alpaslan AM. Turek Ortopedi İlkeler ve Uygulamaları 6.Baskıdan çeviri. Sayfa:1-57. Güneş Tıp Kitabevleri 2009.
22. Miller III RH, Azar FM. Diz Yaralanmaları, Spor Hekimliği, Çeviri Ed: Başbozkurt M, Yıldız C. Campbell's Operative Orthopaedics, 11.baskıdan çeviri, sayfa: 2395-2600, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara,2011.
23. Mainil-Varlet P, Aigner T, Brittberg M, Bullough P, Hollander A, Hunziker E, Kandel R, Nehrer S, Pritzker K, Roberts S, Stauffer E; Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS). J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A Suppl 2:45-57.
24. Chhabra A, Katolik LI, Pavlovich R, Cole BJ and Miller MD. Spor Hekimliği, Çeviri Ed: Yazıcı M, Yetkin H. Miller'ın Ortopedi Kitabı, 4. Baskıdan çeviri, sayfa: 203-224, Adya, Ankara, 2006.
25. Buckwalter JA. Chondral And Osteochondral Injuries: Mechanisms Of Injury And Repair Responses. Oper Tech Orthop. 7, (4) 1997: 263-269.
26. Kaya A, Güçlü B, Karagüven D, Benli İT, Ataoğlu Ö. Aynı dizde patella ve medial femoral kondilde görülen osteokondritis dissekans. Acta Orthop Traumatol Turc 2009;43(1):72-76.
27. Sözen YV, Çetik Ö, Bilen E, Hepgür G. Diz eklemindeki tip 4 osteokondritis dissekansın iki aşamalı tedavisi. Acta Orthop Traumatol Turc 2001;35:265-269.
28. Gill TJ, Asnis PD, Berkson EM. The treatment of articular cartilage defects using the microfracture technique. J Orthop Sports Phys Ther. 2006 Oct;36(10):728-38.
29. Alemdar C. Ratlarda deneysel osteokondral defektlerde intraartiküler IGF-1 ve hyalüronik asid uygulamalarının karşılaştırılması. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi. Düzce 2010.
30. Buckwalter JA, Martin JA, Olmstead M, Athanasiou KA, Rosenwasser MP, Mow VC. Osteochondral repair of primate knee femoral and patellar articular surfaces: implications for preventing post-traumatic osteoarthritis. Iowa Orthop J. 2003;23:66-74.

31. Kiviranta P, Töyräs J, Nieminen MT, Laasanen MS, Saarakkala S, Nieminen HJ, Nissi MJ, Jurvelin JS. Comparison of novel clinically applicable methodology for sensitive diagnostics of cartilage degeneration. *Eur Cell Mater*. 2007 Apr 3;13:46-55.
32. Mahmutoglu AS, Diz Eklemine Geç Dönem Kondropatilerin Bölgelere Göre Tanısı ve Sınıflandırılmasında MRG'nin Etkinliği. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.
33. Dexter H. Witte. Ortopedide Manyetik Resonans Görüntüleme, Çeviri Ed: Başbozkurt M, Yıldız C. Campbell's Operative Orthopaedics, 11.baskıdan çeviri, sayfa: 130-159, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011.
34. Goodwin DW, Wadghiri YZ, Zhu H, Vinton CJ, Smith ED, Dunn JF. Macroscopic structure of articular cartilage of the tibial plateau: influence of a characteristic matrix architecture on MRI appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Feb;182(2):311-8.
35. Christoforakis J, Pradhan R, Sanchez-Ballester J, Hunt N, Strachan RK. Is there an association between articular cartilage changes and degenerative meniscus tears? *Arthroscopy*. 2005 Nov;21(11):1366-9.
36. Doral MN, Atay ÖA, Bilge O, Dönmez G, Üzümcügil A, Olgun D, Ayvaz M, Kaya D. Kıkırdak Tamirinde Güncel Cerrahi Yaklaşımlar. *Türk Geriatri Dergisi*. Özel Sayı 1, 2011;95-100.
37. Akman Ş, Şen C, Göğüş A, Demirhan M, Kılıçoğlu Ö. Gonartrozlu olgularda artroskopik debridman ile birlikte intraartiküler sodyum hyaluronat uygulamalarımız ve sonuçlarımız. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:107-110.
38. Yıldız A, Aydın H, Turhan AU, Serdar B. Ortopedik Cerrahide Kemik Kusurlarının Onarımında Odun Kullanımı. III. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi bildiri kitabı Cilt: V Sayfa: 1867-1873. III. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi Artvin, 20-22 Mayıs 2010.
39. Grainger R, Cicuttini FM. Medical management of osteoarthritis of the knee and hip joints. *Med J Aust*. 2004 Mar 1;180(5):232-6. Review. Erratum in: *Med J Aust*. 2004 May 3;180(9):464.

40. Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Oct;35(10):1648-52.
41. Campbell J. Hyaluronic acid products for osteoarthritis of the knee. *CPJ/RPC* • May/June 2007 • vol:140 , no:3:194-196.
42. Sen C, Güneş T, Saygi B, Erdem M, Köseoğlu RD, Kiliç N. [The chondroprotective effect of intra-articular hyaluronic acid at early stages of osteoarthritis: an experimental study in rabbits]. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2004;38(5):348-52. Turkish.
43. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J.* 2003 Aug;79(934):449-53. Review.
44. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54-67.
45. Strauss E, Schachter A, Frenkel S, Rosen J. The efficacy of intra-articular hyaluronan injection after the microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions. *Am J Sports Med.* 2009 Apr;37(4):720-6.
46. Baloğlu İ, Özsoy MH, Aydınok H, Lök V. Ortopedi ve Travmatolojide Şok Dalga Tedavisi. *TOTBiD Dergisi.* 2005 • Cilt: 4 Sayı: 1-2 s:33-49.
47. Thiel M, Nieswand M, Dörffel M. The use of shock waves in medicine--a tool of the modern OR: an overview of basic physical principles, history and research. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2000;9(3-4):247-53.
48. Dıraçoğlu D. Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarında Ekstrakorporal Sok Dalga Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R* 2004, 4:106-114.
49. Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Med J.* 2003 Apr;26(4):220-32.
50. Gerdesmeyer L, Frey C, Vester J, Maier M, Weil L Jr, Weil L Sr, Russlies M, Stienstra J, Scurran B, Fedder K, Diehl P, Lohrer H, Henne M, Gollwitzer H. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. *Am J Sports Med.* 2008 Nov;36(11):2100-9.

51. ESWT introduction. <http://www.eswt.hk/intro.html> . Erişim Tarihi: 21.02.2012.
52. Orhan Z, Ozturan K, Guven A, Cam K. The effect of extracorporeal shock waves on a rat model of injury to tendo Achillis. A histological and biomechanical study. J Bone Joint Surg Br. 2004 May;86(4):613-8.
53. Yucel I, Ozturan KE, Demiraran Y, Degirmenci E, Kaynak G. Comparison of high-dose extracorporeal shockwave therapy and intralesional corticosteroid injection in the treatment of plantar fasciitis. J Am Podiatr Med Assoc. 2010 Mar-Apr;100(2):105-10.
54. Ozturan KE, Yucel I, Cakici H, Guven M, Sungur I. Autologous blood and corticosteroid injection and extracorporeal shock wave therapy in the treatment of lateral epicondylitis. Orthopedics. 2010 Feb;33(2):84-91.
55. Orhan Z, Alper M, Akman Y, Yavuz O, Yalçiner A. An experimental study on the application of extracorporeal shock waves in the treatment of tendon injuries: preliminary report. J Orthop Sci. 2001;6(6):566-70.
56. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Huang CC, Lee MS, Chan YS, Wang JW, Ko JY. Treatment of osteonecrosis of the hip: comparison of extracorporeal shockwave with shockwave and alendronate. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Sep;128(9):901-8.
57. Orhan Z, Alper M, şenel F, Yılmaz N, SAYAR Ü. Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine etkileri. Acta Orthop Traumatol Turc 2001;35:351-357.
58. van der Jagt OP, van der Linden JC, Schaden W, van Schie HT, Piscoer TM, Verhaar JA, Weinans H, Waarsing JH. Unfocused extracorporeal shock wave therapy as potential treatment for osteoporosis. J Orthop Res. 2009 Nov;27(11):1528-33.
59. Murata R, Nakagawa K, Ohtori S, Ochiai N, Arai M, Saisu T, Sasho T, Takahashi K, Moriya H. The effects of radial shock waves on gene transfer in rabbit chondrocytes in vitro. Osteoarthritis Cartilage. 2007 Nov;15(11):1275-82.

60. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Wang JW, Chen JM, Sun YC, Yang YJ. Extracorporeal shockwave shows regression of osteoarthritis of the knee in rats. *J Surg Res.* 2011 Dec;171(2):601-8.
61. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Sun YC, Yang YJ, Wang FS. Extracorporeal shockwave therapy shows chondroprotective effects in osteoarthritic rat knee. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Aug;131(8):1153-8.
62. İndications. www.ismst.com/start.htm Erişim tarihi:11.01.2012.
63. Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Küllmer K, Schwitalle M, Krischek O: Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis: a sonographic and histological study. *J Bone Joint Surg* 1998; 80-B(3):546-52.
64. Orhan Z, Cam K, Alper M, Ozturan K. The effects of extracorporeal shock waves on the rat Achilles tendon: is there a critical dose for tissue injury? *Arch Orthop Trauma Surg* (2004) 124 : 631–635.
65. Wang CJ, Huang HY, Yang K, Wang FS, Wong M: Pathomechanism of shock wave injuries on femoral artery, vein and nerve. An experimental study in dogs. *Injury* 2002, 33(5):439-46.
66. Bolt DM, Burba DJ, Hubert JD, Strain GM, Hosgood GL, Henk WG, Cho DY: Determination of functional and morphologic changes in palmar digital nerves after nonfocused extracorporeal shock wave treatment in horses. *Am J Vet Res* 2004, 65(12):1714-8.
67. Schelling G, Delius M, Gschwender M et al: Extracorporeal shock waves stimulate frog sciatic nerves indirectly via a cavitation mediated mechanism. *Biophys J* 1994;66:133-40.
68. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am.* 1971;53:523–537.
69. Mayer-Wagner S, Ernst J, Maier M, Chiquet M, Joos H, Müller PE, Jansson V, Sievers B, Hausdorf J. The effect of high-energy extracorporeal shock waves on hyaline cartilage of adult rats in vivo. *J Orthop Res.* 2010 Aug;28(8):1050-6.

70. Cinar BM, Circi E, Guven G, Tuncay IC, Hersekli MA, Derincek A. Extracorporeal shock waves in articular cartilage defects in the rats. *Musculoskelet Surg.* 2011 Jun 14.
71. Ando A, Hagiwara Y, Chimoto E, Hatori K, Onoda Y, Itoi E. Intra-articular injection of hyaluronan diminishes loss of chondrocytes in a rat immobilized-knee model. *Tohoku J Exp Med.* 2008 Aug;215(4):321-31.
72. Amiel D, Toyoguchi T, Kobayashi K, Bowden K, Amiel ME, Healey RM. Long-term effect of sodium hyaluronate (Hyalgan) on osteoarthritis progression in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003 Sep;11(9):636-43.
73. Kalaci A, Yilmaz HR, Aslan B, Söğüt S, Yanat AN, Uz E. Effects of hyaluronan on nitric oxide levels and superoxide dismutase activities in synovial fluid in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2007. Aug;26(8):1306-11.
74. Keser S, Bayar A, Tuncay İ, Ege A, Demirel N. Osteoartritli dizlerde intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyon sonuçları. *Romatizma*, 2004.Cilt: 19, Sayı: 3:173-177.
75. Aslan M, Simsek G, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl.* 2006 Jan;20(3):209-20.
76. Yin TC, Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Sun YC. Shockwaves enhance the osteogenetic gene expression in marrow stromal cells from hips with osteonecrosis. *Chang Gung Med J.* 2011 Jul-Aug;34(4):367-74.
77. Moretti B, Iannone F, Notarnicola A, Lapadula G, Moretti L, Patella V, Garofalo R. Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in osteoarthritic chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Jan 31;9:16.
78. Marx S, Thiele R. Fallvorstellung der Arthroskopisch Kontrollierten Therapie der Osteochondrosis Dissecans Mittels ESWT. *Arthroskopie* 2003 · 16 : 266–271.
79. Murata R, Nakagawa K, Ohtori S, Ochiai N, Arai M, Saisu T, Sasho T, Takahashi K, Moriya H. The effects of radial shock waves on gene

transfer in rabbit chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Nov;15(11):1275-82.

80. Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, Giordano P, Patella V. A volleyball player with bilateral knee osteochondritis dissecans treated with extracorporeal shock wave therapy. *Chir Organi Mov*. 2009 May;93(1):37-41.

8. EKLER

Ek-1. Özgeçmiş

Ek-2. Etik kurul onay örneği

Ek-1. ÖZGEÇMİŞ

16.02.1979 tarihinde Tokat'ın Niksar ilçesinde dünyaya geldim. İlköğrenimi Niksar Fatih İlkokulu, Niksar Ulucan ilkokulu ve Niksar Kaya-İsmet Özden Ortaokulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi ise Niksar Danişmend Gazi Lisesi'nde tamamladım. 1996-2002 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi aldıktan sonra 2002 yılında Erzincan Tercan Mercan Sağlık Ocağı'nda pratisyen doktor olarak görevime başladım. 2003 yılında Erzincan Tercan Altunkent Sağlık Ocağı'nda çalışırken, 2003-2004 yılları arasında Bingöl Yayladere İlçe Jandarma Komutanlığı'nda askerliğimi yedek subay olarak tamamladım. 2004-2006 yılları arasında Erzincan Refahiye Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görevime devam ettim. Aralık 2006'dan itibaren halen çalışmakta olduğum Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.'nda görev yapmaktayım. Evli ve bir erkek çocuk babasıyım.

Ek-2. Etik kurul onay örneği



DÜZCE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI
DÜZCE UNIVERSITY LOCAL ETHICS COMMITTEE FOR LABORATORY ANIMALS
RESEARCHES APPROVAL FOR APPLICATION

BAŞVURU BİLGİLERİ <i>(APPLICATION INFORMATION)</i>	ARAŞTIRMANIN ADI	“Ratlarda oluşturulan deneysel osteokondral defekt modelinde intraartiküler hyalürik asit ve Eswt uygulamasının karşılaştırılması”		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	“Comparison of intraarticular hyalurinic acid and ESWT in an experimental osteochondral defect model in rats”		
	SORUMLU ARAŞTIRICI <i>(AUTHORIZED RESEARCHER)</i>	Doç Dr Zafer ORHAN		
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR <i>(OTHER RESEARCHERS)</i>	Arş Gör Barış ERBİL Doç Dr Seyit ANKARALI Doç Dr Handan ANKARALI Prof Dr Cem ÇOMUNOĞLU		
ÇALIŞMA ESASI		İYİ LABORATUAR UYGULAMALARI KILAVUZU (Good Laboratory Practice)		
KARAR BİLGİLERİ <i>(INFORMATION OF DECISION)</i>	Karar No (Decision Nr) : 2011/012		Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 07/12/2011	
	Doç Dr Zafer ORHAN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adi geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. <i>(This project was decided to be approved for clinical ethics.)</i>			
Ünvanı/Adı/Soyadı <i>(Members)</i>	Uzmanlık Alanı <i>(Profession)</i>	Kurumu <i>(Institution)</i>	Şerh Açıklaması (Varsa) <i>(Declaratory Clause [if any])</i>	İmza <i>(Signature)</i>
Prof. Dr. S. Oktay ARSLAN (Başkan)	Tıbbi Farmakoloji <i>(Pharmacology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik <i>(Biostatistics)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Üye)	Tıbbi Farmakoloji <i>(Pharmacology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Ramazan MEMİŞOĞULLARI (Üye)	Biyokimya <i>(Biochemistry)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Meral KEKEÇOĞLU (Üye)	Zootekni <i>(Zootechnics)</i>	Düzce Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Ümran YILDIRIM (Üye)	Patoloji <i>(Pathology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Gülbin SEZEN (Üye)	Anestezi <i>(Anesthesia)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Akif KETEN (Üye)	Orman Entomolojisi <i>(Entomology of Forest)</i>	Düzce Üniversitesi Orman Fakültesi		
İsmail Işıldak (Üye)	Sivil Toplum Örgütü <i>(Civil Association)</i>	Kızılay Derneği Konuralp Şubesi		
Nihat YAZ (Üye)	Sivil Üye <i>(Civil Member)</i>	--		

