



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

RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL DİZ
OSTEOARTRİTİ MODELİNDE İNTRAARTİKÜLER
HYALÜRONİK ASİT VE GLUKOZAMİN SÜLFAT
UYGULAMALARININ KONDROPROTEKTİF
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Z. OKAN KARADUMAN

DÜZCE, 2011



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

RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL DİZ
OSTEOARTRİTİ MODELİNDE İNTRAARTİKÜLER
HYALÜRONİK ASİT VE GLUKOZAMİN SÜLFAT
UYGULAMALARININ KONDROPROTEKTİF
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Z. OKAN KARADUMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. İSTEMİ YÜCEL
TEZ DANIŞMANI

DÜZCE, 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimimde katkısı olan, başta tez hocam Doç. Dr.İstemi YÜCEL ve diğer hocalarım, Doç. Dr.Zafer ORHAN, Doç.Dr.Tolga TÜZÜNER, Yrd.Doç.Dr.Mustafa USLU ve Yrd.Doç.Dr.M.Erkan İNANMAZ olmak üzere asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim. Tezimde bana yardımcı olan Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ahmet MİDİ ve orada çalışan Patoloji Anabilim Dalı görevlilerine teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan, yardım ve desteklerinden her zaman faydalandığım başta annem ve babam olmak üzere bütün yakınlarıma; iyi ve kötü günlerimizde sevinç ve hüznümüzü paylaştığımız, beni hiç yalnız bırakmayan eşim Gülnihan'a; ailemizin mutluluk kaynakları olan oğlum Ayhan ve kızım Zeynep'e; ayrıca gerek mesleki hayatımda yanımda olan tecrübe ve deneyimlerinden istifade ettiğim, gerekse ihtiyaç duyduğumda yanımda olan samimiyetlerine minnettar olduğum bütün dostlarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Z.Okan KARADUMAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Dizin Anatomisi.....	4
2.1.1.Diz Eklemi Oluşturan Yapılar.....	6
2.1.2.Kemik Yapılar.....	6
2.1.3.Kemik Dışı ve Eklem İçi Yapılar.....	9
2.1.4.Dizin Damar ve Sinirleri.....	14
2.1.5.Dizin Biyomekaniği.....	15
2.2.Osteoartrit.....	17
2.2.1.Osteoartrit Patogenezi.....	17
2.2.2.Risk Faktörleri.....	21
2.2.3.Osteoartritin Sınıflandırması.....	23
2.2.4.Osteoartritin Gelişmesi ve İlerlemesi.....	25
2.2.5.Diz Osteoartriti.....	26
2.2.6.Diz Osteoartritinde Klinik Bulgular.....	27
2.2.7.Diz Osteoartritinde Tanı Kriterleri.....	33
2.3.Tedavi Yaklaşımları.....	33
2.3.1.Kondroprotektif Ajanlar.....	35
2.4.Glukozamin Sülfat.....	36
2.5.Hyalüronik Asit (HA).....	39
2.5.1.Hyalüronik Asidin Yapısı.....	39
2.5.2.HA'nın Biyolojik Rolü.....	40
2.5.3.HA Biyosentezi.....	41
2.5.4.HA'nın Eklemlerdeki Fonksiyonu.....	41
2.5.5.İntraartiküler HA Enjeksiyonunun Etkileri.....	42

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
3.1.Çalışma Grupları.....	43
3.2.Hayvanların Hazırlanması	43
3.3.Cerrahi Teknik.....	43
3.4.Değerlendirme.....	46
3.4.1.Histopatolojik Değerlendirme.....	48
3.5.İstatistik.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	72
7. TÜRKÇE ÖZET.....	73
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	75
9. KAYNAKLAR.....	77
10. RESİMLEMELER LİSTESİ.....	87
10.1.Resimler listesi.....	87
10.2.Tablolar listesi.....	88
10.3.Şekiller listesi.....	88
11. ÖZGEÇMİŞ.....	89
12. EKLER.....	90
Ek-1. Etik Kurul Onay Örneği Türkçe.....	91
Ek-2 Etik Kurul Onay Örneği İngilizce.....	92

SİMGE ve KISALTMALAR

$\mu\text{g/mL}$	: Mikrogram/mililitre
$\mu\text{l/L}$	: Mikrolitre/Litre
ANA	: Anti nükleer antikor
ECM	: Ekstra selüler matriks
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GAG	: Glukozaminoglikan
GS	: Glukozamin sülfat
HA	: Hyalüronik asit
H&E	: Hematoksilen-Eozin
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-I R	: IGF-I reseptörleri
IL-1 β	: İnterlökin1-beta
MAPK	: Mitojen aktiviteli protein kinaz
mg/L	: Miligram/Litre
mm	: Milimetre
MMP	: Matriks metalloproteaz
MSM	: Metilsülfonilmetan
NFkB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
OA	: Osteoartrit
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SAM	: S-adenozil metiyonin
TIMP	: Konnektif endojenöz metalloproteinaz inhibitörü
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör-alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) başlıca eklem kıkırdağını etkilemekle birlikte eklem tamamında dejenerasyon oluşturan, özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize noninflamatuvar kronik dejeneratif bir hastalıktır. Eklem kıkırdağının yaralanmaları, dejeneratif artrit sürecini başlatmakta, diz ve kalça osteoartriti gibi toplumda yaygın görülen eklem hastalıklarının başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır (18). Osteoartrit hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve toplumlara ciddi sosyoekonomik yük getirmektedir. Günümüz toplumlarında osteoartrit görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bunun başlıca sebepleri sedanter yaşam, ortalama yaşam süresinin uzaması ve obezitedir. Osteoartritte semptomatik olarak en sık tutulan eklem diz eklemidir (1, 10).

Osteoartrit için günümüzde uygulanan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. OA'ın ideal tedavisi altında mekanizmayı anlayıp eklem yıkımını ve hastalığın ilerlemesini önlemektir (27). Ancak uygulanan tedavi yöntemlerinden hiçbiri hastalığı tamamen ortadan kaldırmak için yeterli olmamaktadır. Tedavide kullanılan başlıca yöntemler arasında basit analjezikler ve non-steroid antienflamatuvar ilaçlardan oluşan medikal tedaviler, egzersizler, fizik tedavi yöntemleri, steroid ve hyalüronik asit gibi intraartiküler ajanlar, yardımcı cihazlar, hasta eğitimi, glukozamin-kondroitin sülfat preparatları ve topikal kapsaisin gibi destekleyici yöntemler ve cerrahi tedavi yöntemleri sayılabilir (24).

Eklem tamamının etkilenmesiyle birlikte esas etkilenen yapı eklem kıkırdağıdır (9). Osteoartritli hastalarda, ana semptom olan diz ağrısının giderilmesinin yanında, osteoartrit gelişiminin durdurulması veya yavaşlatılması da büyük önem kazanmıştır (25). Son zamanlarda kıkırdak rejenerasyonu üzerinde durulmaktadır. Bu amaçla kıkırdak dokuyu korumaya yönelik yeni tedavi yöntemleri üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Henüz istenilen düzeyde kıkırdak rejenerasyonu sağlayacak bir tedavi yöntemi bulunamadığı için günümüz yaklaşımların çoğu palyatif amaçlıdır.

Hastaların öncelikli yakınmaları ağrıdır (86). Eklem kıkırdağı sinirden yoksun olduğundan, OA'lı olgularda gelişen ağrının nedeni, genellikle kıkırdak kaynaklı

olmayıp, sinovit, subkondral trabeküllerin mikrokırıkları, periost sinir uçlarının osteofitler tarafından irritasyonu, kemik deformitesi veya efüzyonu sonucu ligamentlerin gerilmesi, subkondral kemik trabeküllerinin yeniden şekillenmesinin sebep olduğu konjesyon ve kas gerginliği gibi bir dizi faktörle açıklanmaktadır (17).

Uygulanan tedavilerin özü ağrıyı azaltmak veya ortadan kaldırmaktır. Eklem hareketlerini artırmak ve hastalığı modifiye etmek için uygulanan viskosuplementasyon yaklaşımlarından total eklem artroplastilerine kadar geniş yelpazeye sahip yaklaşımların tamamı ağrıyı giderip hastanın yaşam kalitesini artırmak ve günlük aktivitelerine dönmesini sağlamaktır (24).

Osteoartritin başlıca klinik bulguları krepitasyon, şişlik, hareket kısıtlılığı, eklem çevresinde hassasiyet, hareketle ağrı ve değişken olmakla birlikte enflamasyondur (18). Hastaların yakınmaları genelde hastalığın evresiyle birlikte artar. Erken evrelerde belli aralıklarla hastaların şikayetleri azalabilir ya da tamamen geçebilir, grade ilerledikçe yakınmalar artar ve sürekli hale gelir. Tedavi yaklaşımları hastalığın evresi göz önüne alınarak değerlendirilir.

Hyalüronik asit (HA) ve glukozamin sülfat (GS) osteoartrit tedavisinde uzun süredir kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların etkinliği konusunda birçok klinik yayın mevcuttur. İntraartiküler HA uygulaması, daha etkili olduğu düşüncesiyle çoğu hekim tarafından tercih edilmektedir. HA sinovyal sıvının en önemli elemanlarından biridir. Ayrıca kıkırdak yüzeyinde 1-2mm kalınlığındaki bir tabakanın hyalüronik asiti içerdiği bildirilmiştir (26). Bu nedenle hyalüronik asitin eklemde kıkırdak yüzeyini ve yumuşak dokuları travmalardan koruduğu kabul edilmektedir (26). Hyalüronik asit insanlarda osteoartritli eklemlerde özellikle ağrıyı gidermek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılmaktadır (19). Hyalüronik asidin ratlarda, epifizyel büyüme plağı ve eklem kıkırdağında proteoglikan kaybını azalttığı, yapısal kıkırdak hasarını önlediği, artritlik eklemde akut enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (20).

Glukozamin sülfat osteoartrit tedavisinde sıklıkla oral olarak kullanılan bir preparattır (21). Glukozamin sülfat doğal bir aminomonosakkarid olan glukozamin sülfat'ın türevidir (22). Farmakolojik ve metabolik aktivitesine bağlı olarak kıkırdak ve kondrosit üzerine olumlu ve hafif anti-inflamatuvar özellikleri olan farmakokinetik bir ilaçtır (21). Son zamanlarda glukozamin sülfatın osteoartrit tedavisinde kıkırdak

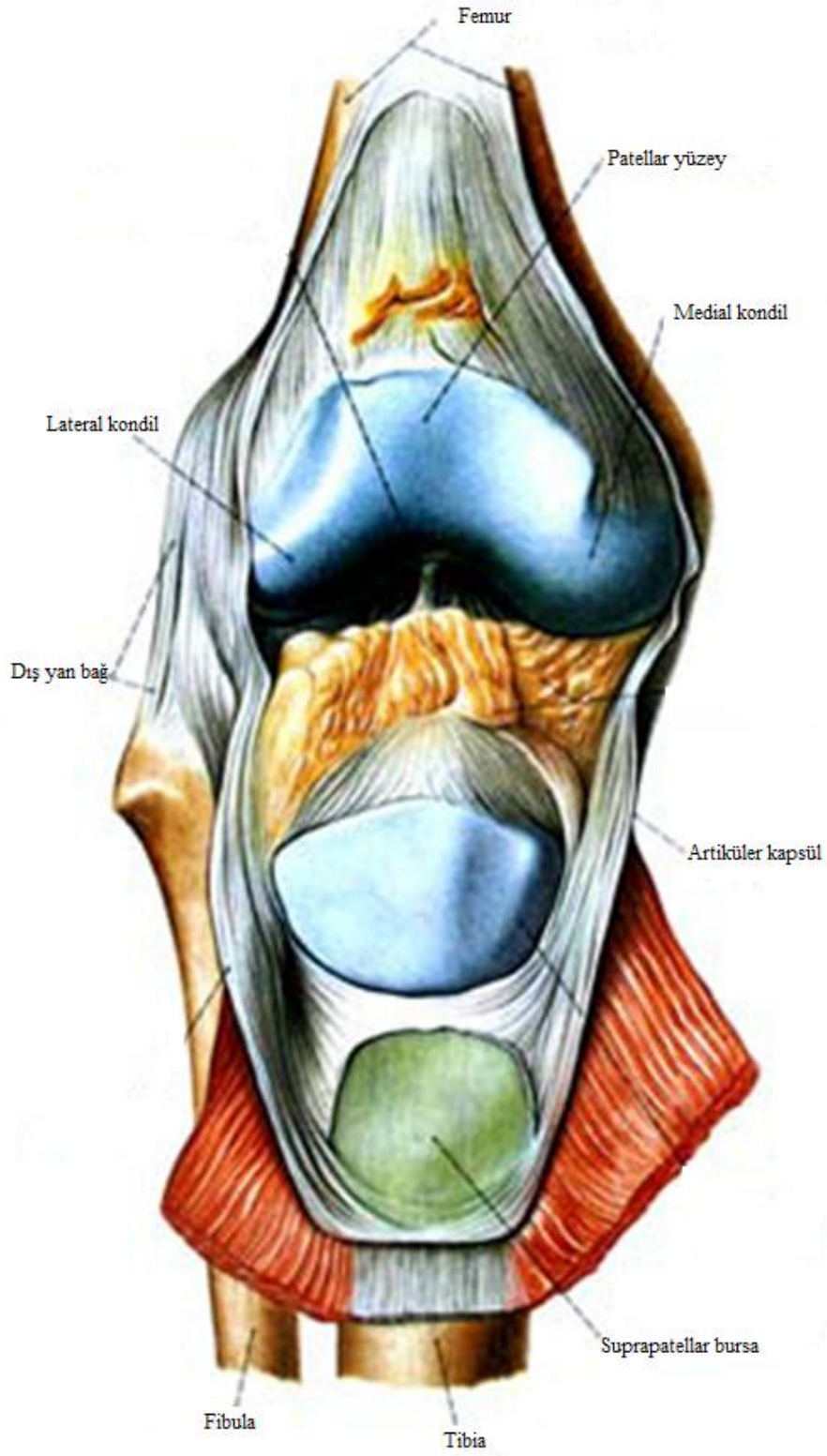
harabiyetini arttıran IL-1 gibi pro-inflamatuar moleküllerin katabolik etkilerini baskılayabileceği bildirilmiştir (23). İntraartriküler kullanımının etkinliği konusunda yeterli bilgi ve klinik deneyim yoktur. Bu çalışmanın amacı ratlarda oluşturulan diz osteoartriti modelinde intraartiküler hyalüronik asit ve glukozamin sülfat uygulamalarının kondroprotektif etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dizin Anatomisi

Diz eklemi vücudun en karmaşık ve en büyük eklemidir (2). Medialde ve lateralde femur ile tibia arasında tibiofemoral, anteriorda patella ile femur arasında patellofemoral kompartman olmak üzere 3 kompartmandan oluşur. Diz eklemi yapısı itibarıyla menteşe tipi eklem olmasına rağmen bir miktar rotasyon yapabilmektedir.

Diz eklemi en geniş hareket kabiliyeti olan eklemdir. Kemik yapılar eklem stabilitesi için yeterli değildir. Kapsül, eklem içi bağlar ve menisküsler, eklem dışı bağlar ve yumuşak dokular sayesinde stabilite sağlanmaktadır (Şekil 1) (3).



Şekil 1. Sağ diz ekleminin önden görünümü (3)

Diz eklemine oluşturan yapılar şu şekilde sıralanabilir (4):

1- Kemik yapılar

- a. Tibia
- b. Femur
- c. Patella

2- Kemik dışı yapılar

- a. Eklem içi yapılar
 - 1. Sinovya
 - 2. Menisküsler
 - 3. Çapraz bağlar
- b. Eklem dışı
 - 1. Muskülotendinöz yapılar
 - 2. Bağlar

2.1.1. Diz Eklemine Oluşturan Yapılar

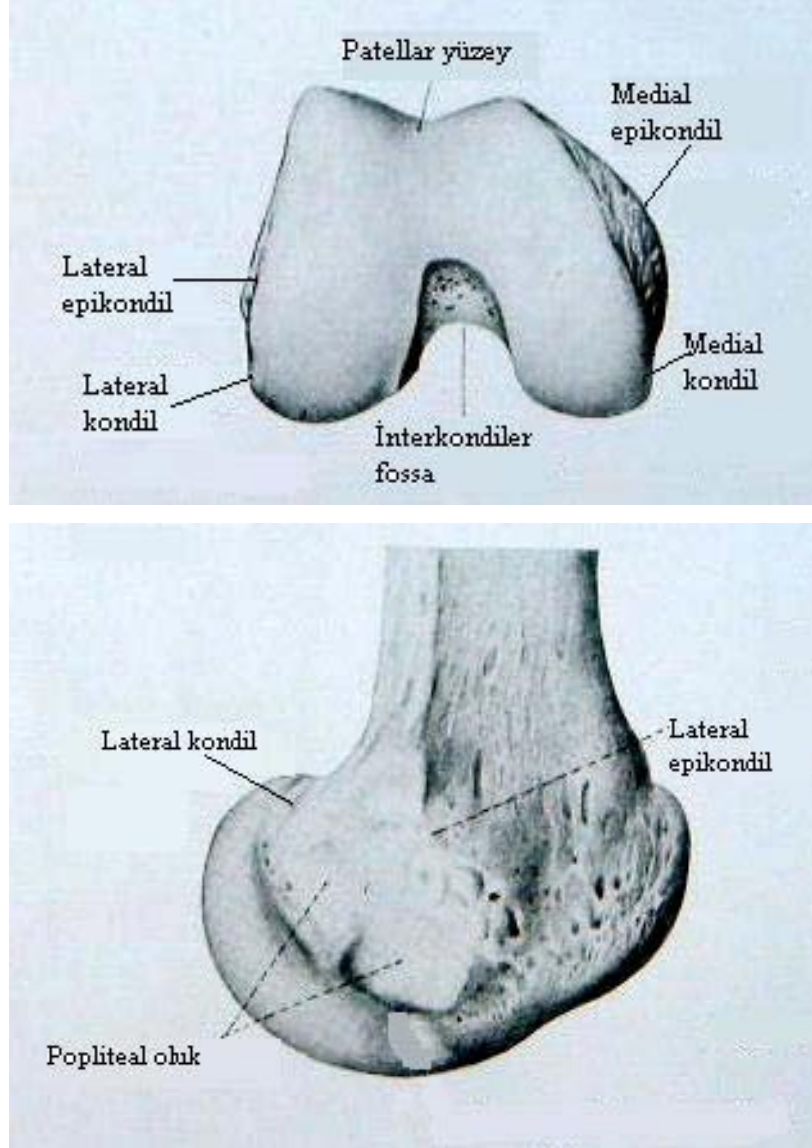
2.1.2. Kemik Yapılar

Diz eklemine yapışı femur, tibia ve patellanın katılımıyla oluşur.

Femur

Femur medial ve lateral kondillerden oluşur. Femurun her iki kondili arasında kalan bölgeye troklea denir. şekil 2’de distal femur anatomisi gösterilmiştir (2). Her iki kondilin arasında kalan bölgeye interkondiler notch denir ve buraya çapraz bağlar yapışır. Troklea patella ile eklem yapar. Medial femoral kondilin konveksitesi lateral kondilden daha azdır ve lateral kondil transvers planda daha geniştir (2). Medial femoral kondil medial tibial eklem yüzeyi ile medial kompartmanı, lateral femoral kondil lateral tibial plato ile lateral kompartmanı oluşturur. Troklea ve patella

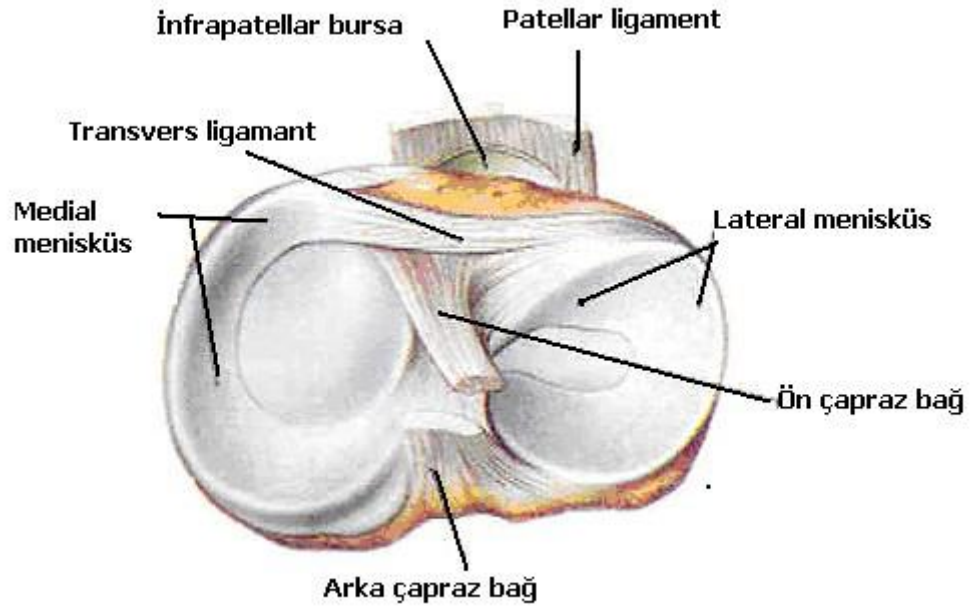
anterior kompartmanı oluşturur. Femur alt ucunun asimetrisine bağı olarak femur ve tibia şaftları arasında 5-8° lik bir valgus açısı oluşur. Kurvaturdaki bu farklılık iki kondilin hareketlerinde farklılığa neden olur ve tam ekstansiyonda femurun tibia üzerinde internal rotasyonunu sağlar (11).



Şekil 2. Femur eklem yüzeyinin inferior ve lateral görünümü (2)

Tibia

Proksimal tibial eklem yüzeyini, medial ve lateral tibia platosu ile bunları birbirinden ayıran eminensia interkondillaris oluşturur (5). Medial tibial kondil lateral tibial kondilden daha büyük ve geniştir (7). Medial kondil içbükeyken lateral kondil hafif dışbükeydir ve her iki tibia kondil arkaya doğru yaklaşık 8-10° lik eğim göstermektedir (6). Dizin medial kompartmanı kemiksel, ligamentöz ve meniskal morfolojiye bağlı olarak femoro-tibial translasyona ve rotasyona lateral kompartmandan daha az izin verir. Bu durum medial menisküs yaralanmalarının lateralden daha fazla olmasını açıklayabilir (11).



Şekil 3. Tibia eklem yüzeyinin süpeiordan görünümü (4).

Patella

Patella dizin ekstansör mekanizması içinde olup, quadriceps ve patellar tendon arasında yer alan (6), distali üçgen şeklinde, üç kenarı ve distalde apeksi olan, ön ve arka yüzleri bulunan sesamoid bir kemiktir (4). Vücudun en kalın eklem kıkırdığı 6 mm ile patellanın artiküler yüzünü kaplayan kıkırdaktır (11). Pateller eklem yüzeyi

vertikal bir çıkıntıyla medial ve lateral fasetlere ayrılmıştır. Medial eklem yüzeyi daha küçük ve konvektir. Lateral yüzey patellanın 2/3'ünü oluşturur. Patellanın tanımlanmış beş temas yüzeyi olup, hiçbir zaman hepsi birden femurla temas etmezler. Eklem yüzeyi teması dizin fleksiyonuyla değişir ve maksimum temas diz 45° fleksiyonda iken olur (4). Temas alanı hiçbir zaman patellanın 1/3'ünden fazla değildir. Patella, 45° diz fleksiyonun üzerinde laterale açılarak internal rotasyona uğrar (5).



Şekil 4. Patella arkadan ve önden görünümü (11).

2.1.3. Kemik Haricindeki Diğer Eklem İçi Yapılar

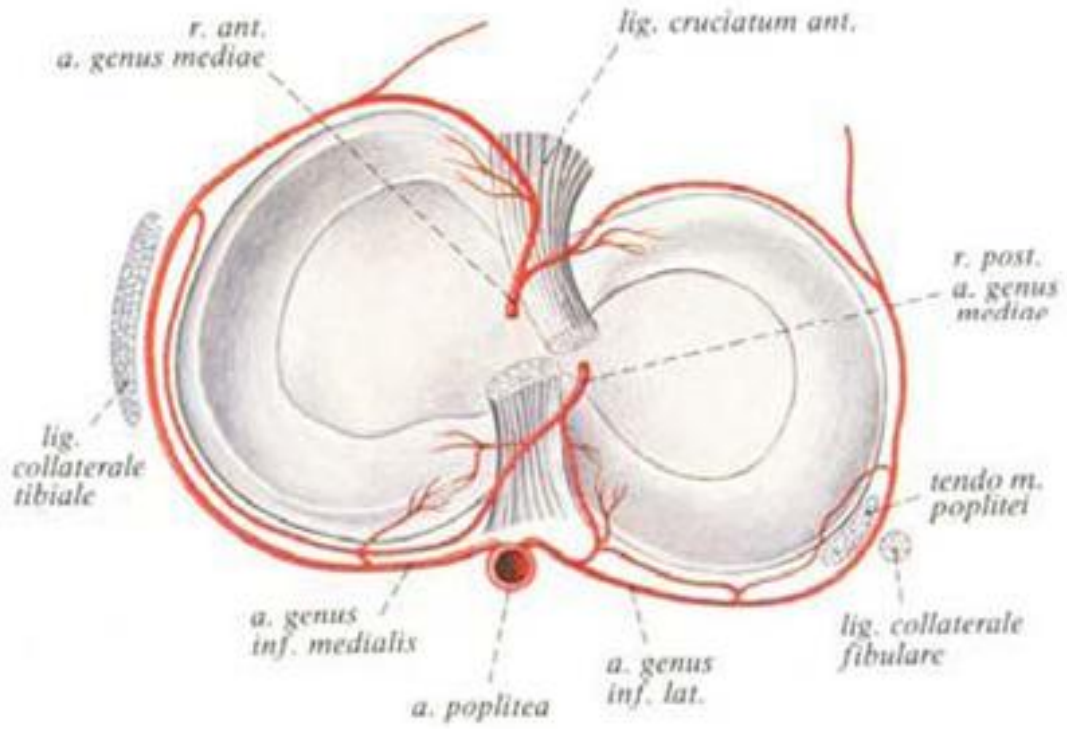
Eklem kapsülü

Diz eklemine kapsülü değişken kalınlıkta fibröz bir membrandır. Femurda kondillerin kenarlarına, patella kenarlarına, ligamentum patella'ya ve tibia kondillerinin kenarlarına yapışır. Kapsül iki kemik arasında menisküslere de yapışır.

Yanda kapsül kalınlaşır ve ligamentum lateralis adını alır. Arkada ise ligamentum arcuatum popliteum adını alır (14).

Menisküsler

Tibiofemoral eklem yüzeyini derinleştiren, periferi kalın ve konveks, santral kısımları ince ve konkav, yarımay şeklinde fibrokıkırdak yapılarıdır. Femur kondilleri ile tibia platosu arasındaki uyumsuzluk menisküsler aracılığıyla giderilmektedir. Menisküsler tibial eklem yüzeyinin 2/3'lük periferik kısmını kaplarlar. Proksimal yüzeyleri femur kondillerine uyacak şekilde konkav, tibial yüzleri ise düzdür. Her iki menisküsü anteriorda "ligamentum transversum genu" birbirine bağlar. İç menisküs yarımay şeklindedir ve arka boynuzu geniş olup, ön boynuz arka lifleri transvers ligaman ile devam eder ve dış menisküse bağlıdır. Dış menisküse göre daha az hareketlidir. Dış menisküs çember biçimindedir ve daha fazla yer kaplar. Eklem kapsülüne gevşek olarak yapıştığı için kısmen hareketlidir. Çoğunlukla damar, sinir ve lenfatik içermezler ancak kemiğe yapıştıkları yerde damarlanırlar. Menisküslerin görevleri arasında, dizin stabilitesini sağlamak, temas alanını genişletmek, şok absorpsiyonu ve eklem kıkırdağının beslenmesi sayılabilir (5). Bu nedenle eklem kıkırdağının aksine hasara uğradıklarında bir ölçüde kendi kendilerini tamir edebilirler. Menisküslerin %30'luk periferik kısmı süperior ve inferior geniküler arterlerin medial ve lateral dalları tarafından oluşturulan kapiller pleksustan beslenirken, merkezi kısım direkt eklem sıvısından beslenir. 1/3'lük periferik kısım haricinde avaskülerdir (5).



Şekil 5. Menisküs ve çapraz bağların ilişkisi ve kanlanması (5).

Kaslar

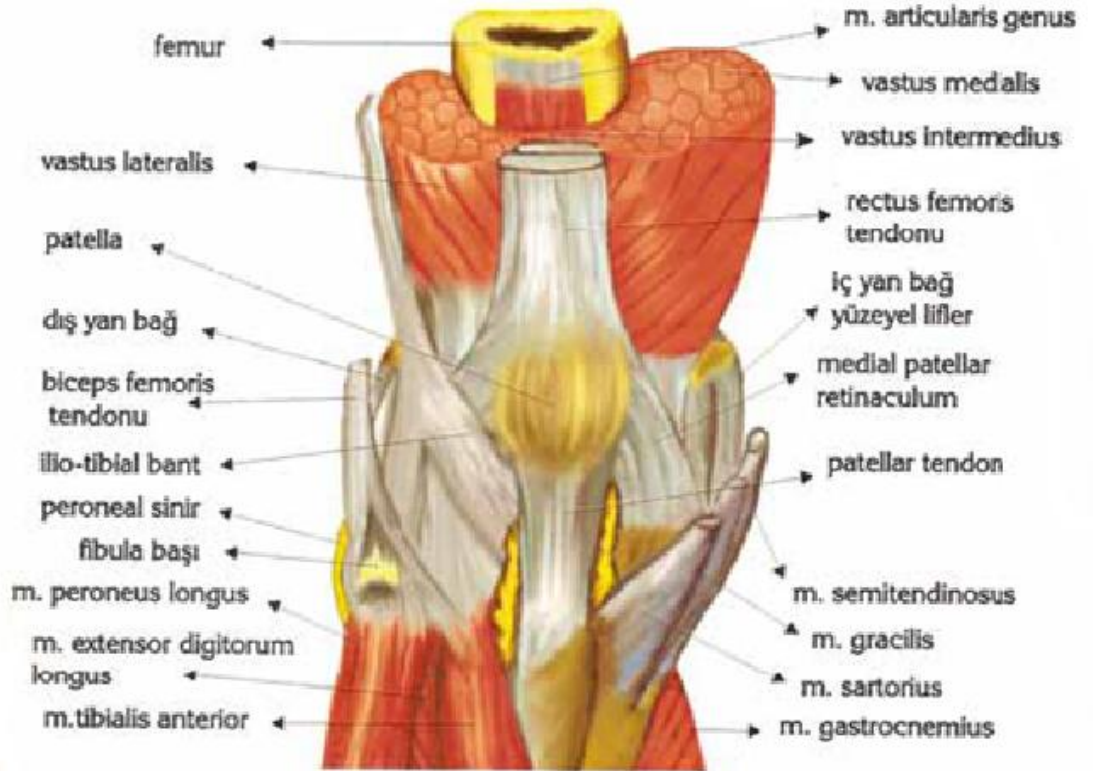
Diz ekleminin hareketini sağlayan üç grup kas vardır: Primer ekstansörler, primer fleksörler, rotasyon yaptıran kaslar (7).

Primer ekstansörler:

Bu kaslar ve tendonları uyluk ön yüzünde yer alırlar (şekil 6) (7). Bu kas grubunu M. kuadriseps femoris oluşturur. M. kuadriseps femoris dört kas grubundan oluşur (M. vastus medialis, M. vastus lateralis, M. vastus intermedius, M. rektus femoris) ve N. femoralis (L2-L4) tarafından innervasyonu sağlanır (2). Bu kaslar krista iliaka anterior süperiordan ve proksimal femurdan orjin alıp distalde proksimal patellaya yapışan kuadriseps tendonunu oluşturur; patellanın distalinden başlayıp tuberositas tibia'ya yapışan patellar tendon ile ekstansör mekanizma tamamlanmış olur.

Primer fleksörler:

Bu kaslar uyluk arkasından başlayan hamstring grubu kaslar olup semimembranöz, semitendinöz, biceps femoris, grasilis ve tensor fascia lata kaslarıdır. Ayrıca ön kompartmanda yer alan sartorius kası da dize fleksiyon yaptırır. Biceps femoris; iki başlı bir kaptır, ortak bir tendonla devam ederek, fibula başı, ligamentum kollateralis fibularis ve tibiaanın lateral kondiline yapışır. Diz ekleminin dışa rotasyonunda primer fonksiyonu olan kas; biceps femorisin kısa başıdır. Tensor fascia lata da bu kasa yardımcı görevdedir. İç rotasyonda ise primer kaslar; semitendinözis ve popliteustur. Semimembranözis, sartorius ve grasilis bu kaslara yardımcıdır (2).



Şekil 6. Diz eklemini saran kas ve ligamanların önden görünümü (11)

Çapraz bağlar

Bu bağlar intraartiküler olup ekstrasinovyal yerleşim gösterir (5). Ön ve arka çapraz bağ dizin ön-arka stabilizasyonda rol alırlar. Çapraz bağlar tibia eminensia interkondilarise yapışma yerine göre adlandırılır. Çapraz bağlar aynı zamanda ağrı ve propiosepsiyonda da rol alır (5). Ön çapraz bağ (ligamentum crusiata anterior), femur dış kondilinin iç yüzünden başlar. Yukarıdan aşağıya, dıştan içe ve arkadan öne doğru uzanarak interkondiler tibial fossaya yapışır. Ön çapraz bağ anteromedial ve posterolateral olarak iki bandıdan oluşur. Diz fleksiyonda iken gevşek, tam ekstansiyonda gergindir. Tibianın femur üzerinde öne doğru hareketini engeller, ön çapraz bağ femur üzerinde tibianın öne kaymasını önleyen ilk statik stabilizatördür (7). Arka çapraz bağ (ligamentum crusiata posterior), iç femur kondilinin iç yüzünden başlar. Yukarıdan aşağıya, içten dışa ve önden arkaya doğru uzanarak arka interkondiler çentiğe yapışır. Bağın ön lifleri dizin ekstansiyonunda gevşek, fleksiyonda gergindir. Arka lifleri ise ekstansiyonda gerilir, posterior stabiliteyi sağlar ve dizin fleksiyonuna yardım eder (2).

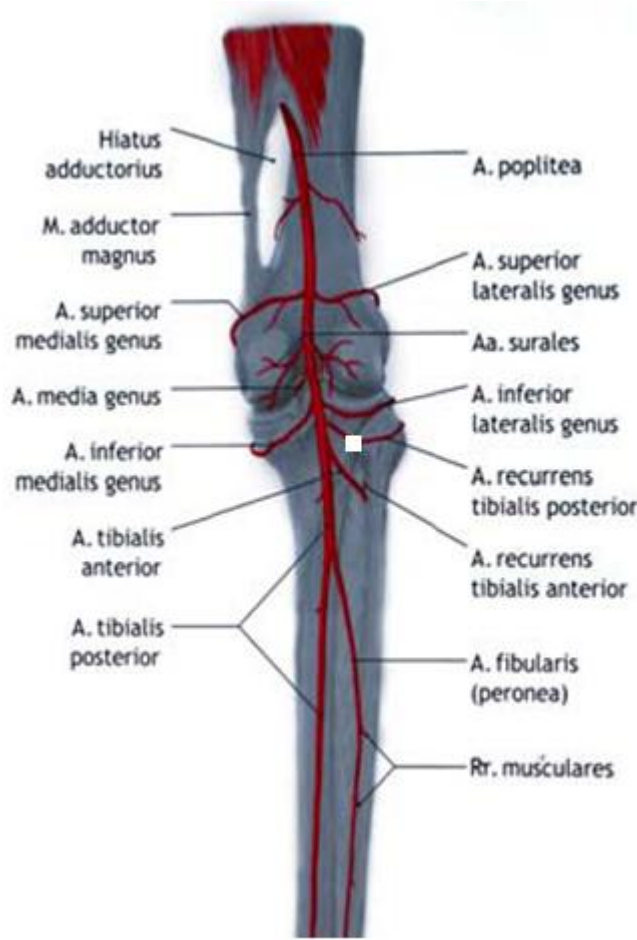


Şekil 7. Ön ve arka çapraz bağların anterolateral ve posteromedial liflerinin diz fleksiyon ve ekstansiyondaki pozisyonları (5).

2.1.4. Dizin Damar Ve Sinirleri

Dizin kanlanmasını sağlayan popliteal arter femoral arterin devamıdır. Popliteal fossaya biceps ve semimembranöz adalelerinin arasından girerek, tibial sinirin altında ilerler ve gastrokinemius kasının iki başı hizasında a. tibialis anterior ve a. tibialis posterior olmak üzere ikiye ayrılır. Arteriyel dolaşım popliteal arterin beş artiküler, birçok da musküler dalı tarafından sağlanır. Medial ve lateral geniküler arterler menisküslerin, orta geniküler arter ise çapraz bağların kanlanmasını sağlar (11). İnen geniküler arter hunter kanalının proksimalinde femoral arterin dalı olarak

ayrılır ve intermusküler septumun anterior yüzünde vastus medialisin kanlanması sağlar. Medial femur kondilinin kanlanmasını sağlayan ana arterdir. A. genu inferior medialis ve lateralisler ise dizin arka kısmının ortasından çıkarak, kollateral bağların altından geçip dizin ön ve yan yüzlerine yayılırlar. Süperior ve inferior geniküler arterler diz önünde a. tibialis anterior ve posterior ile birleşerek, diz önü arter çemberini oluşturur ve patella alt kutbunu besleyen dalları verirler (Şekil 8) (5).



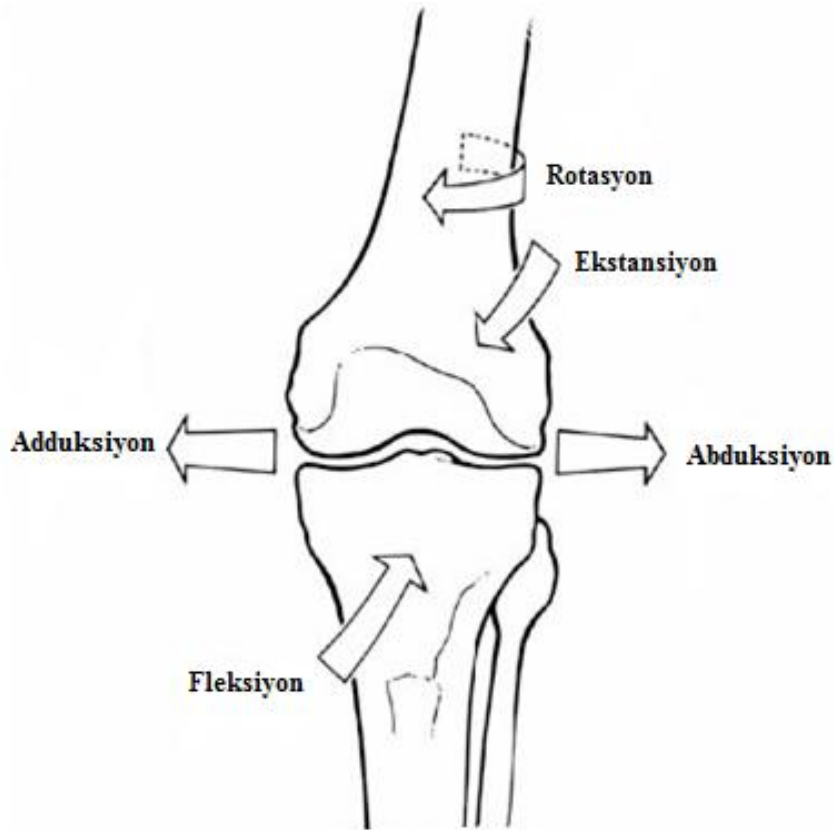
Şekil 8. Dizin arterial dolaşımı (5)

2.1.5. Dizın Biyomekaniğı

Diz ekleminde temel olarak fleksiyon, ekstansiyon, az bir miktar da rotasyonel hareketler söz konusudur. Abduksiyon ve adduksiyon hareketleri ise yok diyebileceğimiz kadar azdır. Bu hareket kombinasyonlarını fleksiyonun ilk 20 ° lik

kısımında yuvarlanma, bu açıdan sonraki kısmında ise kayma şeklinde gerçekleştirir. Tam fleksiyon 140° , tam ekstansiyon 0° , 90° fleksiyonda içe rotasyon 30° , dışa rotasyon 45° dir. Bu hareketler, biyomekanik olarak üç farklı hareketle gerçekleşmektedir. Yuvarlanma hareketi femur kondilleri ve tibia platosu arasındadır. Kayma hareketi fleksiyonun ilk 30° si içinde yuvarlanma hareketi ile birlikte gerçekleşirken, 30° fleksiyondan sonra sadece kayma hareketi olur. Eğer bu kayma ve yuvarlanma hareketleri birlikte olmamış olsaydı dizin fleksiyon açısı daha küçük olurdu.

Vida hareketi femur kondillerinin asimetrisi ve büyüklüklerinin aynı olmamasından kaynaklanan bir harekettir. Tam ekstansiyon ile ilk 15° lik fleksiyon açısında gerçekleşir. Diz tam ekstansiyona gelirken son 15° lik kısımda femurun tibia üzerindeki internal rotasyonu ile kilit çözülür (12).



Şekil-9. Diz ekleminin 3 plandaki hareketleri (11)

2.2. Osteoartrit

Osteoartrit, diğer adıyla dejeneratif eklem hastalığı, eklemlerin en sık görülen hastalığıdır (13). OA, eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte yıkım ve tamir olayları arasındaki normal dengenin bozulması sonucu gelişen (89), primer olarak geriatric popülasyonda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarındaki kemiklerde osteofitik hipertrofi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere yol açan eklem dejenerasyonu ve eklem harabiyetine karşı gelişen bir tamir sürecidir (10). Yaş ile güçlü bir ilişkisi bulunmakla birlikte tipik olarak diz, kalça, omurga, 1. metakarpofalangeal eklem, elin proksimal ve distal interfalangeal eklemlerini tutmaktadır (14). Osteoartrit klinikte karakteristik olarak eklemda ağrı, lokal hassasiyet, hareketlerde kısıtlılık, krepitasyon, bazen effüzyon ve sistemik belirti olmaksızın değişik derecelerde lokal inflamasyon varlığı ile karşımıza çıkmaktadır (8).

2.2.1. Osteoartrit Patogenezi

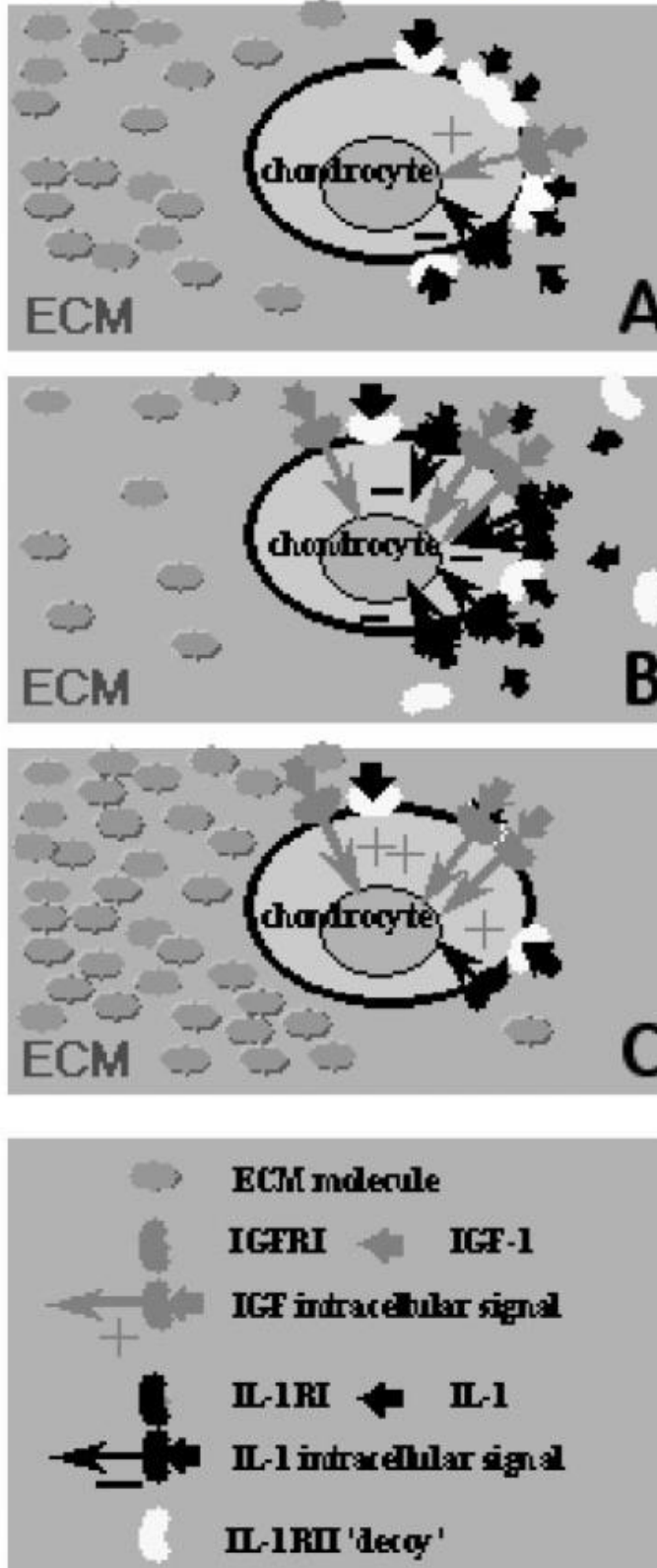
Osteoartrit yakın zamana kadar yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak gelişen ve patogenetik mekanizmanın ‘aşınma ve yıpranma’ olduğu öne sürülen dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmekte iken, günümüzde çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın bir arada olduğu metabolik olarak aktif, dinamik bir süreç olarak değerlendirilmektedir (10). Ancak osteoartritin moleküler patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin osteoartrit patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Osteoartrit’te kıkırdağın progresif kaybına aynı zamanda kıkırdaktaki onarım çabaları, subkondral kemiğin sklerozu ve remodeling ile çoğu olguda subkondral kistler ve marjinal osteofitler eşlik eder (7). Eklem kıkırdağının yüzeyel tabakasında ortaya çıkan lokalize fibrilasyon ve ayrılmalar osteoartrit’in gözle görülebilen en erken bulgularıdır. Daha sonra bu fibrilasyon ve ayrılmalar eklemde hasar görmemiş diğer bölümlerine yayılır ve derinleşerek subkondral kemiğe ulaşır. Kıkırdaktaki çatlaklar ve yarıklar derinleştikçe fibrilasyona uğramış kıkırdağın yüzeyindeki uçlar

yırtılır ve eklem boşluğunda serbestçe dolaşan parçaların kopmasına ve kıkırdak kalınlığının azalmasına yol açar. Bütün bu olaylar eklemdaki inflamatuvar sürecin oluşumunu tetikler, açığa çıkan medyatörlerin ve enzimlerin yıkıma uğrattığı kıkırdak doku daha da incelir. Sonunda eklem kıkırdağı tamamen yıkılarak subkondral kemik açığa çıkar.

Osteoartrit’de kıkırdağın gittikçe azalma süreci kıkırdak hasarı, kondrosit cevabı ve kondrosit cevabının azalması şeklinde sınırları pek de net olmayan üç döneme ayırabilir. İlk dönemde, fibrilasyon öncesinde veya sırasında matriksin makromoleküler çatısı bozulur ve su içeriği artar. Bu sırada Tip II kollajen konsantrasyonu normal kalırken, proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu ile GAG (Glikozaminoglikan) zincirlerinin uzunluğu azalır. Aynı zamanda kollajen ağındaki minör kollajenlerle kollajen fibrilleri arasındaki ilişkilerin bozulması agregan moleküllerinin şişmesine neden olur. Bütün bu değişiklikler geçirgenlik artışına yol açarak suyun ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine neden olur ve matriksin sertliği azalır. Sonuçta mekanik hasarlara daha az dayanıklı hale gelir. Kondrositler dokudaki bu değişiklikleri erkenden fark eder ve bir doku cevabını uyaran medyatör salgırlar. Bu cevap kondrosit proliferasyonu yanı sıra anabolik ve katabolik aktiviteleri de içerir. Bu dönemde oluşan kondrositik cevapta muhtemelen nitrik oksit (NO) rol oynamaktadır (36). OA’ da en temel proİnflamatuvar sitokinler; interlökin1-beta (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)’dır. IL-1 hiyalin kıkırdağa özgü kollajen ve agregan yapımını engellemektedir. Matriks metallo proteaz (MMP) sentezini arttırırken, konnektif doku metallo proteaz inhibitörü (TIMP) sentezini azaltmaktadır. IL-1’in eklem kıkırdağı için en önemli destrüktif mediatör olduğu düşünülmektedir. TNF- α , kollajen ve agregan sentezini baskılayarak doku yıkımına neden olmaktadır (35). Çünkü kıkırdak hücreleri çeşitli kimyasal ve mekanik streslere cevap olarak bu molekülü yaparlar. Hızla hücre dışına çıkan NO matriks moleküllerini parçalayan metalloproteazları üretimini indükleyen IL-1 yapımını başlatır (16,36). Fibronektin parçaları ve hasar gören dokudaki diğer moleküller sürekli IL-1 yapımını ve proteaz salgısını uyarırlar. IL-1’in kondrositler üzerinde değişik etkileri vardır; matriks komponentlerinin sentezini azaltır, degradatif enzimlerin yapımını artırır ve kondrosit proliferasyonunu inhibe eder. Kondrositler IL-1 reseptörüne sahiptirler

(10). Kondrosit aktiviteleri üzerinde etkili olan diğer sitokinler TNF α ve IL-6'dır, ancak bunların osteoartritdeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda elde edilen bulgular, osteoartritdeki kıkırdak yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan MMP'in anahtar bir rol oynadığına işaret etmektedir (30). Bütün bu konnektif dokular endojenöz metalloproteinaz doku inhibitörlerini (TIMP1-4) içerirler. Bu inhibitörler matriks metalloproteinaz aktivitesini bloke ederler. Normal dokuda MMP ile TIMP arasında doğal bir denge vardır. Metalloproteinazlar OA'de agreganın enzimatik proteinolizinde de anahtar bir rol oynarlar (36). OA'de kıkırdak dokunun onarım çabalarının yetersiz kalması OA'in üçüncü dönemini başlatır. Bu dönemde kondrositlerin anabolik ve proliferatif cevabında bir azalmayla birlikte artiküler kıkırdakta progresif bir kayıp olur. Bu azalma fonksiyonel ve stabilize bir matriks tarafından korunulamayan kondrositlerin mekanik hasardan ve ölümünden kaynaklanabileceği gibi, kondrositlerin anabolik sitokinlere cevabındaki azalmadan da kaynaklanabilir. Osteoartritte kıkırdak tamiri erken dönemde kondrosit proliferasyonu, artmış kollajen ve proteoglikan sentezi olmasına rağmen; hastalığın geç döneminde eklem kıkırdağında apoptotik hücre ölümüne bağlı hiposellülarite gelişir ve proteoglikan sentezinde azalma olur (15).

IGF/ IL-1 otonomik/ parakrin yollar



Şekil 10. Osteoarrit patogenezinde ECM(ekstraselüler matriks) olaylar (30).

2.2.2. Risk faktörleri

1. Yaş: Yaşlanma osteoartrit gelişimi için yeterli olmamakla birlikte tüm eklemler için en büyük risk faktörüdür (14). OA 25-35 yaş arası % 0.1 oranında görülürken, 65 yaş sonrası bu oran %80'lerin üstüne çıkar (2). Kondrositlerin onarım kabiliyetlerinin azalması, kas zayıflığı, ligaman laksitesi ve propriyosepsiyon kaybı yaşlanmaya bağlı osteoartrit gelişiminde rol oynayan faktörlerdir.

2. Cinsiyet: Kadınlarda osteoartrit gelişimi erkeklere oranla daha fazladır (14). Kadınlarda 50 yaştan önce OA görülme sıklığı erkeklere göre daha azken, 50 yaşından sonra kadınlar belirgin olarak daha fazla etkilenirler (10).

3. Genetik: Osteoartrit etyolojisinde herediter komponent en sık poliartiküler formda mevcuttur (14). OA genetik faktörlerle, çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan dinamik bir hastalık süreci olarak düşünülebilir.

4. Obezite: Obezite OA için değiştirilebilir risk faktörlerinden en sık görülenidir (8). Obezite yük taşıyan eklemlere binen yük artışı yanında eklem biyomekaniğinde de bozulmaya yol açarak postür, yürüyüş ve lökomotor aktivitede değişikliklere neden olur (39).

5. Travma: Travmalar OA gelişimini hızlandığı gibi yıllar içinde semptomatik hale gelen OA başlangıcına da neden olabilir. Tekrarlayan travmanın üstteki kartilajın zayıflamasını arttırarak subkondral kemiğin sertleşmesine sebep olduğu ileri sürülmektedir. Eklem kıkırdağı yırtıcı güçlerin oluşturduğu hasara dirençliyen tekrarlayıcı darbelere karşı hassastır (10). Kantitatif olarak eklem kartilajı üzerine binen yükler vücut ağırlığına ek olarak eklemi stabilize etmek veya hareket ettirmek için gereken kas kontraksiyonundan kaynaklanmaktadır.

6. Eklemlerdeki bozukluklar ve daha önceki hasarlar: Kalça ekleminde epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için predispozisyon oluşturmaktadır (8).

Geçirilmiş operasyonların, ligamanların veya menisküs hasarına bağlı olarak diz OA riskini arttırdığı gösterilmiştir (10).

7. Kas güçsüzlüğü: Kuadriseps kasındaki zayıflığın OA başlaması ve hızlanmasında etkili olduğu saptanmıştır (39).

8. Fiziksel egzersiz azlığı: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artarken nöroanatomik yapısı bozuk olan eklemlerde tekrarlayan hafif egzersizler bile OA gelişme riskini artırır.

9. İnflamatuvar eklem hastalığı: Osteoartrit eklemden inflamasyona neden olarak eklem kartilajının enzimatik veya mekanik destrüksiyonuna sebep olur ve buna bağlı olarak eklem sıvısında, eklem yüzeyinden kaynaklanan hasar görmüş partiküllere rastlanır. Bunlar sinovyal hücre ve makrofajlardan hidrolitik enzimler ve kollegenaz salgılamasına neden olabilir. Osteoartrit eklem kartilajının yüzeyel zonunun kollagen ağı içinde kompleman ve Ig G depolanması bulunabilir. Bu immün kompleks depolanması muhtemelen antijenik olarak kartilaj yıkım ürünlerini içermekte ve eklemden İnflamatuvar reaksiyonun kronikleşmesinde rol oynamaktadır. Sekonder OA; RA, akut bakteriyel eklem inflamasyonu veya tüberküloz artriti gibi İnflamatuvar eklem hastalıklarının bir sekeli olarak gelişebilir (10).

10. Lokal İntrinsik Risk Faktörleri

-Dizilim

-Ligamentöz laksite

-Propriyosepsiyon: Yaş ilerledikçe kas kitlesi, kas kuvveti ve algılama değişmekte, bu da koruyucu kas reflekslerini etkilemektedir. Eklemiçi veya çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasar sonucu propriyosepsiyon bozulmaktadır (14).

2.2.3. Osteoartrit Sınıflandırması

OA için yaygın olarak tutulan eklem göre, etyolojiye göre ve spesifik sınıflamalar yapılmaktadır (2). En sık etyolojiye göre yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma primer (idiopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. İdiopatik OA olarak da bilinen primer OA’de bilinen bir etyoloji yokken, sekonder OA daha önceden gelişmiş olan bir eklem hasarı sonucunda ortaya çıkmaktadır (39).

I- Tutulan Eklem Göre Sınıflandırma (54, 55)

A. Tutulan eklem sayısına göre

- a-** Monoartiküler
- b-** Oligoartiküler
- c-** Poliartiküler

B. Tutulan eklem lokalizasyonuna göre

a- Kalça OA

1. Süperolateral
2. Medial
3. Konsantrik

b- Diz OA

1. Medial kompartman
2. Lateral kompartman
3. Patellofemoral kompartman

c- El OA

1. İnterfalangeal
2. Başparmak tabanı
3. İnterfalangeal ve başparmak tabanı

d- Vertebra OA

1. Apofizyal eklem
2. İntervertebral disk hastalığı

e- Diğer

II- Etyolojik Sınıflandırma

A. Primer (İdyopatik) OA

B. Sekonder OA

a. Metabolik nedenlere bağlı

1. Okranozis
2. Akromegali
3. Wilson Hastalığı
4. Hiperparatroidizm
5. Hemokromatozis
6. Kashin-Back hastalığı
7. Kristal depo hastalığı
8. Monosodyum ürat monohidrat (Gut)
9. Kalsiyum pirofosfat dehidrat (Psödogut)
10. Basit kalsiyum fosfat (Hidroksi apatit gibi)

b. Anatomik nedenlere bağlı

1. Üst femoral epifiz kayması
2. Epifizyal displazi
3. Doğuştan kalça çıkığı
4. Blount hastalığı
5. Perthes hastalığı
6. Bacak boyu eşitsizliği
7. Hipermobile sendromları

c. Travmatik nedenlere bağlı

1. Major eklem travması
2. Ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz
3. Eklem cerrahisi
4. Kronik hasarlanma (meslek artropatileri)

d. İnflamatuvar nedenlere bağlı

1. İnflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit gibi)
2. Septik artrit

e. Nöropatik hastalıklara bağlı (Charcot eklemi)

1. Tabes Dorsalis
2. Diabetes mellitus

III- Spesifik Özelliklerine Göre

- A. İnflamatuvar OA
- B. Eroziv OA
- C. Atrofik veya destrüktif OA
- D. Kondrokalsinozis ile beraber olan OA
- E. Diğerleri

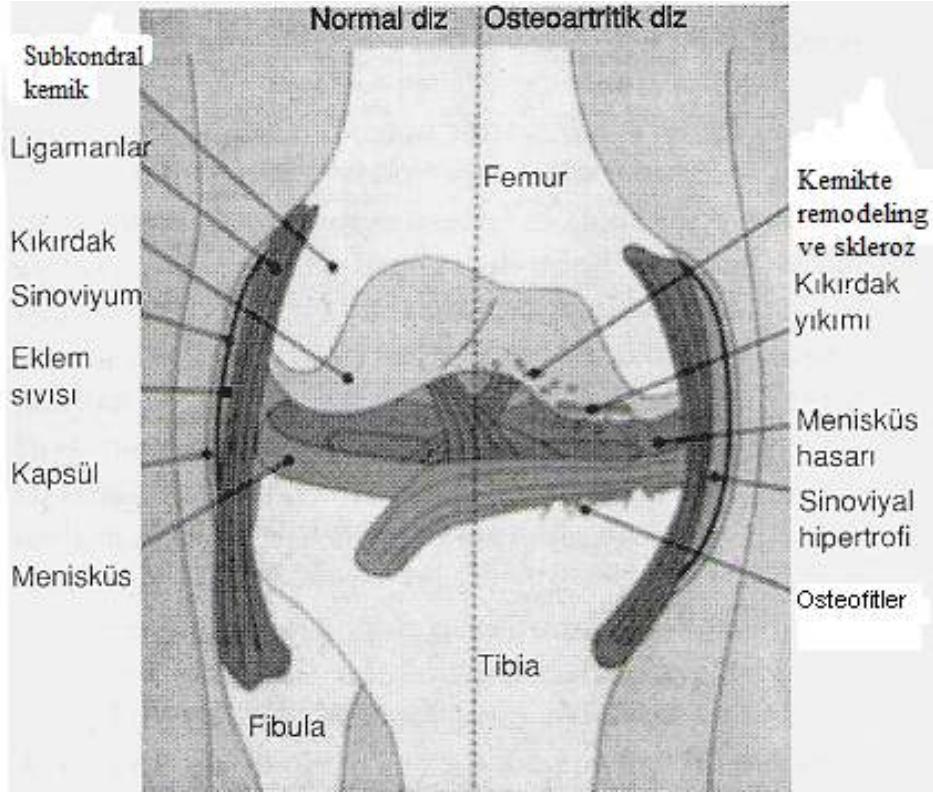
2.2.4. Osteoartritin Gelişmesi Ve İlerlemesi

Osteoartrit eklem kıkırdağının yüzeyel tabakasının dejenerasyonu ile başlar. Yüzeyel tabakada oluşan fibrilasyonlar zamanla derinleşerek düzensiz yarıklara dönüşür. Osteoartrit süreci ilerledikçe fissürler subkondral kemiğe kadar ulaşır. Kıkırdaktaki fissürler derinleştikçe, fibrile olmuş kıkırdak yüzeyleri uç kısımlardan yırtılarak serbest fragman olarak eklem aralığına düşer (7). Eklem kıkırdağındaki bu dejenerasyon inflamatuvar reaksiyonları tetikler. Eklem içine salınan inflamatuvar medyatörler enzimatik reaksiyonları başlatır ve eklem kıkırdağının kaybıyla

sonuçlanan enzimatik süreç patogenezin hızlanmasına neden olur. Osteoartritli eklemlerden alınan sinovyal sıvı incelemelerinde Lökotrien ve PGE2 aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (37). Normal kıkırdak beyaz pürüzsüz, sert bir materyaldir (7). Artroskopi sırasında gözlenen kıkırdak dejenerasyonu "Outerbridge" tarafından sınıflandırılmıştır (58).

2.2.5. Diz OA

Osteoartrit, eklem kıkırdağının kaybı ve periartriküler kemikteki değişikliklerle karakterize yavaş ilerleyen kronik dejeneratif bir hastalıktır. Diartrodial ve yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkmaktadır. Diz eklemi OA'in en sık görüldüğü eklemdir (7). Diz ağrısı özellikle orta-ileri yaşlarda en sık görülen semptomlardan biridir (12). Bu yaş grubunda diz ağrısının en önemli nedeni, diz osteoartritidir. OA'in prevalansı yaşam süresinin uzaması, şişmanlığın yaygınlaşması ve bazı travmaların daha sık görülmesi gibi nedenlerle artmaktadır. Diz, OA'de semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir (12). En sık tutulan medial tibiofemoral (%75), ikinci sıklıkta patellofemoral (%50) ve tek başına tutulumu nadir olan lateral kompartmandır (%25) ancak sıklıkla medial ve patellofemoral kompartmanların birlikte tutulumu bildirilmektedir (7).



Şekil 11. Normal ve osteoartritik diz eklemlerinin görünümünün karşılaştırılması (56)

2.2.6. Diz Osteoartritinde Klinik Bulgular

Osteoartritin en önemli semptomu başlangıçta hareketle artan istirahatle azalan, ileri evre hastalarda en küçük hareketle ya da istirahat halinde ortaya çıkan ağrıdır (12). Uykuda eklemi koruyan kas tonusunun azalması nedeni ile ağrı artar ve hastayı uykudan uyandırabilir (39). Ağrı genellikle birden fazla faktöre bağlıdır ve marjinal kemik proliferasyonlarının periostu kaldırması, subkondral kemiğin basınca maruz kalması, trabeküler mikrokırıklar, eklem içi bağların tutulumu sinovyal villüslerin sıkışması ve aşınmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın geç dönemlerinde ise kapsüler fibrozis, eklem kontraktürü ve kas güçsüzlüğü de ağrıya katkıda bulunur (2). Kartilaj dokusunun sinirsel innervasyonu olmadığından ağrı intraartiküler ve periartiküler dokulardan kaynaklanır (10).

Tutukluk, sertlik, krepitasyon, eklem hareket kısıtlılığı, deformiteler gözlemlenebilir (10). Hastaların dizlerinde kısa süreli hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Diz osteoartritli

hastalar merdiven çıkma, çömelme ve oturup kalkma gibi diz eklemine binen yükün arttığı hareketleri yapmakta zorluk çekerler. Muayenede tutulan eklemden hassasiyet ve ısı artışı saptanabilir. Hastaların çoğunda pasif hareketle eklemden ağrı ve krepitasyon oluşur. Krepitasyon yanında marjinal osteofitler, hafif şiddette efüzyon ve sinovit, ekstansiyonda kısıtlanma ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde kuadriseps kas atrofisi saptanabilir (62). Eklem yüzeyindeki uyumun bozulması, kas spazmı ve kontraktürü, eklem içinde serbest ve büyük fragmanlar, osteofitlerin yaptığı mekanik engelleme, aktif ve pasif eklem hareketlerinde kısıtlanmaya yol açar (39). Hastalığın geç evresinde ileri deformite, medial kompartmandaki dengesiz dejeneratif değişiklikler sonucu varus deformitesi, lateral kompartmandaki dengesiz dejeneratif değişiklikler sonucu valgus deformitesi, her iki kompartmandaki dejeneratif değişiklikler sonucu instabilite ve subluksasyon oluşur (7).

Ağrı ve efüzyona bağlı olarak gelişen inaktivite vastus medialis kası başta olmak üzere diz eklemi etrafındaki kaslarda atrofiye neden olur. Bu atrofi instabilitenin en önemli nedenidir.

Laboratuvar Bulguları

OA için spesifik tanısal bir test yoktur (2). Primer OA’de eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), tam kan, idrar ve kan biyokimya tetkikleri normaldir. Romatoid faktör (RF) ve Anti nükleer antikor (ANA) klasik olarak negatiftir. Sinovyal sıvı; rengi berrak, viskozitesi yüksek ve hücre sayısı mm³’de 2000 den düşüktür (10). Sinovyal sıvıda hafif inflamasyona ait bulgular nonspesifik özellikler görülür (39).

Radyolojik Bulgular

Diz eklemine değerlendirebilmek için birçok tanı yöntemi kullanılabilmektedir. Bunlar radyografi, manyetik rezonans görüntüleme, tomografi, ultrasonografi, sintigrafi ve artroskopidir.

Radyografi

Ucuz ve kolay erişilir olması nedeniyle eklem rahatsızlıklarında radyografi ilk uygulanacak tetkiktir (61). Subkondral defekt, eklem hattında bozulma, eklem diziliminde bozulma ve eklem aralığında daralma gibi bulgular saptanabilir ve bunlar kıkırdak harabiyeti oluşturan mekanizma ya da hastalık hakkında fikir verebilir (61). Osteoartritte sık görülen bulgular; eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral kemikte skleroz, subkondral kistler ve yeni kemik oluşumu veya osteofitlerdir (39). Hastalığın ileri evrelerinde subluksasyon ve deformite gözlenebilir. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik ilerlemeyi değerlendirmek için son kırk yıldır standart olarak Kellgren Lawrence'in 1957'de tanımladığı karakteristik radyolojik evreleme skalası kullanılmaktadır (94).

Kellgren ve Lawrence'in Radyolojik Evreleme Skalası (94)

Evre 0- Osteoartrit bulgusu yok

Evre 1- Şüpheli osteofit ile uyumlu görünüm

Evre 2- Belirgin osteofit, korunmuş eklem mesafesi

Evre 3- Eklem mesafesinde orta derecede daralma

Evre 4- Eklem mesafesinde ileri derecede daralma, subkondral kemikte skleroz



Resim 1. Solda normal bir diz ekleminin radyolojik görüntüsü. Sağda primer osteoartrit sonrası diz ekleminde dejenerasyon (66).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

İnvaziv olmaması, osseöz, kondral ve yumuşak doku bilgilendirmesini yüksek rezolüsyonla yapabilmesi, BT’de olduğu gibi görüntüleme planının sadece transvers düzlemde sınırlı olmayıp tüm planlarda görüntü alabilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle MRG günümüzde eklem hastalıklarını değerlendirmede tercih edilen temel görüntüleme yöntemlerinden birisi olmuştur (63).

Kıkırdak yaralanmalarının erken dönem değişiklikleri yumuşama ile başlar. Geç dönem değişiklikleri yüzey düzensizliği, önce sığ ardından derin erozyonlar, fissürler, en son tüm kartilaj kalınlığı kaybı ve altındaki kemiğin eburnasyonudur (63).

MR ile kıkırdak değerlendirme sisteminde 5 grade bulunmaktadır (Outerbridge) (61).

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.

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi kıkırdak ile birlikte kemik patoloji düşünüldüğü zaman kullanılabilecek bir yöntemdir (64). Travma sonrasında açıklanamayan ağrı ve efüzyonda fraktür araştırması amacıyla kullanılabilir.

Sintigrafi

Sintigrafi dejeneratif eklem hastalığını değerlendirmek için kullanılabilen bir yöntemdir. Travma sonrasında mikrokırığı gösterme amaçlı ya da eklemde ve etrafında dejenerasyona sebep olan enfeksiyon ya da yaygın kondral dejenerasyon

veya kontüzyon gibi durumlarda bilgi verebilir (61). Radyografi genellikle yeterli olduğu için çoğunlukla sintigrafiye ihtiyaç duyulmamaktadır.

Artroskopi

Artroskopi günümüzde eklem kıkırdığını değerlendirmede kullanılan en önemli ve en güvenilir tanı ve tedavi yöntemidir (61). Outerbridge sınıflaması, başlangıçta patellar kondromalazinin değerlendirilmesi amacıyla tarif edilmiş olmasına karşın, zamanla diz eklemindeki diğer kıkırdak lezyonlarının sınıflandırılması için kullanılmaya başlanmıştır (95). Kıkırdığın sertliği çengel ile palpe edilir (Şekil 1). Defekleri değerlendirmek için mükemmel görüş sağlar. Artroskopi ile kıkırdak dışı dokular da değerlendirilebilir ve bu dokulara yönelik müdahaleler yapılabilir. Artroskopi sırasında osteoartritli hastaların dizlerine traşlama ve abrazyon artroplastisi gibi birçok tedavi edici yöntem uygulanabilir.

Artroskopik kıkırdak değerlendirilmesi (Outerbridge sınıflaması) (95) (Şekil 12)

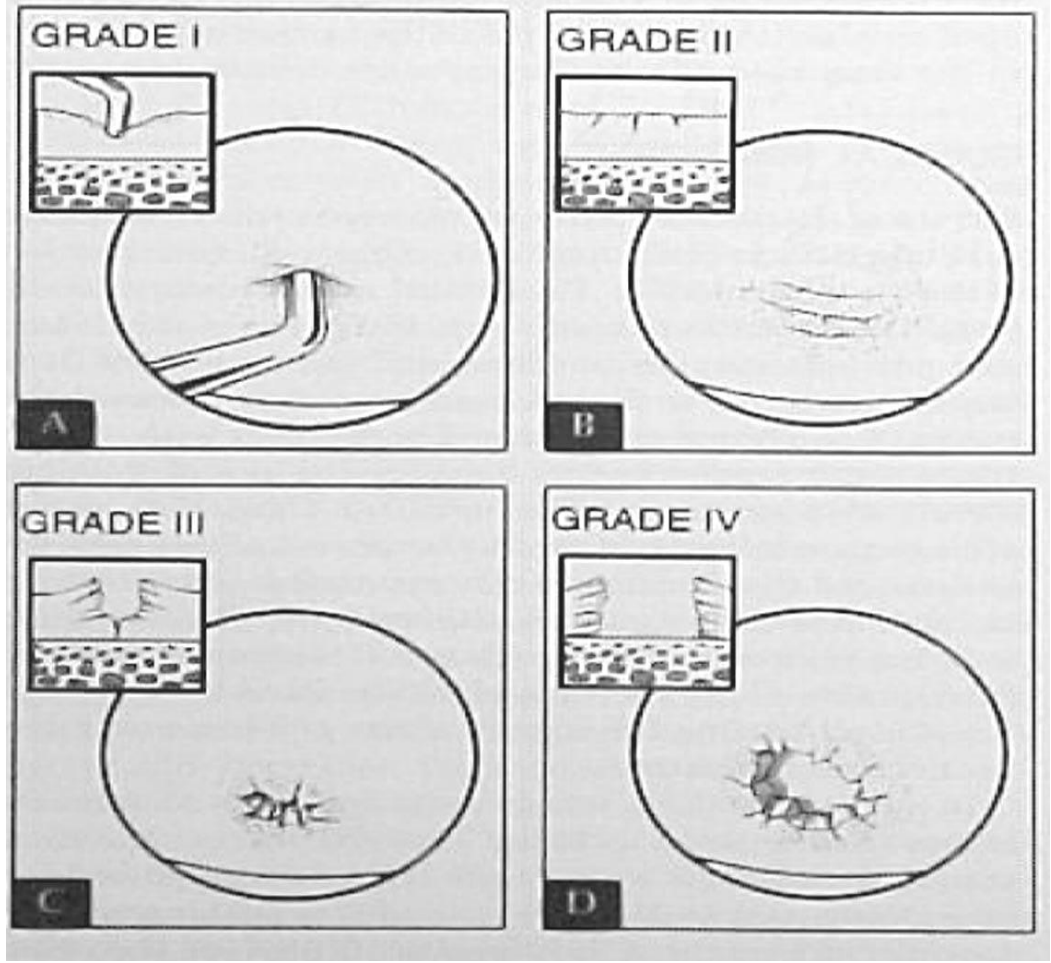
Evre 0- Normal kıkırdak

Evre 1- ödem ve yumuşama

Evre 2- Fragmentasyon fissür oluşumu (<1/2 inc)

Evre 3- Fragmentasyon fissür oluşumu (>1/2 inc)

Evre 4- Kemiğe kadar uzanan kıkırdak lezyonu



Şekil 12. Outerbridge sınıflaması (6)

Ultrasonografi

Ultrasonografi özellikle eklem etrafındaki bağları ve yumuşak dokuyu değerlendirmede kullanılabileceği gibi eklem kıkırdağını değerlendirmek amacıyla da kullanılabilir (63). Ancak klinik olarak sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmamıştır.

2.2.7. Diz OA Tanı Kriterleri

Günümüzde gonartroz tanısında Altman ve arkadaşlarının modifiye ettiği Amerikan College of Rheumatology (ACR) kriterleri kabul görmektedir.

Klinik Tanı Kriterleri (Modifiye ACR Kriterleri) (10)

1. Geçirilen ayın günlerinin çoğunda diz ağrısı olması
2. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon varlığı
3. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması
4. Yaşın 38 ya da üzerinde olması
5. Muayenede dizde kemiksel genişlemenin saptanması

Diz OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 numaralı kriterlerin sağlanması gerekir.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik tanı kriterleri (2)

1. Geçirilen ayın günlerinin çoğunda diz ağrısı olması
 2. Eklem köşelerinde osteofitler (radyolojik)
 3. OA'in tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz veya beyaz küre < 2000/mm³ den en az ikisi)
 4. Sinovyal sıvı elde edilemiyorsa yaşın 40 veya üzerinde olması
 5. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması
 6. Dizin aktif hareketlerinde krepitasyon varlığı
- Diz OA tanısı için: 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 numaralı kriterlerin sağlanması gereklidir.

2.3. Tedavi Yaklaşımları

Diz OA tedavisinde amaç hastanın ağrı ve tutukluğunun giderilerek hayat kalitesinin artırılması, eklem hareket açıklığının korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesidir (7).

Çoğunlukla önerilen tedavi algoritması şu şekildedir (2):

A. Farmakolojik olmayan tedaviler

- I- Hazırlayıcı faktörlerin düzeltilmesi
- II- Hasta eğitimi
- III- İstirahat
- IV- Eklem koruma teknikleri
- V- Aşırı kilolu hastaların zayıflatılması
- VI- Çevresel önlemler
- VII- Fizik tedavi

B. Medikal tedaviler

- 1-Farmakolojik ajanlar
 - A. Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar
 - B. Kondroprotektif ajanlar (20)
 - a. Hyalüronik asit enjeksiyonu
 - b. Glikozamin tablet (tb)
 - c. Kondroidin sülfat tb
 - d. S-adenozil metiyonin (SAM) tb
 - e. Metilsülfonilmetan (MSM) tb ve dimetil sülfoksit (DMSO) tb
- 2-Nonfarmakolojik ajanlar
 - a. Şeytan pençesi (*Harpagophytum procumbens*)
 - b. Safran (*Curcuma longa*)
 - c. Zencefil (*Zingiber officinale*)

C. Cerrahi tedavi (7)

- 1) Cerrahi Artroskopi
- 2) Patellektomi
- 3) Deformite düzeltici osteotomiler
- 4) Unikondiler diz protezi
- 5) Total diz protezi
- 6) Diz artrodezi

2.3.1. Kondroprotektif Ajanlar

Hyalüronik asit (HA): Eklem çevresindeki hemostazın sağlanmasında önemli görevi olan glikozaminoglikan yapıda bir polisakkarittir. Sinovyal eklemlerde kıkırdığın yüzeyel tabakası, sinovyal sıvı, kapsül ve ligamentlerde bulunur (90). Enjekte edilebilen hyalüronik asit gibi viskosuplementer ajanlar eklem kayganlığını arttırarak fonksiyon görebilirler. Hyalüronik asit hasarlı eklem kıkırdığına geçer ve kıkırdağa bağlanır, eklem kıkırdığına potansiyel koruyucu destek sağlar. Ancak bu tedavi istenilen sonucu her zaman sağlayamamaktadır. Artroskopik debridman sonrasında hyalüronik asit uygulamasın erken dönemde iyi sonuçlar verdiğini ancak etkinin uzun süre devam etmediğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (61).

Glukozamin: Glikozamin kıkırdak üzerinde olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilen ve dünya da en sık kullanılan destekleyici ajandır. En sık kullanılan formlarının başında glikozamin sülfat ve glikozamin hidroklorür gelir. Glikozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu birçok hekim tarafından tercih edilmektedir. Hastaların ağrılarında ciddi azalma olur ve buna bağlı olarak NSAİ ilaç gereksinimi azalır (8).

Kondroitin: Kondroitinin etkinliği konusunda halen ciddi şüpheler vardır ve birçok araştırmacıya göre plaseboya üstünlüğü yoktur (67). Ancak kombinasyonları kullanılarak yapılan çalışmalarda etkinliği olduğunu gösterilmiştir (68). Bu nedenle ticari preparatları genellikle glikozaminle kombinasyon şeklindedir.

S-adenozil Metiyonin: SAM karaciğerde metiyoninden sentezlenir. Kıkırdak rejenerasyonuna katkıda bulunur. Ağrıyı azaltır ve fonksiyonel kapasiteyi artırır. Bu molekülün en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır. İnstabil yapısı nedeniyle ticari formlarının etkinliği konusunda tereddütler vardır.

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 (67).

Non Farmakolojik Ajanlar

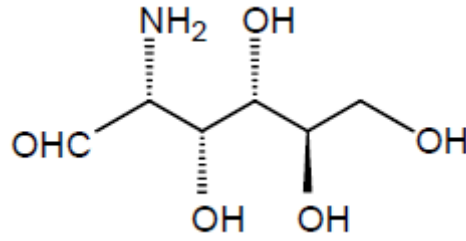
Şeytan pençesi (*Harpagophytum procumbens*), safran (*Curcuma longa*), zencefil (*Zingiber officinale*) gibi bazı bitkisel ajanların kıkırdak üzerine olumlu etkileri olduğu iddia edilmekle birlikte bunları destekleyen herhangi bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır.

2.4. Glukozamin Sülfat

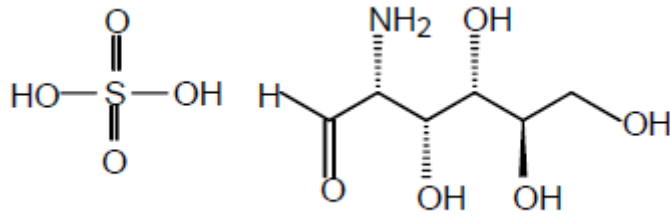
Glukozamin (2-amino-2-deoksialfa-D-glukoz) mukopolisakkarit (şekil 13) (88) ve kitinin gerekli bir bileşini olan bir aminosakkarid olup, kondrositlerin sentezlediği proteoglikanların ve glukozaminoglikanların yapımında kullanılır (29, 32, 35). Kitin dünya üzerinde en bol bulunan ikinci polimerdir ve yengeç, ıstakoz, karides, istiridye kabuklarından elde edilmektedir. Aynı zamanda sentetik yollardan da elde edilebilir (75).

Glukozamin hemen hemen tüm insan dokularında bulunur ama en yüksek konsantrasyonda karaciğer, böbrek ve kıkırdakta mevcuttur (75). Glikolipitler, glikoproteinler, glukozaminoglikanlar, hyaluronat ve proteoglikanlar gibi eklem yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bileşikler de dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin sentezi için en gerekli temel yapıtaşı glukozamindir (75, 82). Glukozamin, hücreleri bir arada tutan interstisyel yapısal molekül olarak hücre zarının ve hücre yüzey proteinlerinin önemli bir komponentidir (76). Doğrudan veya dolaylı olarak, glukozamin, solunum, sindirim ve üriner sistem içinde eklem, tendon, bağ, sinovyal sıvı, deri, kemik, tırnak, kalp kapakçıkları, kan damarları ve mukus sekresyonu oluşumunda rol oynar (76).

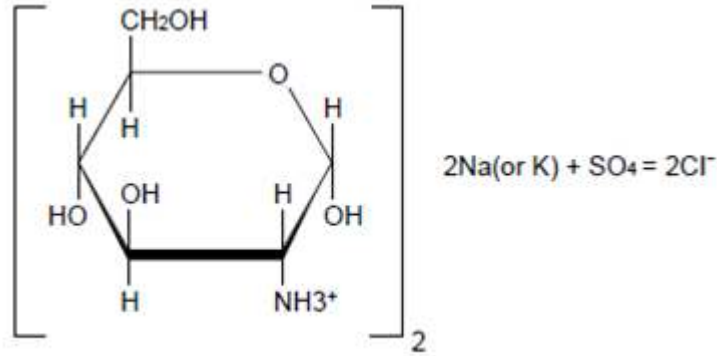
Glukozamin, bir aminomonosakkarid olup eklem kıkırdağında glikozaminoglikanların bileşeni olarak osteoartrit progresyonunu düzenlemektedir (36).



Şekil 13: Glukozamin'in moleküler yapısı (88).



Şekil 14. Glukozamin sülfatın moleküler yapısı (8).



Şekil 14. Glukozamin sülfatın moleküler yapısı (93).

Glukozamin türevleri OA'in semptomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımı oral veya intramusküler yoldandır. Oral glukozamin sülfat barsaktan yaklaşık % 70 emilir ve böbrek yoluyla vücuttan atılır (83, 93). Oral glukozamin üzerine yapılan klinik çalışmaların çoğunda ağrı kesici olmadan ağrıdan kurtarmak amacıyla standart bir dozda kullanılmıştır (500mg günde 3 kez) (83).

Proteoglikanlar, merkezi bir protein çekirdeğe bağlı glukozaminoglikan ve oligosakkaritlerin çoklu zincirlerinden oluşan büyük makromoleküllerdir ve eklemden kıkırdak koruyucu, kaygan, visküz, elastik bir tabaka oluştururlar. İnsan bağ

dokusunda ki en yaygın glukozaminoglikanlar keratin sülfat, dermatan sülfat, heparin sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronik asiddir. Proteoglikanlar bir hekzosamin (D-glukozamin ya da D-galakozamin) ve bir hekzosuronik asidin (D-glucuronic acid, iduronic acid or L-galactose) oluşturduğu tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşur.

3 tip glukozamin türevi mevcuttur (32):

1- Glukozamin hidroklorür

2- Glukozamin sülfat (GS)

3- N-asetilglukozamin. Bu glukozamin türevleri, genellikle kitinden türetilirler.

Teorik olarak dışarıdan alınan glukozamin sülfat GAG ların yapısında olduğu için kondrosit dengesizliğini engeller, osteoartritik eklemden kıkırdak hasarının ilerlemesini önler (29). Glukozamin sülfat, kimyasal olarak iyi tanımlanmış ve saf bir bileşik olup, insan vücudunda fizyolojik olarak bulunan doğal bir amino-monosakkarit glukozamin tuzudur. Glukozamin, kıkırdak matriksindeki hyalüronik asit, kondroitin sülfat ve diğer makromoleküllerin biosentezinde substrat olarak görev alır (76). Glukozamin sinovyal sıvı ve kıkırdak matriksindeki GAG'ın normal bileşimi içine girdiği için kıkırdak biyokimyasında önemli bir rol oynamaktadır (35). Dış kaynaklı proteoglikanların kıkırdak hücreleri (kondrosit) tarafından sentezi için esansiyel substrat olduğunu ve bunların biyosentezini arttırdığını göstermektedir. İn vitro araştırmalarda, GS'nin prostoglandin E2 (pGE2) üretimini düşürdüğü, kondrosit ve sinovyal hücrelerde DNA bağlayıcı nükleer faktör kappa B'ye (NFkB) engel olduğu ortaya konmuştur (33, 34, 35, 87). İnsan eklem kondrosit kültürlerinde n-asetilglukozaminin nitrik oksit, cox-2 ve interlekin-6 yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir (26).

In vitro glikozamin sülfat normal polimerik yapıları proteoglikanları sentez etmek için kültüre edilmiş insan kondrositlerini uyarır ve makromoleküller hyalüronik asite bağlanır. Glukozamin sülfatın kıkırdak anabolizmasını artırıcı etkileri kortikosteroidler tarafından oluşturulan fonksiyonel ve morfolojik kondrosit hasarı modellerinde de gözlenmiştir. Glukozamin sülfat, eklemi kayganlaştırıcı özelliğe ve kıkırdak üzerinde besleyici etkilere sahip olduğundan, sinovyal sıvıda hyalüronik asidin biyosentezi için sinovyal hücreler tarafından da kullanılır (29). Glukozamin osteoartritin patogenezinde rol alan nitrik oksit, kolajenaz aktivitesi, IL-1 β düzeyini,

matriks metallo proteinaz (MMP) aktivitesini azaltırken, peptidoglikan sentezini artırır (36, 38).

Glukozamin süfat kollojenaz ve fosfolipaz A2 gibi kıkırdak hasara uğratan enzimlerin etkinliğini, lizozomal enzimlerin aktivitesini ve süperoksit radikallerinin oluşumunu da azaltmaktadır. Diğer taraftan, glukozamin sülfat nonsteroidal antiinflatuar ilaçlardan (NSAİİ) farklı olarak prostaglandin sentezini baskılamadığı için daha güvenli bir profile sahiptir (31, 35).

2.5. Hyalüronik Asit (HA)

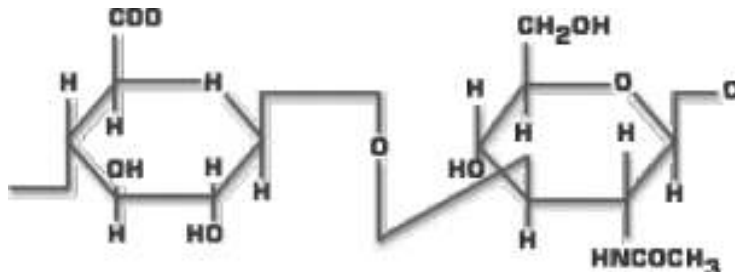
Proteoglikanlar bağ dokusunun temel yapı maddesidir. GAG'ların her biri D-glukozamin veya D-galaktozamin yapısındadır (40). Şeker rezidüleri, rezidüler arası bağ tipi ve sülfat gruplarının sayısı ve yerleşimine göre dört temel GAG gurubu vardır; Bunlar hyalüronik asit (HA), kondroitin sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfat ve keratan sülfattır (10).

Proteoglikanlar negatif yoğunlukları nedeniyle Na gibi katyonları matrikse çeker ve bu katyonlarla sıkı bağlar kurarlar. Buna bağlı olarak matrikse su çeker ve basınç ve darbelere karşı matriksi dirençli hale getirirler. Hyalüronik asit, son zamanlarda osteoartrit tedavisinde sıklıkla tercih edilen kondroprotektif bir ajandır (41).

2.5.1. Hyalüronik Asidin Yapısı

HA ismini cam anlamına gelen Hyalos kelimesinden almaktadır (Şekil 15). 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 bir polisakkariddir (2). 12500 disakkarid ünitesinin kombinasyonu, yaklaşık 5.000.000 molekül ağırlıklı hyaluronan molekülünü oluşturur (42). Ortalama molekül ağırlığı 10×10^6 daltonudur. Deri, vitröz sıvı, kıkırdak ve göbek kordonu gibi bağ dokularında yüksek konsantrasyonlarda bulunur, ancak en büyük rezervuar 0,5-4 mg/mL

konsantrasyonlarına eriştiği diartrodial eklem sinovyal sıvılarıdır (SS) (44). Kıkırdak yüzeyinde 1-2 mm kalınlığındaki bir tabakanın hyalüronik asit içerdiği bilinmektedir (45). Hyalüronik asit sentezi hücre membranında yapılır ve ekstrasellüler dokuya salınır. Yarılma ömrü 12 saattir. Eklem kıkırdağında ve sinovyal sıvıda hyaluronidaz aktivitesi olmadığı için atılımı lenfatik yoldan emilme ile sağlanır.



Şekil 15. Hyalüronik asitin moleküler yapısı (24).

2.5.2. HA'ın Biyolojik Rolü

HA dokudaki birçok olayda görev alır. Bunların başlıcaları su dengesini sağlama, hücre hareketlerinin sağlanması, lubrikasyon ve viskositeyi sağlamaktır (46). Eklemdeki etkinliğini lubrikasyon ve viskositeyi artırırken, serbest oksijen radikallerini ve matriks metalloproteinazlarını inhibe ederek ortaya çıkarır (20). Ayrıca eklem yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturarak eklem mekanik travmalara dayanıklılığını artırır. Eklemdeki ödem ve efüzyonu azaltır. HA eklem çevresinde hemostazın sürdürülmesinde de önemli rol alır (46). HA bu etkilerini moleküler yapısı sayesinde oluşturur. Sonuç olarak yeterli yüksek moleküllü dilüe HA solüsyonu yavaş harekette lubrikasyonu, hızlı harekette de şok absorban etkiyi sağlar (47, 48).

Enflamasyon durumlarında ortaya çıkan parçalayıcı enzimler hyalüronik asidin eklemdeki konsantrasyonunu azaltır ve eklem kayganlığı bozulur.

2.5.3. HA Biyosentezi

Sentez plazma membranında olmaktadır. Sentez, membranın iç yüzünde meydana gelir ve ekstraselüler alana doğru büyür (6). HA sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemesine karşın hormonların, adenilat siklaz aktivasyonu, büyüme faktörünün HA üretimine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (49).

2.5.4. HA'in Eklemlerdeki Fonksiyonu

HA, kartilajda kondrositler, sinoviyumda sinovisitler ve tip-B hücreleri olarak bilinen sinovyal fibroblastlar tarafından sentezlenir (10). Sağlıklı diz ekleminde total HA 4-8 mg. dır (10, 85). HA eklem yük taşımasını kolaylaştırır ve yeterli konsantrasyonda olduğu zaman şok absorban mekanizmanın mükemmel işlemlerini sağlar. Eklem dejenerasyonu ile seyreden hastalıklarda HA konsantrasyonunda ciddi azalma olur. Bu azalma özellikle ağrı ve fonksiyonel bozuklukla kendini gösterir. İn vitro çalışmalarda osteoartröz hastalarda, sinoviositlerden interlekin 1 (IL-1) ile indüklenen PGE2 sentezi, bradikinin sentezi ve arasıdonik asit salınımının HA'in konsantrasyonuna ve molekül ağırlığına bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir (10). Yapılan çalışmalarda hyalüronik asitin interlekin 8 (IL-8), indüklenbilir nitrik oksit sentetaz, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-Alfa) ve agrekinaz-2'nin ekspresyonunu down-regüle ettiği gösterilmiştir (24). Yine in vitro çalışmalarda HA'in lokosit fonksiyonlarını azalttığı ve inflamatuvar hücrelerin proliferasyon, migrasyon, kemotaksis ve fagositoz işlevlerini etkilediği gösterilmiştir (10). HA'in kıkırdak ve sinovyal dokularda antienflamatuvar etki oluşturarak hücreleri yıkımdan koruduğu gösterilmiştir (50, 51). HA hücrede oluşan serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde rol alarak koruyucu etki oluşturur. HA uygulaması kıkırdak ve sinovyal doku kaynaklı ağrıyı azaltır ve eklem mobilitesini artırır. HA ağrıyı azaltarak hastaların NSAİ kullanma ihtiyacını azaltır (52). HA kıkırdak dışı dokularda da etkili olduğu, yaralanma sonrasında morfolojik iyileşme ve formasyonunu artırdığı gösterilmiştir (53).

2.5.5. İntraartiküler HA Enjeksiyonunun Etkileri

Sinovyal sıvıda 0.5 gr/ml'den daha fazla HA konsantrasyonu olduğu zaman efektif lubrikasyon ortaya çıkmaktadır (10). İlk kez yarış atlarının dizlerine doping amaçlı uygulanan HA 1980'lerden bu yana medikal kullanım için geliştirilmeye başlanmıştır. Umbilikal kord ve horoz ibiğinden elde edilen yüksek moleküler ağırlıklı (2 milyon daltondan büyük), steril, immünolojik aktivite içermeyen, apirojen hyaluronan prepatı, oftalmik viskocerrahi ve eklem viskosuplementasyonunda kullanılmıştır (10). İntraartiküler HA enjeksiyonu ile görülen istenmeyen olayların büyük çoğunluğu önemsiz ve geçici yan etkilerdir (54, 55). Lokal reaksiyon olguların %1-2'sinde görülmüş ve 1-3 günde düzelmiştir ve standart laboratuvar parametrelerinde 1 yıl sonrasına kadar herhangi bir önemli değişiklik gözlenmemiştir (56).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma için T.C. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 2010-05 sayılı yazı ile onay alınmıştır. Çalışma grupları için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanlarını Üretme ve Araştırma Laboratuvarı'ndan elde edilen 45 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 15'erli 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup Glukozamin sülfat grubu, 2. grup HA grubu ve 3. grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

3.2. Hayvanların Hazırlanması

Ratlara 0. dakikada 1.5 mg Xylazine hidroklorid ve 3. dakikada 15 mg Ketamin HCL (Ketalar[®], Pfizer) verilerek anestezi uygulandı. Daha sonra her ratın sağ bacağına tüy dökücü krem (Lapiden[®], C&B kozmetik) uygulanarak tüylerden arındırıldı. 10% polividon-iyot 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.

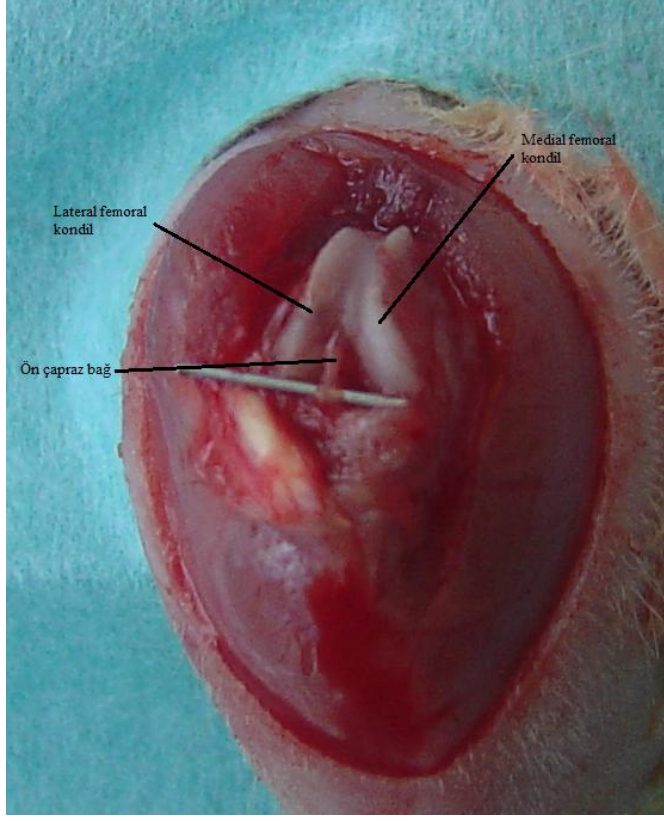
3.3. Cerrahi Teknik

Ratların dizlerine patella üst polünden başlayıp tüberositas tibiaya kadar longitudinal insizyon yapılmış, daha sonra medial parapatellar ile artrotomi yapılmış, patella laterale devrilerek, ön çapraz bağ makroskopik olarak görülmüş (Resim 2) ve

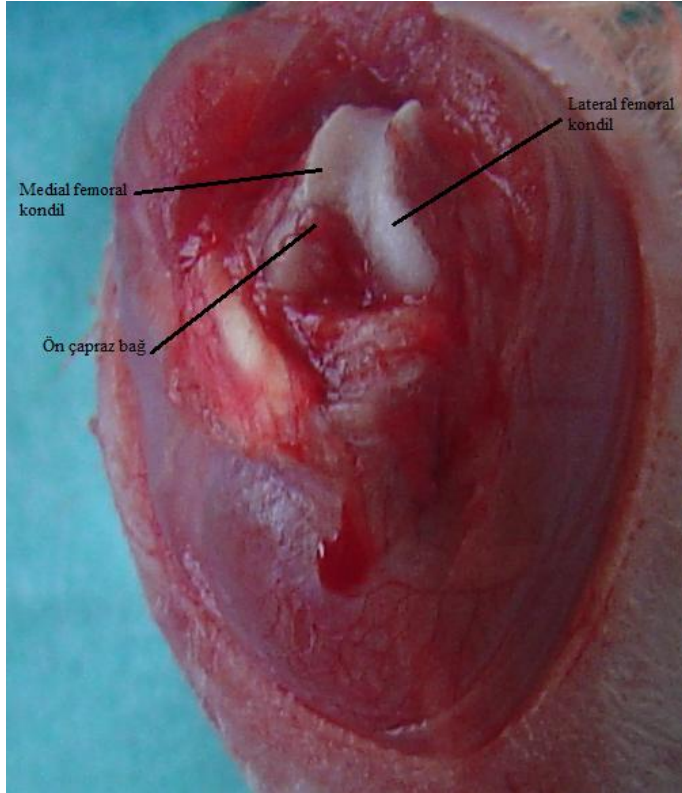
deneysel osteoartrit modeli oluşturmak amacı ile eksize edilmiştir (Resim 3) (89, 27, 71,84). Eksizyon sonrası ön çekmece testi yapılarak işlem doğrulanmıştır. İşlemler sonrası eklem steril izotonik solüsyon ile yıkanmış ve insizyonları usulüne uygun olarak kapatılmıştır. Cerrahi tedavi sonrasında ratların dizlerine herhangi bir tespit uygulanmamıştır ve serbest dolaşımlarına izin verilmiştir. Cerrahi işleminden 2 hafta sonra başlanarak her gruba 1 hafta ara ile 3 kez intraartiküler enjeksiyon uygulanmıştır: 1. grupta (glukozamin sülfat grubu) 12mg/0.06cc glukozamin sülfat (Dona ampul[®], Abdi İbrahim) insülin enjektörü ile intraartiküler uygulanmıştır. 2. grupta (HA grubu) ise 50µg/0.05cc HA (Adant[®], Er-Kim ilaç) ve 3. grupta (kontrol grubu) ise 50µl/0.05cc %0.9 luk NaCL (sodyum klorid) uygulanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Deney grupları ve uygulanan deney protokolleri

Gruplar	Glukozamin sülfat enjeksiyonu (12mg/0.06cc)	HA enjeksiyonu (50µg/0.05cc)	Serum fizyolojik enjeksiyonu (50µl/0.05cc)
Grup I Glukozamin sülfat grubu	+	-	-
Grup II HA grubu	-	+	-
Grup III Kontrol grubu	-	-	+



Resim 2. Artrotomi yapılmış rat dizi

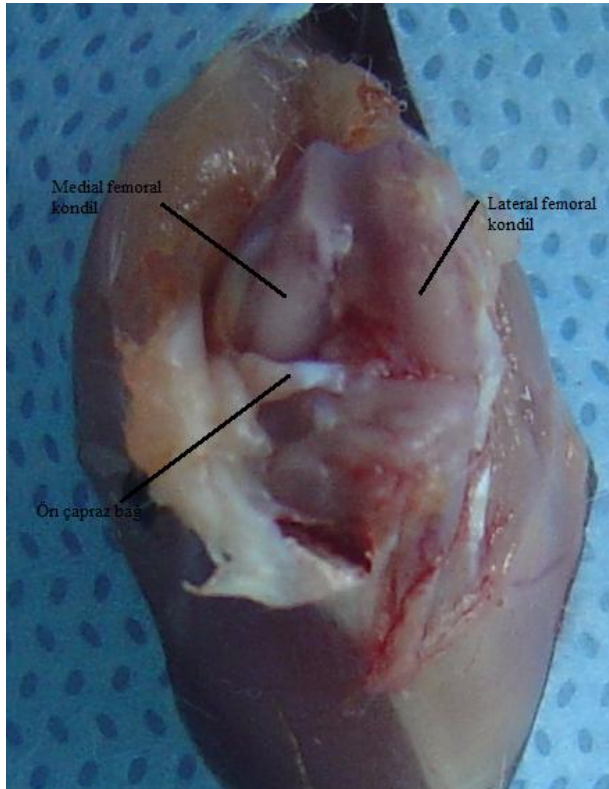


Resim 3. Ön çapraz bağları kesilmiş rat diz eklemi

3.4. Değerlendirme

Cerrahi işlemden sonra 8 hafta, Enjeksiyon işleminden 4 hafta sonra ratlar yüksek doz ketamin (Ketalar[®], Pfizer) verilerek sakrifiye edilmiş ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Ratların sağ alt ekstremitelerine artrotomi yapılmıştır. Femur distali ve tüberositas tibia kısmından itibaren osteotomi yapılarak alınmıştır (Resim 4-5).

Çalışma esnasında 1. gruptan 1 rat, 3. gruptan 2 rat ve 3. gruptan 4 rat bilinmeyen bir nedenle öldüğü için, 3. gruptan 3 rat akut enfeksiyon görülmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Ratların sağ alt ekstremiteleri gövdelerinden ayrılarak ait oldukları grupların ismi gizli kalacak şekilde sınıflandırılarak numaralandırılmış ve patolojik incelemeye gönderilmiştir. Materyaller histopatolojik değerlendirme yapılabilmesi için %10'luk formalin çözeltisi içeren patoloji kaplarına konulmuştur. Deney sonunda 1. grupta 14, ikinci grupta 12, 3. grupta 8 örnek elde edilmiştir.



Resim 4. Cerrahiden sekiz hafta sonra glukozaminsülfat grubundan elde edilen piyesin makroskobik görüntüsü.



Resim 5. Cerrahiden sekiz hafta sonra HA grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.



Resim 6. Cerrahiden sekiz hafta sonra kontrol grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.

3.4.1. Histopatolojik Değerlendirme

Örnekler randomize numaralandırılarak patolojiye gönderildi. Materyaller 1 hafta süreyle %10'luk formaldehitte fiske edildi. Fiksasyonu takiben 5 gün süre ile (Shanden TBD-2) dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon işlemi sonrasında patolojiye gönderilen doku medial kondilin yapışma yerinden eklem aralığına dik olacak şekilde ikiye bölündü ve kasetlendi. Örnekler hangi gruba ait olduğu bilinmeden laboratuvara gönderilen numaraya göre etiketlendi. Bu örnekler asitten arındırılmak üzere akarsuda 3 saat yıkandı. Daha sonra otomatik doku takip cihazında (Shanden exelsior ES) 13 saat süre ile takip işlemi yapıldı. Bu işlemde dokulara sırasıyla (2 kez 30'ar dakika formaldehit, 6 kez 60'ar dakika alkol, 3 kez 60 dakika xylen, bir kez 60 dakika ve iki kez 80 dakika parafin) uygulandı. Takip işleminden sonra parafine gömülen dokulardan 2 mikron kalınlıkta kesitler alınarak Hematoksilen&Eosin (H&E) ve safranin-O ile boyama yapıldı. Her örnek patolojiye numaralandırılarak gönderildiği ve örneğin hangi gruba dahil olduğunu bilinmediği için patoloğun kör değerlendirme yapması sağlandı. Kesitler ışık mikroskobu altında değerlendirildi (Olympus Bx-50, Olympus Optical). Görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Doku örnekleri temel olarak tamir dokusunun kıkırdak yapısı, hücresel yapılanması, matriksin safranin-o ile boyanması ve eklem yüzeyinin düzgünlüğü açısından incelendi. Bulgular Mankin Skalasına göre değerlendirildi (Tablo 2) (28). Tüm kesitler, birbirinden bağımsız en az iki araştırmacı tarafından değerlendirilerek bunlardan elde edilen skorların ortalamaları esas alındı.

Tablo 2. Mankin skalası (28,25)

1.Kıkırdak yapısı	
Normal	0
Yüzey düzensizlikleri, radial tabakaya kadar fissür gelişimi	1
Pannus	2
Yüzeyel kartilaj tabakası kaybı	3
Hafif organizasyon kaybı, hücre	4

kolonlarının yokluğu, seyrek hücre kümeleri	
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
Destrüksiyon	1

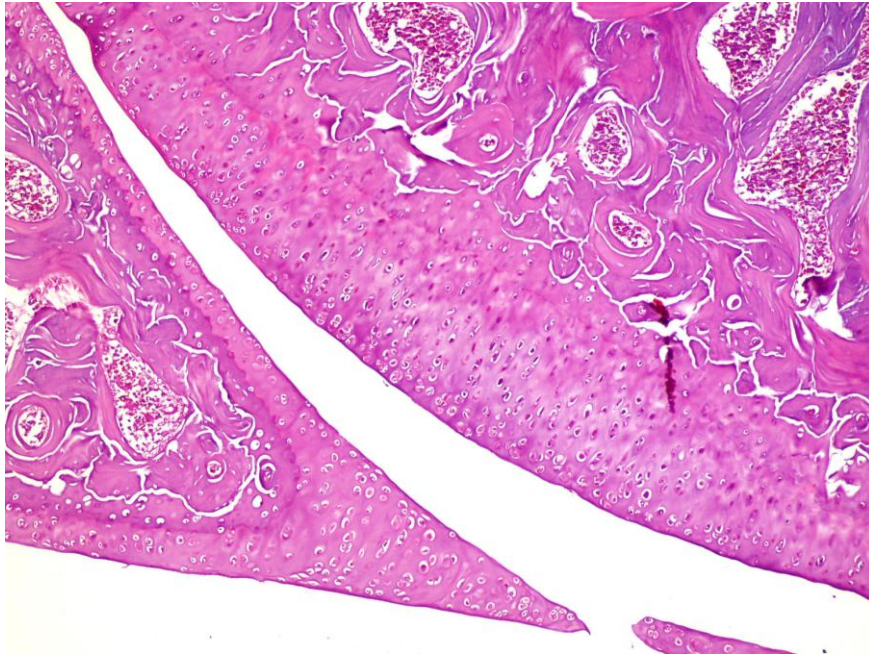
3.5. İstatistik

Grupların histolojik değerlendirme verileri kaydedilip, istatistiksel analizler SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, Illinois) kullanılarak yapılmıştır. Grupların dağılımı one-sample Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Grupların dağılımı normal olmadığı için nonparametrik Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney-U testi ile gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. 0.05’den küçük P değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

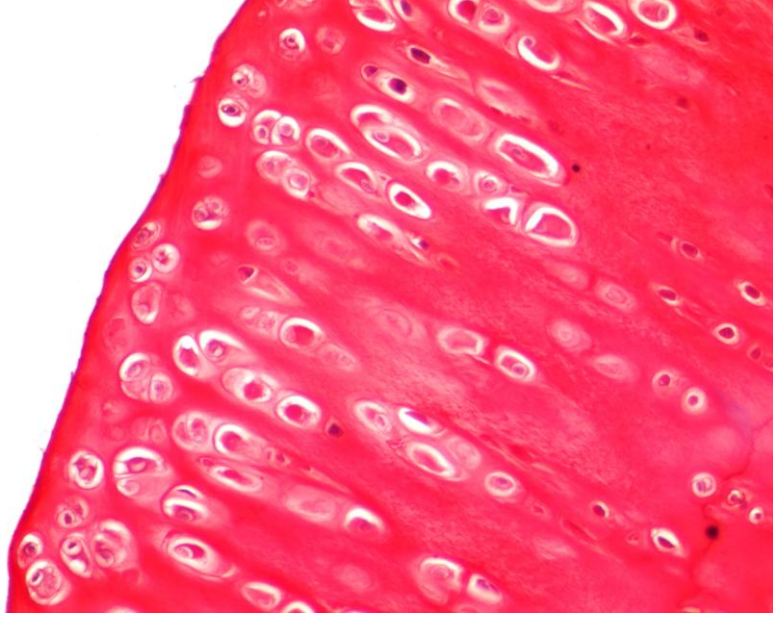
4.BULGULAR

Çalışmada her grupta 15 rat olacak şekilde toplam 45 rat kullanıldı. Glukozamin sülfat grubundan 1 rat, HA grubundan 2 rat ve kontrol grubundan 4 rat deney aşamasında öldüğü için, kontrol grubundan 3 ratta ise bariz enfeksiyon bulguları görüldüğü için çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 34 preparat (Glukozamin sülfat grubundan 14 rat, HA grubundan 12 rat, kontrol grubundan 8 rat) histopatolojik inceleme için hazırlandı.

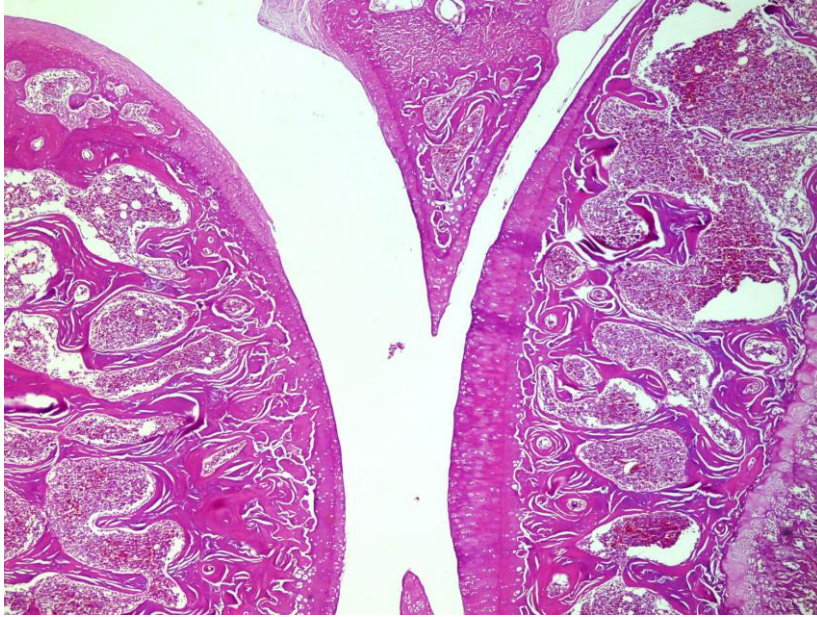
Histopatolojik inceleme Mankin Skalasına göre yapıldı. Hazırlanan preparatlar kırıkta yapı, hücre anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından incelendi (Tablo 2) (28, 25). Histopatolojik incelemeler sırasında preparatların fotoğrafları çekildi (Resim 7-18).



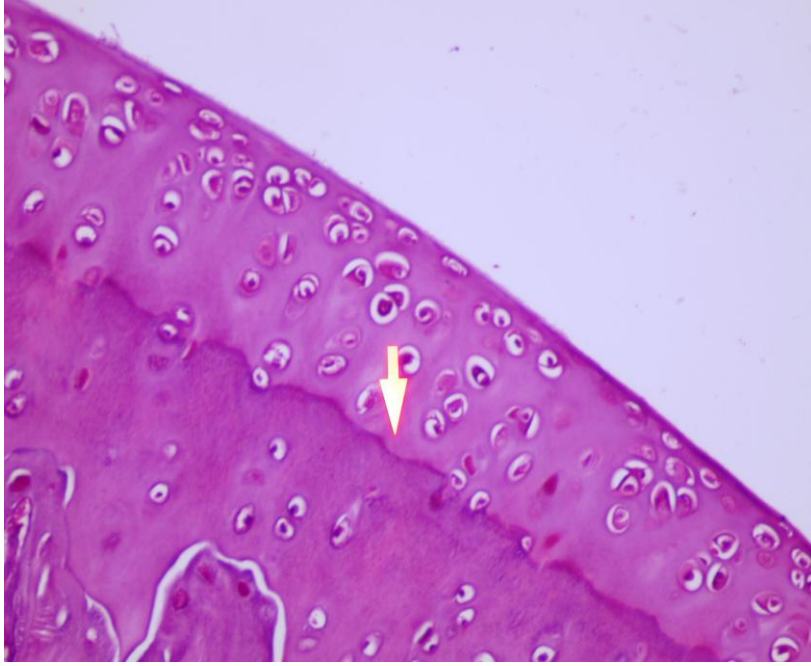
Resim 7. Normal hyalin kırıkta, sağlam diz (H&E, x100 büyütme).



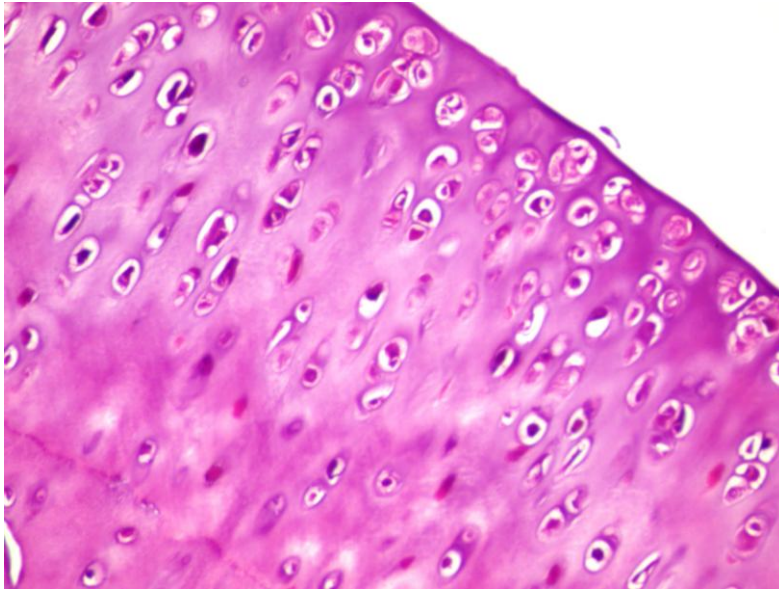
Resim 8. Normal hyalin kıkırdak, sağlam diz (Safranin-O, x400 büyütme).



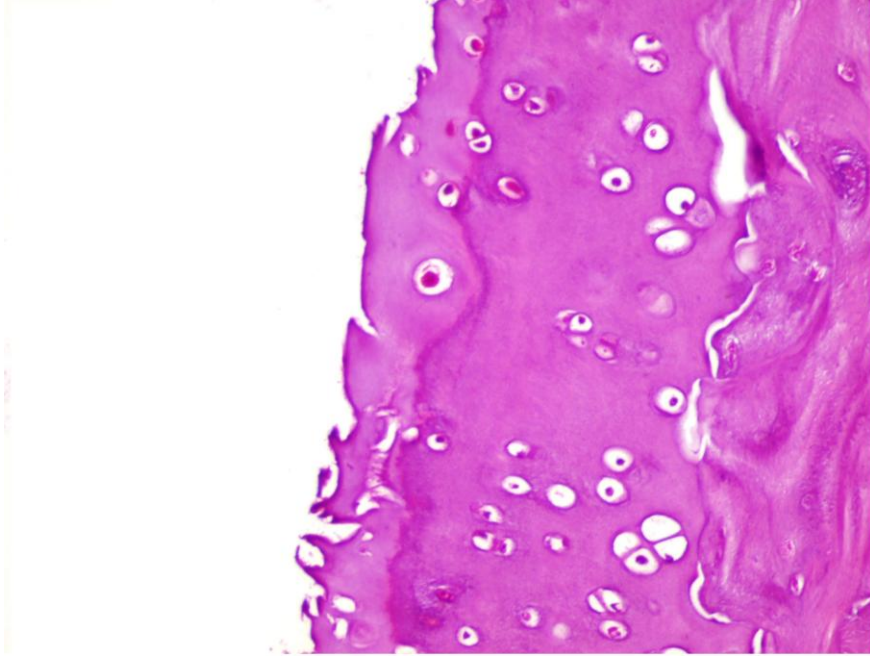
Resim 9. Glukozamin sülfat grubunda normal hyalin kıkırdak (H&E, x100 büyütme).



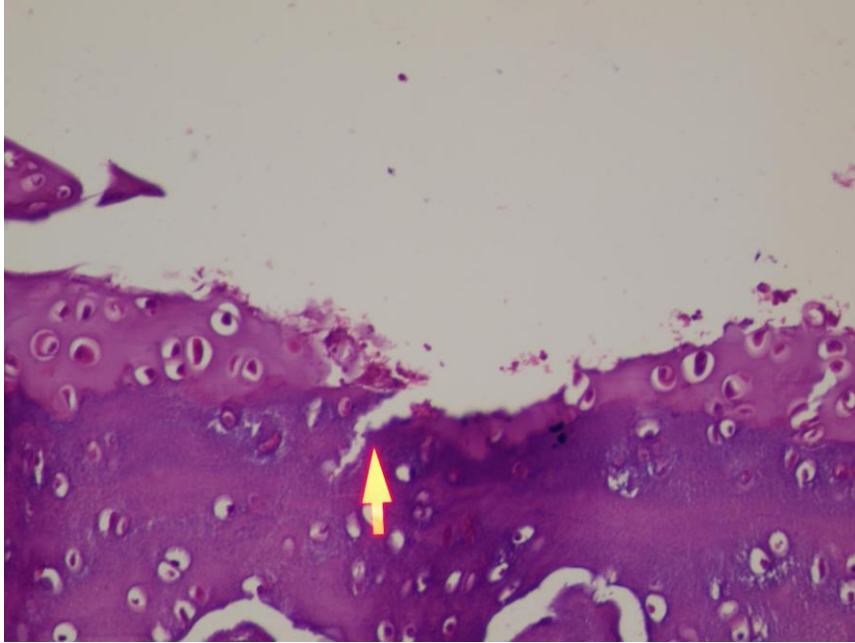
Resim 10. Glukozamin sülfat grubunda tidemark intakt (H&E, x200 büyütme).



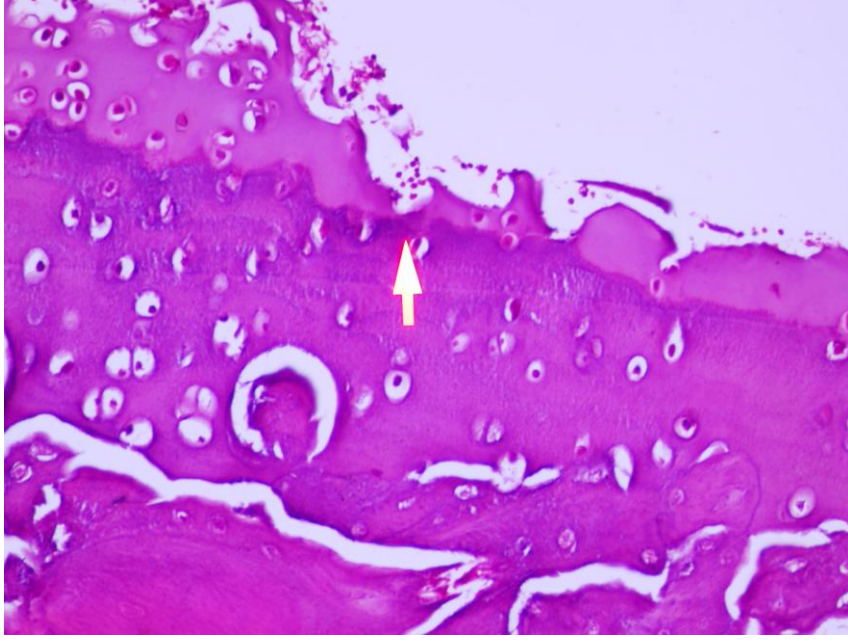
Resim 11. HA grubunda hücre kümeleri (H&E, x400 büyütme).



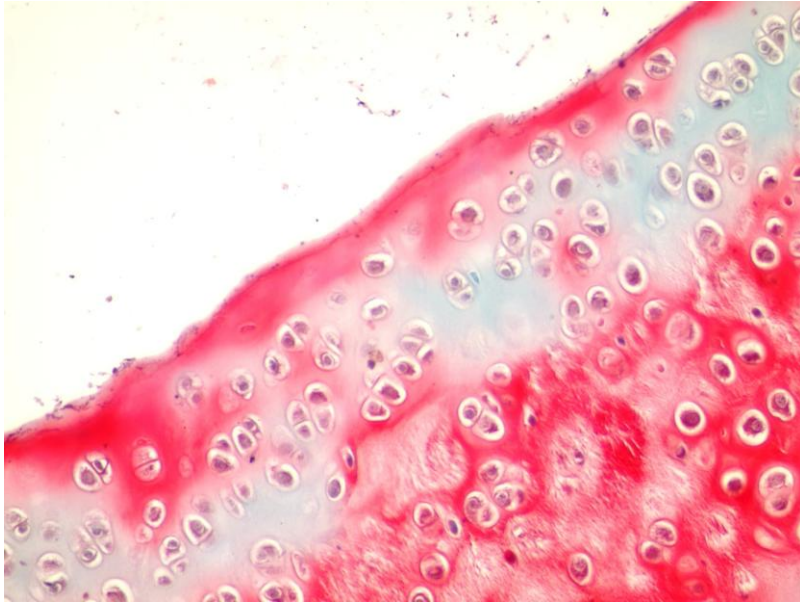
Resim 12. HA grubunda tidemark intakt (H&E, x100 büyütme).



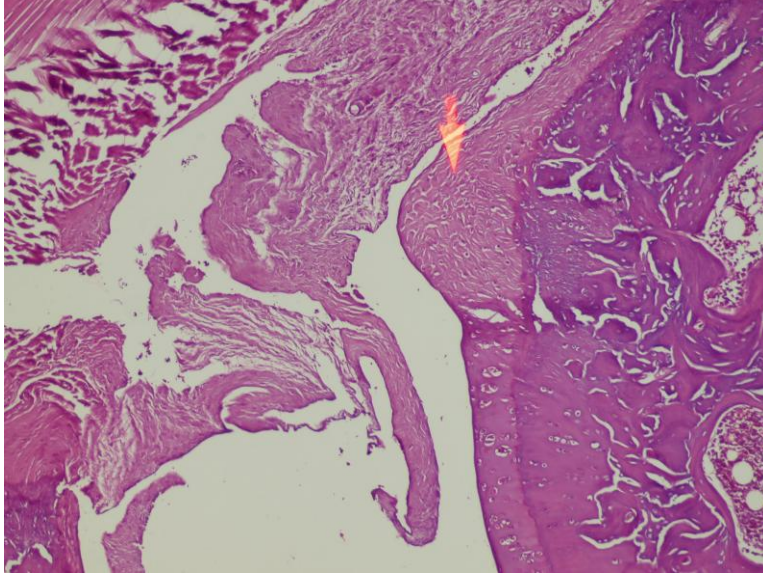
Resim 13. HA grubunda tidemark destrüksiyonu (Safranin-O, x200 büyütme).



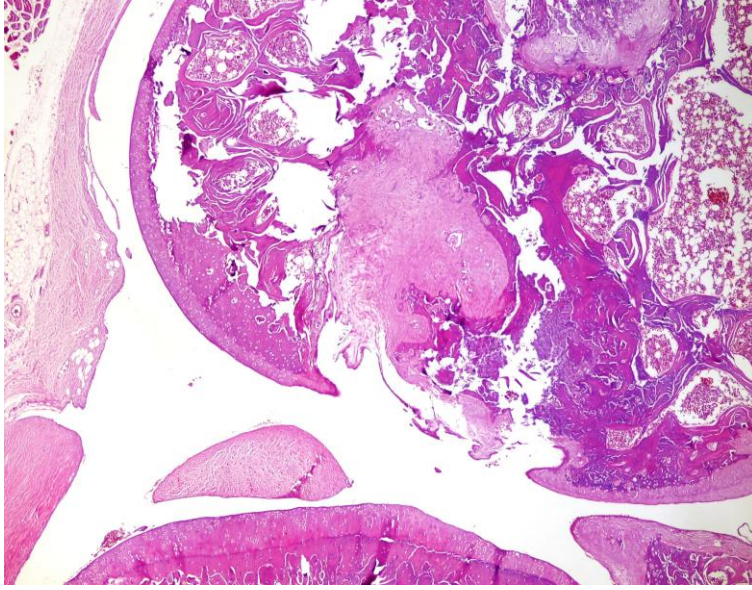
Resim 14. HA grubunda yüzeysel kartilaj tabaka kaybı (H&E, x200 büyütme).



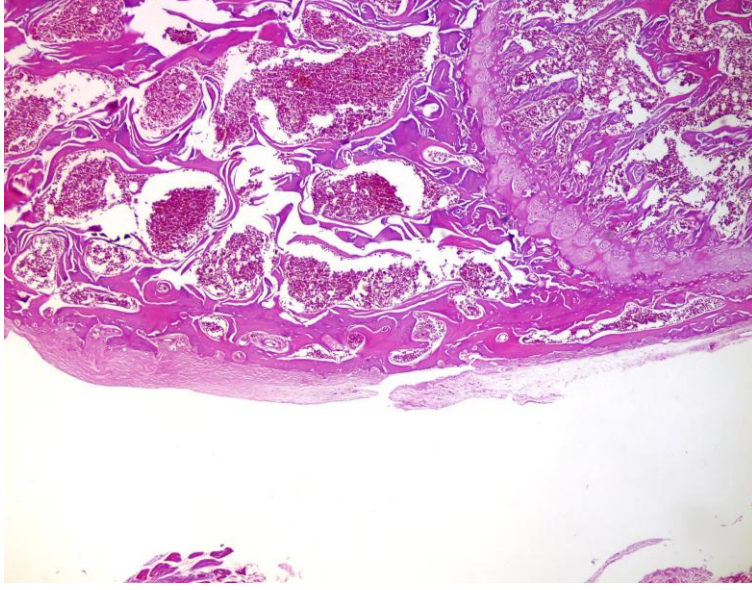
Resim 15. HA grubunda safranin ile boyanmada azalma (Safranin-O, x400 büyütme).



Resim 16. Kontrol grubunda organizasyon kaybı (H&E, x100 büyütme).



Resim 17. Kontrol grubunda tam organizasyon kaybı (H&E, x100 büyütme).



Resim 18. Kontrol grubunda tidemark destrüksiyonu (H&E, x100 büyütme).

Tablo 3’de grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre ortalama sonuçları verilmiştir. Glukozamin sülfat grubunda kıkırdak yapısı $1,71 \pm 1,44$, hücresel anormallik $0,36 \pm 0,50$, matriks boyanması $0,36 \pm 0,63$, tidemark devamlılığı $0,21 \pm 0,43$ olarak bulundu. HA grubunda kıkırdak yapısı $1,83 \pm 2,04$, hücresel anormallik $0,66 \pm 0,98$, matriks boyanması $0,75 \pm 0,97$, tidemark devamlılığı $0,25 \pm 0,45$ olarak bulundu. Kontrol grubunda kıkırdak yapısı $3,5 \pm 1,60$, hücresel anormallik $1,88 \pm 0,64$, matriks boyanması $1,88 \pm 0,64$, tidemark devamlılığı $0,88 \pm 0,35$ olarak bulundu. Glukozamin sülfat grubunun hem total Mankin Skalası hem de kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması, tidemark devamlılığı ortalama değerlerinin hem HA grubuna hem de kontrol grubuna göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre minimum ve maksimum değerleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre ortalama sonuçları

	KIKIRDAK YAPISI	HÜCRESEL ANORMALLİK	MATRİKS BOYANMASI	TİDEMARK DEVAMLILIĞI	TOTAL MANKİN SKALASI
Glukozamin sülfat grubu	1,71±1,44	0,36±0,50	0,36±0,63	0,21±0,43	2,64±2,56
HA grubu	1.83±2,04	0,66±0.98	0,75±0.97	0,25±0,45	3.58±3.94
Kontrol grubu	3,5±1,60	1,88±0,64	1,88±0,64	0,88±0,35	8,12±2,80

Tablo 4. Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre minimum ve maksimum değerleri

	KIKIRDAK YAPISI	HÜCRESEL ANORMALLİK	MATRİKS BOYANMASI	TİDEMARK DEVAMLILIĞI
Glukozamin grubu	0-5	0-1	0-2	0-1
HA grubu	0-6	0-3	0-3	0-1
Kontrol grubu	2-6	1-3	1-3	0-1

İstatistiksel değerlendirmeler

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde, Kruskal-Wallis testine göre gruplar arasında; total Mankin Skalası ortalama değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı olduğu ($p<0.05$), kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması, tidemark devamlılığı ortalama değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$; sırasıyla).

Gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler

Mann-Whitney-U testine göre, total Mankin Skalası açısından; Glukozamin sülfat grubu ile HA grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$), Glukozamin sülfat grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$), HA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$) belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre; Glukozamin sülfat grubu ile HA grubu arasında kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$; sırasıyla) belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre; Glukozamin sülfat grubu ile kontrol grubu arasında kıkırdak yapısı ve tidemark devamlılığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$, $p<0.05$; sırasıyla), hücresel anormallik ve matriks boyanması açısından ise ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla) belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre; HA grubu ile kontrol grubu arasında kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$; sırasıyla) belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada deneysel osteoartrit modelinde glukozamin sülfat ve HA uygulamasının kondroprotektif etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar cerrahi sonrası 8.hafta sonunda değerlendirilmiştir. Glukozamin sülfat ve HA uygulanan grubun sonuçlarının kontrol grubuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ancak glukozamin sülfat'ın HA'e göre rakamsal olarak daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Glukozamin sülfat grubu ile HA grubu arasında kırkırdak yapısı, matriks boyanması, hücresel anormallik ve tidemark devamlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$ sırasıyla) belirlenmiştir.

Glukozamin sülfat grubu ile kontrol grubu arasında kırkırdak yapısı ve tidemark devamlılığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$, $p<0.05$; sırasıyla), hücresel anormallik ve matriks boyanması açısından ise ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla) belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre, total Mankin Skalası açısından; glukozamin sülfat grubu ile HA grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$), glukozamin sülfat grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$), HA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$) belirlenmiştir.

Eklemi etkileyen travmalar kondral hasar oluşturabilir. Oluşan bu kondral hasar ekleminde osteoartrit ile sonuçlanan dejeneratif süreci başlatır (27). Osteoartrit sürecini engellemeye veya yavaşlatmaya ya da oluşmuş osteoartritik eklemi tedavi etmeye yönelik birçok konservatif ve cerrahi yaklaşım günümüzde uygulanmaktadır (89). En ideal prosedür için araştırmalar halen devam etmektedir. Son zamanlarda hastalığı modifiye edici ajanlar üzerinde durulmaktadır. HA üzerinde birçok çalışma yapılmış ve osteoartriti modifiye ettiği birçok çalışmada bildirilmiş bir moleküldür. Literatürde az da olsa karşıt görüşler olmasına rağmen HA rutin olarak eklem

osteoartriti tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda glukozaminsülfat'ın intraartiküler uygulamasının etkinliğini araştıran çalışmaların yapıldığı literatürde görülmektedir (27, 15, 71).

Literatürde Glukozamin sülfat ve HA'in intraartiküler uygulamalarının etkilerinin karşılaştırıldığı çok az çalışma bulunmaktadır (27, 71).

Total Mankin Skalası açısından glukozaminsülfat grubu ile HA grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$), glukozamin sülfat grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$) belirlenmiştir.

Özkan ve arkadaşları (27), yaptıkları bir çalışmada erken dönem osteoartrit tedavisinde N-asetil glukozamin sülfat ve hyalüronik asitin kondroprotektif etkinliğini karşılaştırmak amacıyla 32 adet yeni zellanda tipi tavşanların ön çapraz bağlarını keserek osteoartrit oluşturulmuş, 4 gruba ayrılmış operasyondan 2 hafta sonra 1. guruba N-asetil glukozamin sülfat intraartiküler, 2. guruba intraartiküler hyalüronik asit, 3.guruba intraartiküler hyalüronik asit ve intramüsküler glukozamin ve kontrol gurubu olan 4. guruba izotonik solüsyonu verilmiştir. Sekiz hafta sonra tavşanlar sakrifiye edilmiştir. Makroskopik olarak kontrol grubuna göre diğer gruplar kıkırdak yüzeyini korumuşlar, mikroskobik olarak 1., 2., 3. gruplar kondroprotektif olarak anlamlı bulunmuş fakat bu gruplar arasında kondroprotektif etkinlik açısından anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir.

Shikhman ve arkadaşları (71), tavşan dizlerinde yaptıkları çalışmada glukozamin'in intramüsküler ve intraartiküler etkinliklerini ayrı ayrı ele alarak incelemişlerdir. Tavşanların ön çapraz bağları kesilerek sekiz hafta beklendikten sonra kıkırdak hasarı gösterilmiştir. Deneyin bir bölümünde intramüsküler glukozamin uygulaması kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tavşanlara postop 1.haftadan başlayarak 3 kez yüksek doz glukozamin verilmiş, kontrol grubuna ise intramüsküler salin uygulanmıştır. 7 hafta sonra tavşanların dizleri makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrasında glukozamin

uygulanan grupta sinovyal inflamasyonun daha az olduğu ancak bunun dışında glukozamin grubu lehine başka bir farklılık saptanmadığı belirtilmiştir. Deneyin ikinci bölümünde intraartiküler glukozamin, intraartiküler HA uygulamaları karşılaştırılmış ve her iki grupta kontrol grubu arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. Tavşanların tek taraflı olarak ön çapraz bağları kesildikten sonra 7 haftalık takip sonrasında makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Makroskopik incelemede hyalüronik asit ve kontrol grubuna kıyasla glukozamin grubunun belirgin olarak glukozamin grubu lehine farklı olduğu belirtilmiştir. Histopatolojik incelemede glukozamin grubunda GAG kaybında azalma olduğu ve inflamasyonun belirgin olarak daha az olduğu bildirilmiştir.

Uitterlinden ve arkadaşları (34), yaptıkları çalışmada osteoartritli hastaların dizlerinden total diz artroplastisi sırasında femoral ve tibial kıkırdak yüzeyinden 4 mm çapında biyopsi almışlardır. Alınan biyopsi örneklerine kültür ortamında glukozamin uygulamışlardır. Sonrasında glukozamin uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla anabolik ve katabolik gen ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir.

Sawitzke ve arkadaşları (69), glukozamin ve kondroitin'in kondroprotektif etkinliğini araştıran bir çalışmada diz eklemi osteoartritli hastaları (1) glukozamin grubu, (2) kondroitinsülfat grubu, (3) glukozamin-kondroitinsülfat grubu, (4) selekoksib grubu, (5) plasebo grubu olmak üzere 5 gruba ayırmışlardır. İki yıllık tedavi sonrasında hastaların dizleri Kellgren-Lawrence osteoartrit derecelendirme skoru kullanılarak radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Grade 2 olan hastaların grade 3 olan hastalara göre tedaviye daha etkin cevap verdiğinin radyolojik olarak gösterildiği bildirilmiştir. Glukozamin uygulanan grupta hem grade 2 hem de grade 3 hastalarda diğer gruplara kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Glukozamin grubunda Grade 2 hastalarda gerileme sağlanırken grade 3 hastalarda hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmektedir. Hastaların diz eklem mesafelerinin değerlendirilmesinde ise, Glukozamin grubunda eklem aralığının daha iyi korunduğu, grade 2 hastalarda eklem mesafesinin arttığı gösterilmiştir. Grade 3 hastalarda eklem aralığında daralma olmakla birlikte diğer gruplara kıyasla progresyonun daha yavaş olduğu bildirilmiştir.

Scotto ve arkadaşları (70), glukozamin'in insan kondrosit hücreleri üzerine etkilerini invitro olarak kondrosit hücre kültürlerinde incelemişlerdir. Kondrosit hücre kültürlerinde IL-1 β uygulaması ile glukozamin uygulaması sonrasında IL-1 β nın uygulanması arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. IL-1 β uygulaması sonrasında MMP'ların gen ekspresyonunda belirgin artma olduğu, ancak IL-1 β uygulaması öncesinde glukozamin uygulanan grupta MMP (Matriks metallo proteinaz) gen ekspresyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir.

Rezende ve arkadaşları (38), 20 rat üzerinde yaptıkları çalışmada oral glukozamin ile oral dianserin uygulamasını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar ratları iki gruba ayırıp her bir ratın sağ dizine menisektomi uygulamışlardır. Ratlara oral olarak 1. grupta 240 mg/kg/gün glukozamin, 2. grupta 50 mg/kg/gün dianserin verilmiştir. Üç ay sonra ratlar sakrifiye edilmiştir. Elde edilen piyesler histolojik olarak ve eklem hareket açıklığı açısından değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında histopatolojik açıdan benzer sonuçlar elde edildiği ancak eklem hareket açıklığının dianserin grubunda daha az olduğu yazarlar tarafından bildirilmiştir.

OA'li 200 yatan hastaya glukozaminin semptomatik etkisinin non-steroid antiinflamatuvarlar ile karşılaştırılmış (92), hastalar iki gruba ayrılmış 4 hafta süre ile 1. gruba günlük oral 1500 mg GS diğer gruba 1200 mg ibuprofen verilmiş, yapılan değerlendirmede benzer pozitif sonuçlar (GS %48, İbuprofen %52 iyilik) elde edilmiştir. Yan etki olarak ibuprofen grubunda %35, GS grubunda %6 yan etki saptanmıştır.

In vitro bir çalışmada, GS'nin prostoglandin E2 (pGE2) üretimini düşürdüğü, kondrosit ve sinovyal hücrelerde DNA bağlayıcı nükleer faktör kappa B'ye (NFkB) engel olduğu ortaya konmuştur (35).

Usha ve arkadaşları (73), glukozamin, MSM ve bunların ikili kombinasyonu ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada hastaları 4 grupta incelemişlerdir. Glukozamin, MSM ve kombinasyon gruplarında ağrı ve şişlik semptomlarında gerileme gözlenmiştir. Kombinasyon grubunda diğer gruplara kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Richy ve arkadaşları (74), osteoartritli dizlerde yaptıkları bir çalışmada glukozamin ve kondroitin'in etkinliklerini kıyaslamışlardır. Sonuçlar vizüel analog skala (VAS), WOMAC, mobilite, eklem hareket açıklığı baz alınarak değerlendirilmiştir. Her iki ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren bulgular saptanmıştır. Her iki ajan arasında semptomatik etkinlik açısından farklılık bulunamazken, glukozamin uygulanan grupta eklem mesafesinin daha geniş olduğu gösterilmiştir.

Herrero-Beaumont ve arkadaşları (86), osteoartritli dizlerde yaptıkları randomize çift körlü plasebo bir çalışmada glukozamin sülfat, asetaminofen ve plasebo olmak üzere üç gruba ilaçlar verilerek osteoartritin semptomlarının giderilmesi araştırıldı. Bu çalışmanın bulguları 1500 mg oral günde bir kez dozunda olduğu glukozamin sülfat daha fazla diz OA semptomlarının tedavisinde plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir ($p=0.032$). Asetaminofen de plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir cevap oranına sahip olmasına rağmen, ağrı-fonksiyon endeksleri üzerinde önemli etkileri göstermek için başarısız olmuştur ($p=0.18$).

Glukozamin sülfatın uzun süreli etkilerini ve osteoartritlik eklemler üzerindeki yapısal değişikliklerini görmek amacıyla yapılan bir çalışmada (91), diz OA'li 202 hasta, çift kör, randomize olarak araştırma programına alınmış, 3 yıl boyunca günde 1500 mg GS veya plasebo verilmiştir. Her dizin, takibin 1. ve 3. yıllarında ayakta çekilen ön arka grafilere, tibio-femoral eklem aralığı, kompute edilmiş algoritim sistemi ile dijital olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, her 4 ayda 1 WOMAC indeksi veya Lequesne indeksi ile skorlanmıştır. 3 yıl sonunda, plasebo kullanan hastalarda diz eklem aralığında belirgin bir daralma ortaya çıkarken, GS kullanan hastalarda ise eklem aralığında belirgin bir değişiklik olmamıştır.

Oegema ve arkadaşları (72), diz eklem kıkırdağına proteaz verilmesinden sonra oluşan akut hasar üzerinde oral glukozaminin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre oral glukozamin tedavisi hasara uğrayan dizde kartilajın GAG konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda HA'in kondroprotektif etkinliği literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Total Mankin Skalası açısından HA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$) belirlenmiştir. HA grubu ile kontrol grubu arasında kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$; sırasıyla) belirlenmiştir. Bununla birlikte HA'in etkisinin glukozaminsülfat'a göre daha az olduğu da ortaya konulmuştur.

Hyalüronik asit, glikozaminoglikan grubunda yer alan polisakkarit yapıda bir moleküldür. HA hücre farklılaşması, doku hidrasyonu, hücre hareketleri gibi birçok biyolojik olayda aktif rol oynar. HA eklemlerde önemli görevler üstlenmiştir. Yağlanma, su dengesi, şok absorbe, matriks düzenlenmesi bu görevlerin başlıcalarıdır (45).

HA enjeksiyonu günümüzde sıklıkla osteoartritin semptomlarının azaltılması ve kıkırdak hasrının azaltılmasında intraartiküler olarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Buna karşın bilinen önemli bir komplikasyonu yoktur. En sıklıkla görülen komplikasyonlar enjeksiyon bölgesinde lokal kızarıklık, enfeksiyon ve hassasiyettir. Genellikle bu durum geçicidir ve önemli bir sorun oluşturmaz (10).

Piyasada birçok HA preparatı bulunmaktadır. Bu preparatlardan MonoviscTM ve DurolaneTM tek doz enjeksiyonu yeterli iken, diğer ürünler (OsteonilTM, HyalganTM, OrthoviscTM, SynviscTM, AdantTM) 3 ile 5 kez enjeksiyon yapılmalıdır (46). Enjeksiyonlar diz içine haftada 1 kez uygulanırken, 6 ay sonra tedavi tekrarlanabilir.

HA inflamatuvar medyatörlerin salınımını ve etkilerini azaltarak lökosit proliferasyonunu, kemotaksisi, migrasyonu ve fagositozu önler. Eklem sıvısında yeterli konsantrasyonda HA bulunması İnflamatuvar sürecin oluşmasını engelleyerek kıkırdak dokunun korunmasını sağlar ve osteoartrit sürecini yavaşlatır (76). HA uygulamasının önemli etkilerinden biri de ağrı modifikasyonudur. Viskosüplemantasyon konusuna karşıt görüşler de mevcuttur. Birçok hekim için intraartiküler enjeksiyonlar vazgeçilmez bir tedavi yaklaşımı iken, literatürde

etkinliğinin plasebo ile kıyaslandığında çok anlamlı olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (43). Ancak ilaç piyasasında önemli bir yere sahip olan kıkırdak koruyucu ürünler gün geçtikçe yeni preparatların üretimi ve piyasaya sürülmesi sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Hyalüronik asid diz ekleminde birçok çalışmada kullanılmış ve sonuçları yayınlanmıştır (52, 10, 51, 54).

Hatipoğlu ve ark. (52), 42 hastada yaptıkları çalışmada hastaları 2 gruba ayırıp, her iki gruba 3 hafta boyunca fizik tedavi uygulamışlardır. Grupların birine 1 hafta arayla 3 doz intraartiküler HA enjeksiyonu yapılmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında kas güçlerinde HA uygulanan grupta daha anlamlı iken ağrı açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Gonartrozlu hastaların takibinde fizik tedavi ve HA uygulamasının etkili bir tedavi kombinasyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Diz ağrısı olan 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmıştır (10). 1. gruba haftada 1 kez olmak üzere 3 kez 2 ml %1 intraartiküler HA enjeksiyonu yapılmıştır. Diğer gruba ise haftada 5 seans olmak üzere toplam 15 seans kısa dalga diatermi uygulanmıştır. Bunun haricinde her iki hastaya egzersiz ve sıcak uygulama yapılmıştır. Hastalar başlangıç, 1., 2., 3., 7. hafta ve 3. ayda olmak üzere toplam 6 kez VAS, WOMAC OA indeksi, Lequesne indeksi, eklem hareket açıklığı (EHA) ölçümü ve analjezik kullanım ihtiyacı açısından değerlendirilmiştir. 3. aydaki yapılan değerlendirmelerde VAS ve WOMAC Osteoartrit İndeksi (toplam ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ortalama puanlarının HA grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Benzer bir çalışmada Deniz (2), 47 hastayı takip etmiştir. Hastalar 3 gruba bölünerek. 1. gruptaki 15 hastaya klasik fizik tedavi uygulanmıştır. 2. gruptaki 16 hastaya haftada 1 kez olmak üzere toplam 3 kez intraartiküler HA enjeksiyonu yapılmıştır. 3. gruptaki 16 hasta ise 8 hafta süreyle doktor gözetiminde denge-koordinasyon egzersizleri programına alınmıştır. 2. ay sonunda hastaların

değerlendirmeleri istirahat ve günlük aktivitelerde VAS, WOMAC ve Lequesne gibi diz OA indeksleri, SF-36 yaşam kalitesi, fonksiyonel testleri gerçekleştirme zamanı, kuadriseps ve hamstring grubu kasların gücü ve proprioseptif keskinlik parametrelerine göre değerlendirilmiştir. Her 3 grubun sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Keser ve ark. (54), ortalama yaşları 59 olan 40 kadın hastanın diz osteoartritini HA'nın intraartiküler enjeksiyonu ile tedavi etmiştir. Hastaların evrelemelerini Amerikan Romatoloji Koleji tarafından önerilen kriterlere göre yapmıştır. Evre I-II olan hastalarda yürüme, istirahat ağrısı ve Lequesne indeksi değerlerinde, 3.ve 6. ayda belirgin düşme tespit edilmiştir. Hastaların %72'si tedaviden memnun olduğu bildirilmiştir. Evre III hastalarda 3. ayda yürüme ve istirahat ağrısında belirgin düşme saptanmıştır. Lequesne indeksi değerlerinde anlamlı düşme görülmemiştir. 6. ayda ise sadece istirahat ağrısında anlamlı düşme görülmüştür. Hastaların % 60'ı tedaviden memnunmuş. Bu bilgiler doğrultusunda yazarlar Evre I-II hastalara HA enjeksiyonu önerirken Evre 3 olan hastalara cerrahi tedaviyi daha uygun görmüşlerdir. Ancak cerrahi kabul etmeyen hastalarda HA uygulamasının hastaya rahatlatma sağlayacağı için uygulanabileceği yazıda belirtilmiştir.

Tavşan dizlerinde yapılan bir çalışmada 21 adet erkek tavşan kullanılmıştır (51). Tavşanların her iki dizine yönelik cerrahi yapılmıştır. Ön çapraz bağları kesilmiştir. 1 ay sonra osteoartrit gelişimi açısından 3 tavşan kurban edilerek patolojik inceleme yapılmıştır. Osteoartrit gelişimi gözlenmiştir. Geriye kalan 18 tavşana 2. ve 3. ayda 2 mg/kg dozunda birer kez olmak üzere sağ dizlerine enjeksiyon yapılmıştır. 2. ve 3. ayda tavşanlar klinik, patolojik ve radyolojik açıdan değerlendirilmiştir. Tavşanların enjeksiyon yapılan sağ dizlerini daha rahat kullandıkları, sol dizlerinde ise topallama olduğu gözlenmiştir. Histopatolojik incelemede sol dizlerde kırık dokuda inceleme ve kırık matrisinde fragmentasyon olduğu ve bu değişikliklerin 2. ve 3. ayda arttığı izlenmiştir. Radyolojik takiplerde sol dizlerde osteofit gelişimi ve kırık kalınlığında azalma izlenirken sağ dizlerde aynı bulgular görülmemiştir. Sonuçlar, HA uygulaması lehine anlamlı değerlendirilmiştir. Bu çalışma HA kullanımının

pozitif sonuçlarını klinik, histopatolojik ve radyolojik açıdan gösteren önemli bir çalışmadır.

Hyalüronik asit daha önce atlarda tenosinovit ve sinovit üzerine etkinliğinin araştırılması amacıyla da kullanılmıştır (50). Bir çalışmada hyalüronik asidin inflamasyonun iyileştirilmesi üzerine etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada 16 at kullanılmıştır. 7 atta ön, 9 atta arka topukta fleksör tenosinovit mevcutmuş ve vakaların 7 'si akut, 9'u kronik olarak bildirilmiştir. Atların sinovitli bölgelerinden aspirasyon yapılmıştır. Daha sonra 12 mg sodyum hyaluronat enjeksiyonu yapılmıştır. 1 hafta sonra atlar değerlendirilmiştir. Atların %69'unda klinik düzelme sağlanmıştır. 5 atta ise istenilen düzeyde klinik düzelme sağlanamamıştır. Mevcut sonuçlar değerlendirilerek hyalüronik asidin tendon hareketlerini engelleyecek patolojiler ortadan kaldırıldıktan sonra kullanılması hem inflamasyonu azaltmak için, hem de yapışkanlıkları önlemek için faydalı olacağı bildirilmiştir.

Çoğalgil ve ark. (45), 40 adet rat üzerinde yaptıkları bir araştırmada ratların sağ arka dizlerinde 0.2 ml %1'lik formalin ile deneysel osteoartrit oluşturmuşlardır. 1 hafta sonra 10 fare sakrifiye edilerek histopatolojik olarak dizlerinde osteoartrit olduğu gösterilmiştir. Geride kalan 30 rat 3 gruba bölünmüştür. 7-14-21. günlerde 1. gruba 0.05 ml HA, 2. gruba 0.05 ml metil prednizolon asetat (MPA), 3. gruba serum fizyolojik uygulanmıştır. Tedavilerin bitiminden 15 gün sonra ratlar sakrifiye edilmiştir. Dizleri histopatolojik olarak incelenmiştir. MPA ile serum fizyolojik arasında anlamlı fark görülmezken HA grubunun sonuçlarının anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Yazarlar HA uygulamasının faydalı olduğunu vurgulamışlardır.

Tavşan dizlerinde HA uygulamasının kondroprotektif etkinliğinin incelendiği bir çalışmada 20 tavşan kullanılmıştır (90). Tavşanların sağ dizlerinin ön çapraz bağı kesilerek osteoartrit oluşturulmuştur. Sol dizleri intakt bırakılmıştır. Tavşanlar 10'arlı iki gruba ayrılmıştır. Cerrahiden 4 hafta sonra bir gruba birer hafta ara ile 3 kez HA enjeksiyonu uygulanırken, diğer gruba da aynı protokolle serum fizyolojik

uygulanmıştır. Son enjeksiyondan 4 hafta sonra yüksek doz anestezi kullanılarak tavşanlar sakrifiye edilmiştir. Hayvanların eklem kıkırdakları makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda eklem kıkırdağında fissürleşme ve erozyon gelişmiş ayrıca fibröz doku elemanlarında artış olduğu gözlenmiştir. HA uygulanmış grupta hücresel yapının ve matriks düzeninin korunduğu, dejenerasyonun kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde az olduğu histopatolojik incelemelerde ortaya konulmuştur. Sonuç olarak bu çalışma, HA uygulamasının etkinliğini göstermiş ve erken dönemde osteoartrit oluşumunu yavaşlattığını ortaya koymuştur.

HA'nin etkinliğini araştırmak için bir çalışmada artroskopi yapılan 57 hastanın 57 dizi değerlendirilmiştir (76). Hastaların medial femoral kondillerinde kondral dejenerasyon ve hasar saptanmıştır. Artroskopi sırasında menisküs yırtıkları ve patolojik plikalar temizlenmiştir. Dejeneratif kıkırdak yüzeylere artroskopik debridman yapılmıştır. Operasyondan sonra 1 hafta arayla olmak üzere toplam 3 kez diz içi HA enjeksiyonu yapılmıştır. Ameliyat sonrası değerlendirme Lysholm skorlamasına göre yapılmıştır. Hastaların altıncı ve 22. aylarda sonuçları değerlendirilmiştir. Altıncı ayda hastaların kliniklerinde önemli ölçüde düzelme saptanırken 22. ayda Lysholm skorlarında düşme görülmüştür. Bu sonuçlar ele alınarak intraartiküler HA enjeksiyonunun erken dönemde iyi sonuçlar verdiği ancak geç dönemde etkinliğinin düştüğü öne sürülmüştür.

Uluçay (6), 40–60 yaş arası Ahlback sınıflamasına göre 1-3 evredeki gonartrozlu 78 bayan hasta üzerinde HA uygulamasının etkinliğini araştırmıştır. Hastaların tamamına artroskopik cerrahi yapılmıştır. Bütün hastaların medial femoral kondillerinde dejenerasyon gözlenmiştir. Gerekli vakalarda menisektomi ve plika insizyonu yapılmıştır. Cerrahi sonrasında 3. haftada hastalar kontrole çağırılmıştır. 1 hafta arayla 3 kez intraartiküler HA enjeksiyonu yapılmıştır. 38 Hastaya Na Hyaluronate, 21 hastaya streptokokal HA, 18 hastaya hylan G-F 20 uygulanmıştır. Enjeksiyonlardan 3 hafta sonra hastalar WOMAC ve VAS skorları ile değerlendirilmiştir. Hastaların dizlerinde hyalüronik asit uygulaması sonrasında

anlamalı iyileşme olduğu ortaya konulmuştur. Ancak bu çalışmada kontrol grubu olmaması çalışmanın eksik yönü olarak bildirilmiştir.

Tavşan dizlerinde HA uygulamasının sonuçlarının incelendiği bir çalışmada 10 tavşan kullanılmıştır (25). Tavşanların her iki dizlerinde ön çapraz bağ kesilerek osteoartrit oluşturulmuştur. Sol dizlerine serum fizyolojik uygulanırken sağ dizlerine 3 kez HA enjeksiyonu uygulanmıştır. 12 hafta sonra yüksek doz anestezi kullanılarak tavşanlar sakrifiye edilmiştir. Hayvanları sağ dizlerinde hücresel yapının ve matriks düzeninin korunduğu, dejenerasyonun sol dizlere göre anlamlı ölçüde az olduğu histopatolojik incelemelerde ortaya konulmuştur. Sonuç olarak bu çalışma, HA uygulamasının etkinliğini göstermiş ve erken dönemde osteoartrit oluşumunu yavaşlattığını ortaya koymuştur.

Sıçan dizlerinde osteokondral lezyonların oluşturulduğu bir çalışmada HA ve PGE2 uygulamaları kıyaslanmıştır (77). Buna göre sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır. Gruplar; (1) kemik iliği ve fibrin pıhtı karışımı, (2) sadece hyalüronik asit, (3) fibrin pıhtı, kemik iliği ve PGE2, (4) fibrin pıhtı, kemik iliği ve hyalüronik asit (5) fibrin pıhtı, kemik iliği karışımı ile hyalüronik asit PGE2 karışımı, (6) tedavi verilmeyen kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Fibrin pıhtı, kemik iliği ve hyalüronik asit grubu ile fibrin pıhtı, kemik iliği karışımı ile hyalüronik asit ve PGE2 uygulanan gruplarda Safranin-O ile boyanan kesitlerde belirgin hyalin kırık görünümleri elde edilmiştir. Yazarlar HA ve PGE2 karışımının osteokondral yaralanmalar için etkili bir tedavi yöntemi olduğunu, başka çalışmalarla da desteklenmek kaydıyla gelecekte yeni stratejilerin oluşmasında etkili olacağını bildirmişlerdir.

Literatürdeki çalışmalarda, az sayıda karşıt sonuçlar gösteren bildiriler olmasına rağmen genel olarak HA ve glukozamin sülfat moleküllerinin kullanıldığı gruplarda kontrol gruplarına göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada her iki molekülün deneysel osteoartrit modelinde kondroprotektif etkinliğinin kontrol grubuna kıyasla olumlu olarak farklı olduğu gösterilmiştir. (27, 71).

HA eklemdaki etkinliği bilinen ve standart tedavi seçenekleri arasında yerini almış bir moleküldür. Günümüzde HA içerikli preparatlar klinik olarak osteoartrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu alışmada HA uygulamasının osteoartrit oluşturulmuş rat dizlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Glukozamin sülfat'ın farklı tıbbi çalışmalarda kullanılmış ve bu çalışmaların çoğunda etkili olduğu yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Oral glukozaminsülfat uygulaması ile ilgili literatürde pek çok çalışma yer almasına rağmen intraartiküler uygulaması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (27, 71). Çalışmamızda glukozaminsülfat'ın ratlarda deneysel osteoartrit modelinde histopatolojik olarak kontrol ve HA gruplarına göre kondroprotektif açıdan olumlu etkilere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Benzer çalışmalarla desteklenmek kaydıyla glukozaminsülfat'ın intraartiküler uygulamasının osteoartritli hastalarda klinik kullanıma geçebileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak deneysel olarak oluşturulmuş osteoartritli ratlarda Glukozamin sülfat ve HA uygulamasının kontrol grubuna kıyasla kondroprotektif etkinliğinin histopatolojik etkilerinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ortaya konmuştur. Glukozamin sülfat uygulamasının HA uygulamasına kıyasla kondroprotektif etkinliğinin histopatolojik etkileri rakamsal olarak farklı olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ortaya konmuştur.

Eklemi ilgilendiren travmalar bütün eklem içi ve eklem dışı yapıları etkilemektedir. Eklem içi yapıların, özellikle kıkırdak dokunun hasar görmesi eklemden patolojik bir süreç başlatır ve ağırlı disfonksiyonel bir eklem oluşmasına sebep olur. Kıkırdak hastalıkları tüm dünya da iş kaybına sebep olan ve hasta konforunu olumsuz etkileyen önemli bir sosyoekonomik problemdir.

Osteoartritli hastalarda günümüzde artroskopik debridman, artroplasti gibi cerrahi yaklaşım ve HA, glikozaminoglikan, kondroitin gibi kondroprotektif ajanlar kullanılmaktadır. Bütün uygulamaların ortak amacı, kıkırdak dokuyu travma sonrasında dejeneratif artrite götüren patolojik süreci engellemek, eklemi artrozdan kurtarmak ve hasar gören kondral alanlarda hyalin kıkırdağa benzer ve hyalin kıkırdağın fonksiyonlarını yerine getirebilme kabiliyetine sahip rejenerasyon dokusunu oluşturmaktır. Bu arayış travmaya maruz kalmış kıkırdak doku onarımında olumlu etkinliği olan ya da olabileceği düşünülen moleküllerle ilgili araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada ratlar üzerinde deneysel olarak osteoartrit oluşturularak intraartiküler glukozamin sülfat ve HA'nın kondroprotektif etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kıkırdak iyileşmesinin olumlu etkilendiği belirlenmiştir. Glukozamin sülfat'ın intraartiküler kullanımının diz eklem yaralanmalarında ve osteoartritte uygulanan etkili bir tedavi metodu haline gelebileceği kanaatindeyiz.

7. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Osteoartrit (OA) ağrı ve fonksiyonel kayıplara yol açan, dünya üzerinde en sık rastlanan kronik eklem hastalığıdır. OA tedavisinin amaçları ağrıyı ve disabilitayı azaltarak yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavide kullanılan başlıca yöntemler arasında basit analjezikler ve non-steroid anti-İnflamatuar ilaçlardan oluşan medikal tedaviler, egzersizler, fizik tedavi yöntemleri, steroid ve hyalüronik asit gibi intraartiküler ajanlar, yardımcı cihazlar, iş-uğraşı terapisi, hasta eğitimi, glukozamin-kondroitin sülfat preparatları ve topikal kapsaisin gibi destekleyici yöntemler ve cerrahi tedavi yöntemleri sayılabilir. Kıkırdak yaralanmalarında uzun süredir kullanılan hyalüronik asidin, invitro çalışmalarda lökosit fonksiyonlarını azalttığı ve inflammatuar hücrelerin proliferasyon, migrasyon, kemotaksis ve fagositoz işlevlerini etkilediği gösterilmiştir. Hyalüronik asit insanlarda osteoartritli eklemlerde özellikle ağrıyı gidermek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılmaktadır. Hyalüronik asidin ratlarda, epifizyel büyüme plağı ve eklem kıkırdağında proteoglikan kaybını azalttığı, yapısal kıkırdak hasarını önlediği, artritlik eklemden akut enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Glukozamin bir aminomonosakkarittir, glikozaminoglikanların disakkarit ünitesinin prekürsörüdür. Kartilaj matriksin proteoglikan komponentinin yapısını oluşturur. N-asetil glukozamin artiküler kondrositlerdeki nitrik oksit, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve IL-2'yi inhibe eder.

Amaç: Bu çalışmada deneysel olarak osteoartrit oluşturulan ratlarda glukozaminsülfat ve hyalüronik asidin uygulamalarının kondroprotektif etkinliğinin sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada her grupta 15 olmak üzere toplam 45 rat kullanılmıştır. Ratların dizlerine patella üst polünden başlayıp tüberositas tibiaya kadar longitudinal insizyon yapıldı, daha sonra medial parapatellar ile artrotomi yapılmış, patella laterale devrilerek, ön çapraz bağ makroskopik olarak görülmüş ve eksize edildilmiştir. Eksizyon sonrası ön çekmece testi yapılarak işlem

doğrulanmıştır. Cerrahi işlemden 2 hafta sonra her gruba 1 hafta ara ile 3 kez intra artiküler enjeksiyon uygulanmıştır. 1. grupta (glukosamin sülfat grubu) 12mg/0.06cc glukosamin sülfat insülin enjektörü ile intraartiküler uygulanmıştır. 2. grupta (HA grubu) ratların dizine 50µg/0.05cc insülin enjektörü ile intraartiküler HA uygulandı. 3. grupta (kontrol grubu) intraartiküler 50µl/0.05cc %0.9 luk NaCL(Sodyum klorid) uygulandı. Cerrahi sonrası 8. hafta ratlar sakrifiye edilmiştir ve elde edilen preparatlar histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sonuç olarak osteoartritli ratlarda Glukozamin sülfat ve HA uygulamasının kontrol grubuna kıyasla rejenerasyon dokusundaki histopatolojik etkilerinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç: Glukozamin sülfat intraartiküler uygulaması osteoartritli dizlerde kullanılabilecek alternatif bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Glukozamin sülfat, hyalüronik asit, rat, osteoartrit, diz, ön çapraz bağ.

8. SUMMARY

Background and aim: Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disease in the world leading to pain and functional loss. The aim of the treatment of OA is to increase the quality of life with reduction of the pain and disability. Commonly used treatments are; medical treatments like simple analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, exercise, physical therapy procedures, intra-articular agents like steroids and hyaluronic acid, auxiliary equipment, work-occupation therapy, patient education, supporting methods like glucosamine-chondroitin sulfate preparations and topical capsaicin and also surgical methods for treatment of the osteoarthritis. Hyaluronic acid is used for a long time on cartilage injuries. In-vitro studies have been shown that hyaluronic acid reduces leucocyte functions and affects the functions of the cell proliferation, migration, chemotaxis and phagocytosis. Hyaluronic acid is used to resolve the pain and slow down the disease progression on humans osteoarthritis joints. Hyaluronic acid reduces the proteoglycan loss of growth plate and articular cartilage on the rats. It also prevents structural damage of cartilage and reduces acute inflammation in arthritic joints on the rats. Glucosamine is an amino monosaccharide nutrient and precursor of the disaccharide unit of glycosaminoglycan which is the building block of the proteoglycan component of the cartilage matrix. It has been demonstrated that N-acetylglucosamine inhibits nitric oxide, cyclooxygenase-2 (COX-2), and IL-2 production in cultured human articular chondrocytes.

Objectives: The aim of this study is to compare the chondroprotective efficacies of intraarticular glucosamine-sulfate and hyaluronic acid administrations in an experimental osteoarthritis model in rats.

Material and methods: 15 rats for each groups (total 45) were used in this study. The knee joint was approached by means of an arthrotomy with a medial parapatellar incision under sterile conditions. The patella was dislocated laterally to expose the anterior cruciate ligament (acl) and the acl was resected. The resection

was controlled with an anterior drawer test. Two weeks later after the surgery, three injections were administered intraarticularly per week. In group 1 (glucosamine-sulphate group) 12mg/0.06 cc glucosamine-sulfate was injected with insulin injector to the intraarticular cavity. In group 2 (hyaluronic acid group) 50 ug/0.05 cc hyaluronic acid was injected with an insulin injector to the intraarticular cavity. In group 3 (control group) 50 ul/0.05 cc %0.9 NaCl was injected to the intraarticular cavity. The rats were sacrificed eight weeks later and the preparation were evaluated, histologic ally.

Findings: In the osteoarthritic rat knee joints, the histopathological effects of tissue regeneration of glucosamine sulfate and HA application compared to the control group were shown to be statistically significant.

Conclusion: Glucosamine sulphate administration can be accepted as an alternative treatment protocol in the treatment of osteoarthritis in the knee joint.

Key Words: Glucosamine sulphate, hyaluronic acid, rats, osteoarthritis, anterior cruciate ligament.

9.KAYNAKLAR

1. Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, Müller HC, Frimodt-Müller H, Bliddal H. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. Arch Phys Med Rehabil. 1998;79:1421-1427.
2. Deniz E. Diz osteoartritinde denge-koordinasyon egzersizlerinin, intraartiküler hyalüronik asit uygulamasının ve fizik tedavinin ağrı, fonksiyonel kapasite, proprioseptif bozukluk ve yaşam kalitesi üzerine kısa dönemdeki etkinliklerinin karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Şefliği, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uzmanlık tezi, İstanbul 2005.
3. Ege R. Diz Anatomisi. Ege R (Ed). Diz Sorunları. Ankara, 1998;27-54.
4. Yılmaz C. Osteoartrit nedeniyle primer total diz artroplastisi uygulanan olguların değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Ortopedi ve Travmatoloji Şefliği, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
5. Onur G. Primer total diz protezlerinde erken dönem sonuçlarımız ve eklem çizgisinin patellanın işlevsel skoruna etkisi. Haydar Paşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Ortopedi ve Travmatoloji Şefliği, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007.
6. Uluçay Ç. Diz osteoartritinde artroskopik debridman ve viskosüplemantasyonun yeri. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Şefliği, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005.
7. Özgür A. Diz osteoartrit sebebi ile cerrahi artroskopi yapılan hastalarda postoperatif ilaç uygulamalarının karşılaştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, Isparta 2005.
8. Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and chondroitin sulfate. Rheum Dis Clin North Am. 2011;37(1):103-118.

9. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, Aydoğan T. Dejeneratif Eklem Hastalıkları. Totbid Dergisi. 2007;6:1-2.
10. Önal B. Diz osteoartrit tedavisinde intraartiküler hyalüronik asit ve fizik tedavi etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Haydar Paşa Numune Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Şefliği, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
11. Üstüner Y. Total diz artroplastisi erken dönem sonuçları. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.
12. Esen E. Diz osteoartritli olgularda emg biofeedback uygulamasının etkinliğinin klinik ve sintigrafik olarak değerlendirilmesi. Trakya Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık tezi, Edirne 2006.
13. Burns DK, Kumar V. Kas-iskelet sistemi. Kumar Cotran Robbins Basic Pathology. 2000;21:667-696
14. Benlidayı C.İ. Diz osteoartritin kalça ve pelvik anatomideki varyasyonlarla ilişkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık tezi, Adana 2009.
15. Grevenstein J, Michiels I, Arens-Corell M, Stofft E. Cartilage changes in rats induced by papain and the influence of treatment with N-acetylglucosamine. Acta Orthop Belg. 1991;57(2):157-161.
16. Carmona JU, Prades M. Pathophysiology of Osteoarthritis. CE article. 2009;29-38.
17. Tunay S, Bülgülü H, Yıldız C. Deneysel osteoartritisin sağaltımında intraartiküler hyalüronik asit kullanımı: Tavşan diz eklemine radyolojik ve histopatolojik çalışma. Turk J Vet Anim Sci. Tübitak. 2002;939-947.
18. Sarıdoğan ME. Osteoartrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Romatolojik hastalıklar sempozyum dizisi. 2003;34:11-18.
19. Chou MC, Tsai PH, Huang GS, Lee HS, Lee CH, Lin MH, Lin CY, Chung HW. Correlation between the MR T2 value at 4.7 T and relative water content in articular cartilage in experimental osteoarthritis induced by ACL transection. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(4):441-447.

20. Dıraçoğlu D. Diz bölgesinde lokal enjeksiyon tedavileri. *Clinic Medicine*. 2009;3:26-33.
21. Noack W, Fischer M, Förster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2(1):51-59.
22. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-256.
23. Herrero-Beaumont G, Rovati LC, Castañeda S, Alvarez-Soria MA, Largo R. The reverse glucosamine sulfate pathway: application in knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(2):215-225.
24. Dıraçoğlu D. Osteoartritte intraartiküler hyalüronik asit tedavisi. *Türk fiz tıp rehabilitasyon dergisi*. 2007;53:154-159.
25. Şen C, Güneş T, Saygı B, Erdem M. Eklem içine uygulanan hyalüronik asidin erken evreli osteoartritte kıkırdak koruyucu etkisi: Tavşanda deneysel çalışma. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2004;38(5):348-352.
26. Çoğalgıl Ş, Karsan O, Cerrahoğlu L, Uğur M, Süleyman H. Ratlarda oluşturulan deneysel artrit modelinde intraartiküler hyalüronik asit ve metilprednisolon asetatın kıkırdak üzerine etkileri. *Romatizma* 2002;Cilt:17,Sayı:2.
27. Özkan ÜF, Özkan K, Ramadan S, Güven Z. Chondroprotective effect of N-acetylglucosamine and hyaluronate in early stages of osteoarthritis an experimental study in rabbits. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2009;67(4):352-357.
28. 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*. 1971;53:523-537.
29. Andrew A. Brief, Stephen G. Maurer, Paul E. Di Cesare. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2001;9:71-78.

30. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology*. 2006;45:129–138.
31. Gouze JN, Gouze E, Popp MP, Bush ML, Dacanay EA, Kay JD, Levings PP, Patel KR, Saran JP, Watson RS, Ghivizzani SC. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 β . *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8:R173.
32. Kazak ıo lu M. Osteoartrit ve glukozamin, *Turk J Rheumatol*. 2009;24:94-7.
33. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego J, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egidio J. Glucosamine inhibits IL-1 betainduced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:290-8.
34. Uitterlinden EJ, Jashr H, Koevoet JL, Jenniskens YM, Bierma-Zeinstra SM, Degroot J. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:250-257.
35. Beaumont GH, Rovari LC. Use of cyrstalline glucosamine sulfate in osteoarthritis. *Future rheumatol*. 2006;397-414.
36. Alptekin  D. Glukozamin ve kondroitin sulfatın osteoartrit tedavisindeki etkinliği. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009;29(6):1687-1694.
37. Kalac A, Uz E, Aslan B, S   t S,  zkan C, Yanat N.A. Diz osteoartritli hastalarda eklem sıvısında nitrik oksit değerleri ve süperoksit dismutaz enzim aktivitelemi. *Joint Diseases and Related Surgery*. 2007;18(1):13-17.
38. Rezende MU, Gurgel HM, Vila a Junior PR, Kuroba RK, Lopes ASS, Phillipi RZ, Hernandez AJ. Diacerein versus glucosamine in a rat model of osteoarthritis. *Clinics*. 2006;61(5):461-466.
39. Yeşilyurt H. Primer diz osteoartritinde ketoprofen fonoforezi ve ultrason tedavilerinin klinik etkinliğinin karşılaştırılması. *Trakya Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık tezi*, Edirne 2008.
40. Parıldar Z. Tip II Diabetes Mellitusta Enalapril tedavisiyle üriner glikozaminoglikan-heparan sülfat ve mikroalbumin ride gözlenen değişiklikler. *Uzmanlık Tezi*, İzmir 1997.

41. Vanderstraeten GG, Muynck MD, Boscche L.V, Decorte T. Intra-articular corticosteroid and hyaluronic acid injections in the management of osteoarthritis. Turk J Phys Med Rehab. 2005;51(3):79-82.
42. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in treatment of osteoarthritis. J Rheum. 1993;20(39):7-9.
43. Scott JE. Hyaluronan, Multim in Parvo, Eur. J. Rheum. İnflamm. 1995;15:3-8.
44. Weiss C, Band P. Basic principles underlying the development of viscosupplementation for treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol. 1999;56:2-11.
45. Çağalgil Ş, Karsan O, Cerrahoğlu L, Uğur M, Süleyman H, Gündoğdu C, Erdoğan F. Ratlarda oluşturulan deneysel artrit modelinde intraartiküler hyalüronik asit ve metil prednisolon asetatın kıkırdak üzerine etkileri. Romatizma. 2002;17(2):112-117.
46. Duman. SY. İntraartiküler hyalüronik asitin ratlarda menisküs iyileşmesi üzerine histopatolojik etkileri. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, Düzce 2008.
47. Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. Surg Technol Int. 2004;12:278-289.
48. Campbell J, Ruddock B. Hyaluronic acid products for osteoarthritis of the knee. Cpj / Rpc. 2007;140(3):194-196.
49. Heinegard D, Oldberg A. Structure biology and cartilage and bone matrix noncollageneous macromolecules. Faseb J. 1989;3:2042-2051.
50. Özaydın İ, Özba B, Okumuş Z, Maraşlı Ş, Cihan M, Utlu N. Atlarda tendinitis ve tenosinovitislerin sağaltımında hyalüronik asid kullanımı. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 1996;2(2): 211-217.
51. Tunay S, Bülgülü H, Yıldız C, Yanmış İ, Solakoğlu C, Ethem GR. Deneysel osteoarthritis'in sağaltımında intraartiküler hyalüronik asit kullanımı: tavşan diz eklemine radyolojik ve histopatolojik çalışma. Turk j vet Anim Sci. 2002;26:939-947.
52. Hatipoglu EF, Karatay S. Diz osteoartriti tedavisinde hyalüronik asitin ağrı ve kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücüne etkisi. Eajm. 2007;39:28-32.

- 53.** Aslan M, Şimşek G, Dayı E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater.* 2006;20:209-220.
- 54.** Keser S, Bayar A, Tuncay İ, Ege A, Demirel N. Osteoartritli dizlerde intraartiküler hyalüronik asit enjeksiyon sonuçları. *Romatizma.* 2004;19(3):173-177.
- 55.** Chen-ti W, Jinn L, Chee-jen C, Yu-tsan L, Sheng-mou H. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:538-545.
- 56.** Maheu E. Hyaluronan in knee osteoarthritis: a review of the clinical trials with hyalgan. *Eur J Rheum İnflamm.* 1995;15:17-24.
- 57.** Hurley MV, Scott DL, Rees J, Nweham DJ: Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:641-648.
- 58.** Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000.
- 59.** Ergin S, Sarıdoğan M. Osteoartritte klinik bulgular ve fonksiyonel değerlendirme, Tanıdan Tedaviye Osteoartrit’de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007;73-80.
- 60.** Robert H, Miller III. Diz yaralanmaları. *Campbell’s Operative Orthopaedics.* 2003;43:2165-2337.
- 61.** Alemdar C. Ratlarda deneysel osteokondral defektlerde intraartiküler ıgf-1 ve hyalüronik asid uygulamalarının karşılaştırılması. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, Düzce 2010.
- 62.** Tüzün Ş, Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü. Hareket Sistemi Hastalıkları’nda Diz ağrıları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1997;279-89.
- 63.** Mahmutoglu AS. Diz ekleminde geç dönem kondropatilerin bölgelere göre tanısı ve sınıflandırılmasında MRG’nin etkinliği. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma hastanesi I. Radyoloji Kliniği, Radyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.
- 64.** Aydeniz A, Şendur F, Gürer G. Erken romatoid artrit. *Romatizma* 2005;20(3):27-31.

65. Ravaud P, Daugados M. Radiographic assessment in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997;4:786-791.
66. Atilla B. Osteoartrit ve non-inflamatuvar artritler. www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D3/9/3179. Erişim tarihi 20.09.2010
67. Özden V. Osteoartritte nutrisyonel destek tedavisi. *Clinic medicine*. 2009;3:14-20.
68. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop*. 2000;381:229-240.
69. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3183-3191.
70. Scotto d'Abusco A, Calamia V, Cicione C, Grigolo B, Politi L, Scandurra R. Glucosamine affects intracellular signalling through inhibition of mitogen-activated protein kinase phosphorylation in human chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(5):R104.
71. Shikhman AR, Amiel D, D'Lima D, Hwang SB, Hu C, Xu A, Hashimoto S, Kobayashi K, Sasho T, Lotz MK. Chondroprotective activity of N-acetylglucosamine in rabbits with experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):89-94.
72. Oegema TR, Deloria LB, Sandy JD, Hart DA. Effect of oral glucosamine on cartilage and meniscus in normal and chymopapain-injected knees of young rabbits. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2495-2503.
73. Usha PR, Naidu MU. Randomised, doubleblind, paralel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Investig*. 2004;24(6):353-363.
74. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee

- osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med. 2003;163(13):1514-1522.
- 75.** Chen-ti W, Jinn L, Chee-jen C, Yu-tsan L, Sheng-mou H. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. J Bone Joint Surg Am. 2004;86:538-545.
- 76.** 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.
- 77.** Birinci B, Öztürk AM, Tabak AY, Aktekin CN, Korkusuz P, Korkusuz F. Prostaglandin E2 and hyaluronic acid facilitates treatment of osteochondral defects. Joint Dis Rel Surg. 2008;19(2):78-83.
- 78.** Dahmer S, Schiller R. Glucosamine. American Family Physician. 2008;78(4):471-476.
- 79.** Carter IR. Does glucosamine sulfate affect progression of symptoms and joint structure changes in osteoarthritis? (Evidence-based question and answer type using available systematic review). Journal of Family Practice. 2001;50(5):394.
- 80.** Hungerford DS, Jones LC. Glucosamine and chondroitin sulfate are effective in the management of osteoarthritis. Journal of Arthroplasty. 2003;18(3):1:5-9.
- 81.** Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanollo G. Pharmacokinetics of glucosamine in man. Arzneimittel Forsch. 1993;43:1109-1113.
- 82.** Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. Alternative Medicine Review. 1998;3(1):27-39.
- 83.** Martin W, Glucosamine: Review of its effectiveness in treating knee osteoarthritis. January 2004.
- 84.** Park YS, Lim SW, Lee IH, Lee TJ, Kim JS, Han JS. Intra-articular injection of a nutritive mixture solution protects articular cartilage from osteoarthritic progression induced by anterior cruciate ligament transection in mature rabbits: a randomized controlled trial. Arthritis Res Ther. 2007;9(1):R8.

- 85.** Altındağ Ö, Soran N, Erçin M, Ege L. Diz osteoartritinde iyontoforez yönteminin etkinliği. *Turk J Rheumatol.* 2009;24:136-139.
- 86.** Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, Paulino J, Marengo JL, Porto A, Laffon A, Araújo D, Figueroa M, Branco J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):555-567.
- 87.** Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, Lavigne M, Martel-Pelletier J. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R117.
- 88.** Horton D, Wander JD . The carbohydrates. Vol IB. New York: Academic Press. 1980;727–728.
- 89.** Murat N, Karadam B, Özkal S, Karatosun V, Gidener S. Sıçanlarda papainle oluşturulan osteoartritin Mankin skoru ile zaman bağlı derecelendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2007;41(3):233-237.
- 90.** Elmalı N, Kaygusuz A, Özen B, İnan M, Karakaplan M, Şarlak Ö. Diz osteoartritinde intraartiküler hyalüronik asit uygulamasının kıkırdak iyileşmesine etkisi. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 1999;33:211-215.
- 91.** Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2113-2123.
- 92.** Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1994;2(1):61-69.
- 93.** Glucosamine Sulfate. *Alternative Medicine Review. Monograph.* 19994;Volume4.Number 3:193-195.
- 94.** Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494–502.

95. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. JBJS. 1961;43-B:752.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

10.1. Resimler

Resim-1 Solda normal bir diz ekleminin radyolojik görüntüsü. Sağda primer osteoartrit sonrası diz ekleminde dejenerasyon.

Resim-2 Artrotomi yapılmış rat dizi.

Resim-3 Ön çapraz bağları kesilmiş rat diz eklemi.

Resim-4 Cerrahiden sekiz hafta sonra glukozaminsülfat grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.

Resim-5 Cerrahiden sekiz hafta sonra HA grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.

Resim-6 Cerrahiden sekiz hafta sonra kontrol grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.

Resim-7 Normal hyalin kıkırdak, sağlam diz (H&E, x100 büyütme).

Resim-8 Normal hyalin kıkırdak, sağlam diz (Safranin-O, x400 büyütme).

Resim-9 Glukozamin sülfat grubunda normal hyalin kıkırdak (H&E, x100 büyütme).

Resim-10 Glukozamin sülfat grubunda tidemark intakt (H&E, x200 büyütme).

Resim-11 HA grubunda hücre kümeleri (H&E, x400 büyütme).

Resim-12 HA grubunda tidemark intakt (H&E, x100 büyütme).

Resim-13 HA grubunda tidemark destrüksiyonu (Safranin-O, x200 büyütme).

Resim-14 HA grubunda yüzeyel kartilaj tabaka kaybı (H&E, x200 büyütme).

Resim-15 HA grubunda safranin ile boyanmada azalma (Safranin-O, x400 büyütme).

Resim-16 Kontrol grubunda organizasyon kaybı (H&E, x100 büyütme).

Resim-17 Kontrol grubunda tam organizasyon kaybı (H&E, x100 büyütme).

Resim-18 Kontrol grubunda tidemark destrüksiyonu (H&E, x100 büyütme).

10.2. Tablolar

Tablo-1 Deney grupları ve uygulanan deney protokolleri

Tablo-2 Mankin skalası

Tablo-3 Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre ortalama sonuçları

Tablo-4 Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre minimum ve maksimum değerleri

10.3. Şekiller

Şekil 1. Sağ diz ekleminin önden görünümü.

Şekil 2. Femur eklem yüzeyinin inferior ve lateral görünümü.

Şekil 3. Tibia eklem yüzeyinin süpeiordan görünümü.

Şekil 4. Patella arkadan ve önden görünümü.

Şekil 5. Menisküs ve çapraz bağların ilişkisi ve kanlanması.

Şekil 6. Diz eklemini saran kas ve ligamanların önden görünümü.

Şekil 7. Ön ve arka çapraz bağların anterolateral ve posteromedial lifleri.

Şekil 8. Dizin arterial dolaşımı.

Şekil 9. Diz ekleminin 3 plandaki hareketleri.

Şekil 10. Osteoarrit patogenezinde ECM(ekstraselüler matriks) olaylar.

Şekil 11. Normal ve osteoartritlik diz eklemlerinin görünümünün karşılaştırılması.

Şekil 12. Outerbridge sınıflaması.

Şekil 13. Glukozamin'in moleküler yapısı.

Şekil 14. Hyalüronik asitin moleküler yapısı.

11. ÖZGEÇMİŞ

01.01.1979 tarihinde Düzce’de dünyaya geldim. İlkokulu Hamidiye İlköğretim Okulu’nda okudum. Orta okulu Atatürk Orta okulu’nda, Lise öğrenimimi ise Düzce Lisesi’nde bitirdim. 1997 yılında girdiğim üniversite sınavında A.İ.B.Ü Düzce Tıp Fakültesi’ni kazandım. Tıp Fakültesi eğitimini 1997-2003 tarihleri arasında tamamladım. Mart 2004 tarihinde Bolu Köroğlu Devlet hastanesinde işe başladım yaklaşık 1,5 yıl çalışdıktan sonra eylül 2005’te girdiğim TUS sınavında A.İ.B.Ü Düzce Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.’nda ihtisas yapmaya hak kazandım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.

12. EKLER

Etik kurul onay formu (Ek-1) örneği bu bölümde sunulmuştur.

Ek-1 Etik kurul onay formu Türkçe (Sayfa 91)

Ek-2 Etik kurul onay formu İngilizce (Sayfa 92)

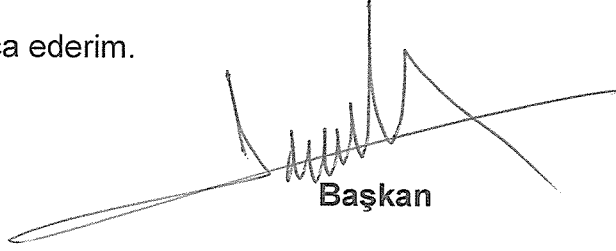
T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL
DENEY HAYVANLARI ALT KURULU

Tarih: 18.02.2010
No: 05

Sayın Dr. İstemi YÜCEL

Aşağıda belirtilen araştırmanız Etik Kurulumuz tarafından ilgili yönetmelik ve yönergeler uyarınca evrensel etik kurallar çerçevesinde değerlendirilmiş ve oybirliği ile “uygun” bulunarak Etik Komite onayı verilmiştir.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.



Başkan

Doç. Dr. A. Nihat ANNAKKAYA

Protokol No: 2010-05

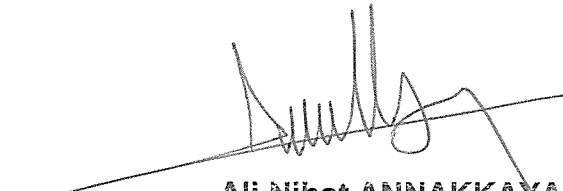
Araştırmanın Adı: “Ratlarda oluşturulan deneysel artrit modelinde intraartiküler hyaluronik asit ve glukozamin sulfat uygulamasının karşılaştırılması”

**DÜZCE UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
LOCAL ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL STUDIES**

February 18, 2010

To whom it may concern,

The following study cited below has been approved by the Local Ethical Committee of Düzce Medical School.



**Ali Nihat ANNAKKAYA
Chief of the Committee**

Reference: 05

Title: Comparison of intraarticular hyaluronic acid and glucosamine in an experimental osteoarthritis model in rats

Researcher: Dr. Istemi YUCEL

