

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**LAZER UYGULAMASININ ERKEN OSTEOARTRİT
TEDAVİSİNDE ETKİNLİĞİ**

Dr. K. Koray ÖZBAY

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**LAZER UYGULAMASININ ERKEN OSTEOARTRİT
TEDAVİSİNDE ETKİNLİĞİ**

Dr. K. Koray ÖZBAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sevim ORKUN

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/08/2010

Prof. Dr. Sevim ORKUN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Gülümser AYDIN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD
Üye

Yrd. Doç. Dr. Derya ÖZMEN ALPTEKİN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD
Üye

TEŞEKKÜR

Yetişmemde önemli katkıları olan, mesleki hayatımda değerli tavsiyelerini esirgemeyen, tezimin tüm aşamalarında sınırsız desteğini gördüğüm, Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sevim Orkun'a,

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, etik ve bilimsel açıdan örnek aldığım değerli hocalarım Doç. Dr. Işık Keleş ve Doç. Dr. Gülümser Aydın'a

Kısa bir çalışma döneminde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Derya Özmen Alptekin'e,

Tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğrt. Üyesi Doç. Dr. Siyami Karahan'a ve GATA FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İlknur Tuğcu'ya

Tezimin tüm teknik konularında gereken desteği sağlayan GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nden Uzm. Vet. Hekim Kıdemli Albay Tayfun İde'ye ve yardımlarından dolayı Vet. Tbp. Tğm Fatih Akdemir, Vet. Tbp. Atğm Barış Mülazımoğlu'na,

İstatistiksel değerlendirmeye olan katkılarından dolayı Dr. Özge ve Tutku Soyer'e,

Emeği geçen tüm araştırma görevlisi, hemşire ve fizyoterapist arkadaşlarıma,
Hep yanımda olan sevgili aileme ve Anıl'a,
Saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. K. Koray ÖZBAY

Kırıkkale, 2010

ÖZET

Özbyay KK. Lazer uygulamasının erken osteoartrit tedavisinde etkinliği, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Bu çalışmada, kimyasal olarak oluşturulan sıçan osteoartrit (OA) modelinde Infrared Galyum-Arsenid (Ga-Ar) lazer tedavisinin erken dönemde diz eklem kıkırdağı ve ağrı üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr olan 56 adet Wistar Albino sıçan kullanıldı ve sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Kontrol 1'de (K-1) 32 sıçanın sol diz eklemine intraartiküler serum fizyolojik, kontrol 2 de (K-2) aynı 32 sıçanın sağ diz eklemine intraartiküler 1 mg monoiodoasetat (MİA), deney (D) grubunda 24 adet sıçanın sağ dizlerine 1mg MİA uygulandı, 24 saat sonrasında Ga-Ar lazer tedavisi başlandı ve 15 gün boyunca 24 saat ara ile uygulandı. Günlük olarak diz bükme testi uygulandı. K-1 ve K-2 de yer alan 8'er rata 1,7,15 ve 30.; D grubundaki 8'er sıçana ise 7,15 ve 30. günlerde ötenazi uygulanarak diz eklemleri alındı ve ışık mikroskobunda histopatolojik olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme sonucunda; K-1 ve K-2 grupları arasındaki total skorlar arasındaki değerlendirmede; tüm zaman noktalarında belirgin fark bulundu ($p=0.001$, $p=0.002$). Bununla birlikte D ile K-2 grupları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış ($p>0.05$) olup, total skorlar için D grubunda daha düşük değerler izlendi. Diz bükme testi uygulanan K-1, K-2 grupları arasında injeksiyonun 2 ve 3. günlerinde yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptandı ($p<0.001$), ancak K-2 ve D grupları arasında aynı zaman dilimindeki değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu sonuçlar; Ga-Ar lazer tedavisinin erken dönem OA'da (ilk 30 günde) etkili olmadığını, hastalığın inflamatuvar ve dejeneratif sürecine etki ederek ilerleyici özelliğini engelleyebilecek yeni tedavi protokolleri geliştirilmesini amaçlayan çalışmalar yapılmasının uygun olacağını düşündürmektedir. D grubundaki daha düşük ancak istatistiksel olarak belirgin olmayan skorlar lazer tedavisinin kondroprotektif etkilerinin gösterilebilmesi için ileri düzeyde klinik, prospektif ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, lazer, sıçan, ağrı

ABSTRACT

Özbay KK. Efficacy of laser application in early osteoarthritis, Kırıkkale University Medical Faculty Physical Medicine and Rehabilitation, Specialization Thesis, Kırıkkale, 2010.

In this study, it was aimed to search the efficacy of Infrared Galyum-Arsenid (Ga-Ar) laser treatment on articular cartilage of the knee joint and pain using a rat model of early osteoarthritis (OA). 56 Wistar Albino rats weighting 250-300 gr. were allocated to 3 groups. In control-1 (C-1), the left knee joints of 32 rats were intraarticularly given physiologic saline. In control-2 (C-2), the right knee joints of the same 32 were intraarticularly given 1 mg of moniodoacetate (MIA). In experimental group (E), the right knee joints of 24 rats were intraarticularly given 1 mg of MIA followed by Ga-Ar laser treatment, started day after MIA injection and administered daily for 15 days. Knee bending test was applied daily. Eight rats were euthanatized at the 1st, 7th, 15th and 30th days in groups C-1 and C-2 and at the 7th, 15th and 30th days in group E, and knee joints were processed for the routine histopathological evaluation under a light microscope. Statistical evaluation revealed there were significant difference between C-1 and C-2 at all time points for the total scores ($p=0.001$, $p=0.002$). However, there were no significant differences between groups C-2 and E for the total scores ($p>0.05$) although scores in group E were lower. For the knee bending test, significant differences were found between groups C-1 and C-2 for the 2nd and 3rd days of injection ($p<0.001$); however, no significant differences were found between groups C-2 and E at any time points ($p>0.05$). Ga-Ar laser treatment seems ineffective at early OA (the first 30 days). New treatments should be introduced to interfere the inflammatory and degenerative process of OA. Statistically insignificant but lower scores in group E may suggest that laser treatment may have chondroprotective effects that should be revealed through further clinical, prospective and experimental studies.

Keywords: Osteoarthritis, laser, rat, pain

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar VE GRAFİKLER	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Eklem	4
2.1.1. Eklem biyolojisi, fizyolojisi ve morfolojisi	4
2.1.2. Sinoviyum	5
2.1.3. Eklem kırırdağı	8
2.1.4. Eklem innervasyonu	14
2.1.5. Eklem stabilitesi	15
2.2. Osteoartrit	16
2.2.1. Tanım	16
2.2.2. Epidemiyoloji	16
2.2.3. Etyoloji	16
2.2.4. Patogenez	19
2.2.5. Tanı ve değerlendirme	25
2.2.6. Osteoartritin önlenmesi ve tedavisi	29
2.3. Lazer	40
2.3.1. Lazerin fiziksel özellikleri	41
2.3.2. Lazer türleri	41
2.3.3. Lazerin fizik tedavi ve rehabilitasyonda kullanımı	43

2.3.4. Doz ve Radyasyon Parametreleri	44
2.3.5. Lazerin endikasyonları	45
2.3.6. Lazerin kontrendikasyonları	45
2.4. Deneysel Osteoartrit Hayvan Modelleri	46
GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Grupların Oluşturulması	49
3.2. Osteoartrit Oluşturulması	49
3.3. Lazer Uygulanması	50
3.4. Diz Bükme Testi Uygulanması	50
3.5. Histopatolojik Değerlendirme	51
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	53
BULGULAR	54
TARTIŞMA	71
SONUÇ ve ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	80

KISALTMALAR ve SİMGELER

OA	Osteoartrit
MİA	Monoiodoasetat
NSAİİ	Non steroid anti inflamatuvar ilaç
GAG	Glikozaminoglikan
CS	Kondroitin sülfat
KS	Keratan Sülfat
ESM	Ekstraselüler matriks
MMP	Matriksmetalloproteinaz
ADAMTS	Agrekanaz trombospondin motifi
IL-1	İnterlökin-1
TIMP	Matriksmetalloproteinaz inhibitörleri
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
TGF- β	Transforme eden büyüme faktörü- β
TNF	Tümör nekrosis faktör
IGF	İnsülin growth faktör
CPPD	Kalsiyum pirofosfat dihidrat
NO	Nitrik Oksit
PG	Prostaglandin
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
COMP	Kollajen oligomerik matriks protein
CGRP	Kalsitonin gen related peptid
US	Ultrason
KDD	Kısa dalga diyatermi
CRP	C-reaktif protein
GaAr	Galyum arsenid
GaAlAr	Galyum alüminyum arsenid
HeNe	Helyum neon
IR	İnfrared
TENS	Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu
FDA	Food and drug administration

VAS	Vizüel Analog Skala
CT	Kompüterize Tomografi
SF	Serum fizyolojik
ACR	American Collage of Rheumatology
COX	Siklooksijenaz

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Sagittal kesit yüzünden normal sıçan diz eklemi	62
4.2. MİA enjeksiyonundan 1 gün sonra eklem morfolojisi	63
4.3. Normal eklem kıkırdağında metakromatik boyanma	63
4.4. Eklem kıkırdağında yüzeyel tabakanın erozyonu	64
4.5. Subkondral kemikte sklerotik değişiklikler	65
4.6. Sinoviyal inflamasyon	65
4.7. Hiperplastik sinoviyum	66
4.8. Pannus formasyonu	66
4.9. Osteofit benzeri oluşum	67
4.10. Kıkırdak fibrilasyonu ve metakromazi kaybı	68
4.11. Hiyalen eklem kıkırdak dokunun fibröz doku tarafından istilası	68
4.12. Hipersellüler kıkırdak	69
4.13. Kondrositik klonlar	70
4.14. Kıkırdak dokusunun kan damarlarınca istilası	70

TABLolar VE GRAFİKLER

Tablo	Sayfa
2.1. ACR OA sınıflaması	17
2.2. Tutulan eklemeye göre (el, kalça, diz) OA tanısındaki ACR kriterleri	27
2.3. OA'daki Kellgren-Lawrence evreleme sistemi	28
2.4. Diz OA'lı hastalarda fizik tedavi	33
4.1. Genel morfoloji	55
4.2. Metakromatik boyama	56
4.3. Kondrosit morfolojisi	57
4.4. Osteofit oluşumu	57
4.5. Sinovit oluşumu	58
4.6. Total skor	58
4.7. K-2 histopatolojik skorlama korelasyonu	59
4.8. D grubu histopatolojik skorlama korelasyonu	60
4.9. Diz bükme testi skorları	61

Grafik

4.1. Total skor değişimleri	59
4.2. Diz bükme testi skorları dağılımı	61

GİRİŞ

Osteoartrit (OA) sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1,2,3,4).

Gelişmiş ülkelerde OA fiziksel özürüllüğün önemli nedenlerindedir, sağlık harcamalarının artmasına ve hayat kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (1,5). Gelecek yıllarda toplumların yaşlanması sonucunda artritlerin etkisinin artması beklenmektedir. Prevalansına rağmen kesin etyolojisi, patogenezi ve progresyonu tam olarak anlaşılamamıştır, çünkü insanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda fiziksel aktivite, diyet, hastanın öyküsü gibi bireysel farklılıklar çeşitli faktörler olarak rol oynamakta, OA'ya bağlı semptomlar ve radyoloji arasında zayıf bir uyum bulunmakta ve hastalık erken dönemde teşhis edilememektedir (1,4). Ayrıca ileri olgularda OA hastalarından doku örnekleri cerrahi sırasında alındığı için, erken dönemdeki patolojik veya biyomekanik değişiklikleri yansıtmayabilir. Hüresel veya moleküler düzeyde nasıl başladığı tam olarak anlaşılamadığından pek çok kişi bu hastalığı 'kullanma ve aşınma' olarak, yani yaşlılığın kaçınılmaz bir sonucu olarak görmektedir (1,4).

OA primer gelişebileceği gibi herhangi bir metabolik, travmatik veya inflamatuvar hastalığa sekonder olarak da gelişebilir (1,6). Son yıllarda yaşlanmaya bağlı kıkırdak harabiyeti yanı sıra, başta kıkırdak ve kemik doku olmak üzere tüm eklem yapılarını etkileyen bir süreç olduğu gösterilmiştir (4,7). En sık kalça ve diz gibi yük taşıyan eklemlerde görülür (4,7). Toplumda 65 yaş üstü bireylerde semptomatik diz ve kalça OA oranı %40 olarak bildirilmektedir (7). OA'nın en önemli belirtileri ağrı ve fonksiyon kaybıdır (7,8). Buna bağlı olarak yaşam kalitesinde azalma, morbidite ve mortalitede artma meydana gelir (7,8).

Günümüzdeki tedavi yaklaşımları ile ağrıyı azaltmak, fonksiyonu artırmak, özürüllüğü azaltmak, hastalığın progresyonunu önlemek veya yavaşlatmak hedeflenmektedir (4,7). OA'nın sürecini kesin olarak durdurucu veya yavaşlatıcı spesifik ve radikal tek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (4,9). Bu nedenle OA'nın oluşumu, tedavisi konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

OA'da tedavi yöntemleri;

1. Nonfarmakolojik
2. Farmakolojik
3. Cerrahi

olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir (4,7,10,11).

Nonfarmakolojik tedavi modalitelerinden hasta eğitimi, sosyal destek programları, kilo verilmesi, aerobik egzersiz programı, eklem hareket genişliği egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, ambulasyon için yardımcı cihazlar, patellar bantlama, uygun ayakkabı, lateral kamalı tabanlıklar, ortezler, iş uğraşı terapisi, termal modaliteler, elektroterapi, eklem koruma programı ve günlük yaşam aktivitelerine yardımcı cihazların önemi vurgulanmıştır (7,10,11).

Farmakolojik tedavi seçenekleri;

1. Semptomatik tedavi
2. Hastalığı modifiye edici tedavi olmak üzere alt gruplara ayrılır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), topikal NSAİİ, kapsaisin adjuvan olarak, glukozamin ve kondroitin sülfat, hiyaluronik asit, diaserein yapısal modifiye edici ilaçlar olarak kullanılmaktadır (7,12,13). İntraartiküler tedavi seçenekleri arasında da hiyaluronik asit veya kortikosteroidler yer alır (7,10).

Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedaviye rağmen ağrı ve fonksiyon kaybı yaşayan hastalar eklem replasman cerrahisi açısından değerlendirilmelidir (7,10,14). Eklem replasman cerrahisi başarısız olduğunda eklem füzyonu son çare olarak düşünülebilir (10).

Fizik tedavi OA tedavisinde yeri değişmeyen bir yöntem olup, özellikle kalça, diz gibi büyük eklemlerin ve omurganın orta-ağır derecedeki osteoartritlerinde sık kullanılmaktadır (12,13). Birçok fizik tedavi yöntemi ile ilgili kanıt oluşturacak yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur (7). Sıcak ve soğuk uygulamalar yanı sıra, ultrason, kısa dalga diatermi gibi derin ısıtıcı modaliteler, transkutan elektriksel nörostimülasyon, diadinamik akımlar gibi analjezik modaliteler, akupunktur, hidroterapi ve fluidoterapi, lazer, pulsatil elektromanyetik alan gibi diğer yöntemler uygulanabilir (7,11,12).

Klinik ve istatistiksel sonuçlar, lazer ışınlarının yararlı bir etkisi olduğunu göstermektedir (15,16,17). Lazer güvenli ve kullanımı kolay bir modalitedir. Lazer

ışınları, kollajen üretimini artırarak doku rejenerasyonunu stimüle eder. Mikrosirkülasyon ve lokal trofik aktivite üzerine etkileri nedeniyle anti-inflamatuar etkisi ve belirgin bir analjezik etkisi vardır (15,18,19).

Ancak, birçok klinik çalışmada bildirilmiş olmasına rağmen, lazer tedavisinin yararlarının değerlendirildiği az sayıda deneysel çalışma mevcuttur (15,16). Hayvan modellerinde lazer ışınlarının etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir (16). Lazer tedavisinin sonuçları tartışmalıdır ve bu durumun uygulama metoduna bağlı olabileceği üzerinde durulmaktadır (14,19).

Literatürde; yapılan farklı çalışmalarda farklı etkilerinden bahsedilmekte ancak, daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Biz bu deneysel çalışma ile Wistar albino sıçanlarda lazer uygulamasının, erken dönem OA tedavisinde eklem histopatolojisi ve ağrı üzerine etkinliğini belirlemeyi ve bu konuda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Eklem

2.1.1. Eklem biyolojisi, fizyolojisi ve morfolojisi

Eklem; kaslar, tendonlar, ligamentler, sinoviyum, kapsül, kıkırdak ve kemik gibi bağ dokusu elementlerini içeren özelleşmiş ve entegre bir yapıdır. Bu yapı insan iskeletinin hareket ve stabilitesini sağlayacak şekilde organize olmuştur. Eklem yapıları, normal mekanik yüklerin optimal dağılımını sağlayacak şekilde yerleşmiştir ve düşük sürtünme ile yük taşıyacak şekilde yapılandırılmıştır. Çeşitli artrit tiplerinin patogeneğinde, eklem dokularının yapı ve fizyolojisinin bozulması sorumlu tutulmaktadır (20,21).

İnsan vücudunda sinartrodial, amfiartrodial, diartrodial olmak üzere üç tip eklem mevcuttur (20,21,22). Sinartrodial eklemler sadece kafatasında (sütür hatları) bulunurlar ve birbirine yakın kranial tabakalar arasında ince ve fibröz bir doku içerirler. Bu yapı çocukluk ve adolesan dönemde büyümeye izin verirken, aynı zamanda da ayrılma hareketini engelleyecek şekilde bir kilit özelliğe sahiptir. Amfiartrodial eklemlerde, birbirine komşu kemikler arasında eklem kıkırdağı veya fibrokartilaj yapıda bir disk bulunur. Eklem, hareketi sınırlayan sıkı ligamentlerle çevrilmiştir (örn; simfizis pubis, omurga cisimleri arasındaki intervertebral diskler, distal tibiofibüler eklem ve sakroiliak eklem) (20,21).

Sinoviyal veya diartrodial eklemler, serbestçe hareket edebilirler, eklem boşluğunu saran bir sinoviyal membrana sahiptirler ve sinoviyal sıvı içerirler (20,21,22). Sağlam bir fibröz kapsülleri vardır ve bağlarla desteklenmişlerdir. Eklemi oluşturan kemiklerin uç kısımlarında eklem kıkırdağı bulunur. İki eklem kıkırdağı ve sinoviyal doku ile sınırlanan bu kaviteyi sinovyal sıvı doldurur (21,22,23).

Diartrodial eklemlerin kendilerine has yapısal özellikleri ve biyokimyasal elemanları, normalden çok daha fazla yükleri taşıyabilen bir yapı olmalarını sağlamaktadır (20,22). Günlük yaşamda özellikle kalça ve diz gibi yük taşıyan eklemler, vücut ağırlığının 2.5-10 katı yüklenme altında çalışırlar (22). Tipik bir

sinoviyal eklem; sinoviyum, kaslar, tendonlar, ligamentler, bursalar, menisküsler, eklem kıkırdağı ve subkondral kemik elemanlarından oluşmaktadır (20,21).

2.1.2. Sinoviyum

Fibröz eklem kapsülü ve sıvı içeren sinoviyal kavite arasındaki sinoviyum, kemik- kıkırdak birleşme bölgesinde iskelet dokuya yapışan ve eklem kıkırdağının üzerini örtmeyen ince bir membrandır (20). Heterojen hücreli topluluklardan, hücreli stroma, sinirler, lenfatikler ve kan damarlarından oluşan kompleks bir dokudur (24,25). Fonksiyonel olarak şu bölümlere ayrılmaktadır: sinoviyal intima, subintimal stroma ve damar yapısı.

Sinoviyal intima: Aynı zamanda sinoviyal membran olarak bilinen sinoviyal intima, sinoviyumun intraartiküler boşluk ile temasta olan yüzeyel tabakasıdır. Sinoviyal membran, kan damarları, lenfatikler ve sinirleri içeren subintimaya gevşek olarak bağlıdır. Sinoviyal membran, sinoviyal boşluk ve stroma arasında yerleşmiştir. Normal sinoviyumda 2-3 hücre kalınlığındadır (20,21). Sinoviyal membranı, altında bulunan stromadan intersellüler matriks elemanları ayırmaktadır. Bu durum membran hücrelerinin spesifik yapım aktivitesini yansıtmaktadır. Hiyaluronan, tip VI kollajen ve kondroitin 6 sülfat membran bölgesinde, tenasin ise membran hücrelerini hemen altında yer almaktadır. Normal sinoviyal membran hücreleri aynı zamanda bir dizi adhezyon molekülü ekspresyon etmektedir. Bunlar muhtemelen sinoviyal membran bölgesindeki spesifik matriks elemanlarına hücreli tutunma için gereklidir. Böylece eklem hareketi sırasında makaslama kuvvetlerine ve deformasyona uğrayan hücrelerin sinoviyal boşluğa düşmeleri engellenmektedir. VCAM-1 gibi adhezyon molekülleri, aynı zamanda artrit gelişimi sırasında inflamatuvar hücrelerin olaya karışmasında potansiyel olarak rol oynamaktadır (20,21,24,25).

Sinoviyal stroma; sinoviyal membran ile eklem kapsülü arasında değişken kalınlıkta ve heterojen yapıdaki mezenşimal bir dokudur. Diz eklemine lateral kenarında, iyi vaskülarize ve hücre açısından zengindir. Ancak eklem kapsülüne karışana kadar derinlik arttıkça gittikçe fibröz bir hale gelmektedir. Normal sinoviyumda bulunan stroma hücreleri ağırlıklı olarak fibroblastlardan oluşmaktadır. Fibroblastlar membran bölgesinin hemen altında ve kan damarlarının çevresinde yer

almakta ve anjiotensin dönüştürücü enzim, dipeptidil peptidaz IV, aminopeptidaz M ve nötral endopeptidaz (inflame sinoviyumda) gibi yüzey peptidazları içermektedir. Bu enzimler doku içindeki peptid düzenleyici sistemlerin fonksiyonel bölümlere ayrılmasına katkıda bulunmaktadır. Stroma, sinoviyumun artrite cevabında önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve lenfoid foliküller için konak görevi yapmaktadır (20,21,25).

Sinoviyositler

Elektron mikroskopik çalışmalar, membran hücrelerinin makrofaj kaynaklı tip A sinoviyositleri ve fibroblast kaynaklı tip B sinoviyositleri içerdiğini ortaya koymuştur. Transizyonel hücreler de tanımlanmıştır ancak bunların aktivasyonunun farklı evrelerinde olan tip A ve B hücreler olabileceği düşünülmektedir. Normal sinoviyum çoğunlukla fibroblast benzeri hücreler ile örtülüdür. Makrofaj benzeri hücreler ise intimanın sadece %10-20'sini oluşturmaktadır. Makrofaj benzeri tip A sinoviyal hücreler vakuoller, belirgin bir golgi cismi ve filopodia içerirler. Sinoviyal intimal makrofajlar fagositik özelliktedir ve belli bir maddenin normal eklem boşluğundan temizlenmesinde rol oynayabilirler. Tip B fibroblast benzeri sinoviyal hücrede, tip A hücrelere göre daha az sayıda vakuol ve filopodia bulunurken, protein yapan organeller çok miktardadır. Sinoviyal intimal fibroblastlar sinoviyal sıvının önemli bir yapı elemanı olan hiyaluronanı yaparlar. Bu iki tip sinoviyosit arasında bazı fonksiyonlar açısından benzerlik mevcut olabilmektedir. Tip B hücreler fagositoz aktivitesi gösterebilirken, tip A hücreler çeşitli düzenleyici faktörleri yapabilmekte ve matriks elemanlarına katkıda bulunmaktadır (20,24,25).

Sinoviyal damarlar

Sinoviyum zengin bir damarlanmaya sahiptir. Bu sayede çözünebilen maddeler ile gazların değişimi ve sinoviyal sıvı oluşumu için gerekli yüksek kan akımını sağlamaktadır. Avasküler olan eklem kıkırdığının beslenmesi de sinoviyal sıvı yolu ile olmaktadır. Ayrıca sinoviyal kan akımı eklem içi sıcaklığını düzenlemede önemli rol oynamaktadır. Mikrovasküler yapı, sinoviyal sıvının yapımı için gereklidir (20,24,25).

Sinoviyal Sıvı

Eklemlerde sinoviyal yüzeyleri örtecek ancak birbirinden ayırmayacak kadar az miktarda (normal dizde 2.5 ml) sinoviyal sıvı bulunmaktadır. Sinoviyal sıvı analiz ve ölçümünün, lokal olarak yapılan düzenleyici faktörlerin, kıkırdak döngüsü belirleyicilerinin ve eklem metabolik durumunun tanımlanmasında, ayrıca tedavinin kıkırdak dengesi üzerine etkisini değerlendirmede faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Sinoviyal sıvı plazmanın ultra süzüntüsüdür ve lokal olarak yapılmış faktörleri içermektedir. Proteinler sinoviyal sıvıda molekül ağırlıkları ile ters orantılı konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Sinoviyal sıvı albumin konsantrasyonu plazmadakinin %45'i kadardır. Elektrolitler ve küçük moleküllerin konsantrasyonları plazmadakine eşittir (20,21).

Normal eklemlerde istirahat halinde, eklem içi basıncı atmosfer basıncının biraz altındadır (0 ile -5 mmHg). Egzersiz sırasında normal eklemdeki hidrostatik basınç daha da azalabilmektedir. Kronik artrit, sinoviyal sıvı hacminin artması ve eklem kapsülünün kompliansında azalma nedeniyle eklem içi basıncında artış olmaktadır (20,21,25).

Sinoviyal sıvı lenfatikler yolu ile ve eklem hareketlerinin yardımı sayesinde boşaltılır. Hiyaluronik asit, fibroblast benzeri sinoviyal membran hücreleri tarafından yapılmaktadır ve plazmaya oranla (30µg/l) sinoviyal sıvıda daha yüksek konsantrasyonda (3g/l) bulunmaktadır. Eklem lubrikasyonuna yardım eden bir glikoprotein olan lubrisin, membran hücreleri tarafından yapılan diğer bir sinoviyal sıvı elemanıdır. Sinoviyal sıvı hacminin hiyaluronan miktarına bağlı olması nedeniyle, bu geniş molekülün ana fonksiyonunun su tutmak olduğu sanılmaktadır (20,21).

Bazal membran olmamasına rağmen, sinoviyal sıvı sinoviyal doku sıvısıyla serbestçe karışmaz. Hiyaluronan, sinoviyal boşluktaki molekülleri sinoviyal membran üzerinde bir filtrasyon ekranı gibi görev yaparak yakalayabilir ve böylece sinoviyal sıvının eklem aralığından dışarı çıkmasına direnç gösterir (20,21).

Sinoviyum veya kıkırdağı sinoviyal sıvıdan ayıran bir bazal membran olmadığından dolayı, yapılan ölçümler bu yapıların aktivitesini yansıtabilmektedir. Eklem içerisinde lokal olarak çeşitli düzenleyici faktörler ayrıca sinoviyosit metabolizması ve kıkırdak yıkım ürünleri oluşmaktadır. Buna bağlı olarak sinoviyal

sıvı ve plazma ultra süzüntüsü içerikleri arasında belirgin farklar ortaya çıkmaktadır. İnflame eklemlerde, membran peptidazların uyarılması, lenfatik drenaj veya sinoviyal kan akımının artması nedeniyle sinoviyal sıvı ve içeriğinin atılmasında artış görülebilmektedir (20,21).

2.1.3. Eklem kıkırdağı

Eklem kıkırdağı diartrodial eklemlerin ağırlık taşıyan yüzeylerini örten özelleşmiş bir bağ dokusudur (20). Temel görevi sürtünmeyi azaltmak, kemikler arasında hızlı hareketi sağlamak, hareketle ortaya çıkan kuvvetleri absorbe etmek ve eklem stabilitesini sağlamaktır (20,21,22).

Doku; kollajen, nonkollajen protein ve proteoglikan ihtiva eden bir ekstraselüler matriks (ESM) içinde yerleşmiş yüksek oranda özelleşmiş hücreler olan kondrositlerden oluşur. Eklem kıkırdağının ana yapısını hiyalen kıkırdak oluşturur. Hiyalen kıkırdak içerisinde sinir, damar ve lenfatik yapılar bulunmaz. Eklem kıkırdağı sinoviyal sıvıya ek olarak subkondral kemiğe ait damarlanmadan difüzyon yolu ile beslenen avasküler bir doku özelliğini taşımaktadır (20,21,22,26).

Kondrositler

Kondrositler yetişkin hiyalin kıkırdağın hücresel tek elemanıdır ve yüksek oranda özelleşmiş kıkırdak matriks makromoleküllerinin yapım ve idamesinden sorumludur (20,27).

Eklem kıkırdağının %70'den fazlası sudur ve diğer dokularla kıyaslandığında hücre sayısı daha azdır; kondrositler total hacmin sadece %2-5'ini oluşturmaktadır (20,27). Erişkin kondrositler normal homeostazı pozitif veya negatif olarak etkileyen mekanik stimulusa, büyüme faktörlerine ve sitokinlere yanıt verebilir. Kondrositler eklem kıkırdağında bu nedenle klinik öneme sahiptir (27). Yüzeyde bulunan kondrositler diskoid veya yassı, orta tabakada daha büyük ve yuvarlak, derin tabakalarda dikey, geçiş tabakası altında küçük fonksiyon görmeyen hücreler şeklindedir (26,27).

OA'daki kıkırdak yıkımının biyomekanik zorlamaya kondrosit aracılıklı cevapla olduğuna inanılır, kıkırdak matriksi yıkan proteinazların üretimini artıran sitokinlerin üretimine bağlı doğrudan veya dolaylı olarak meydana gelebilir (26,27).

Ekstrasellüler matriks

Eklem kıkırdak matriksi iki komponentten oluşmaktadır. Doku sıvısı ve dokuya şeklini veren, stabilitesini sağlayan yapısal moleküller (kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlar).

Kıkırdağın kuru ağırlığının %90'dan fazlası iki madde içermektedir: tip II kollajen ve büyük kümeler halindeki proteoglikandan oluşan agrekan. Ancak, çeşitli 'minör' kollajenler ve küçük proteoglikanların da kıkırdak-matriks organizasyonunda rol oynadığı sanılmaktadır. Bu organik maddeler ıslak ağırlığın sadece %20'sini içermektedir (20,26,28).

Kollajen yapıda olmayan diğer matriks proteinlerinin bazıları kıkırdak matriks bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol oynayabilmektedir. Trombospondin ailesinin bir üyesi olan kollajen oligomerik matriks protein (COMP), kalsiyum bağlayan bir proteindir. Normal yetişkin kıkırdağında bulunan kollajen veya proteoglikan olmayan proteinlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. COMP, eklem kıkırdağı matriksinde ara zona yerleşmiştir ve burada tip II, IX kollajenlere bağlanarak kollajen ağını stabil hale getirmektedir. Gelişim sırasında düzenlenen bir glikoprotein olan tenasin-c kemikleşmeyen kıkırdak için karakteristiktir. Kıkırdak orta tabaka proteini (CILP), eklem kıkırdağının orta ve derin bölgelerinde prekürsör bir protein olarak eksprese olmaktadır. Salgılanmasını takiben ayrımına uğradığında kalsifikasyonda rol oynamaktadır. Glikoprotein- 39 (gp39 veya YKL-40), sadece normal kıkırdağın yüzeyel zonunda bulunmaktadır ve kondrositler ile birlikte sinoviyal hücrelerin çoğalmasını uyarmaktadır. Tamir veya yeniden modellenme sürecinde kıkırdakta bu proteinlerin yapım ve sekresyonu artmaktadır. Fibronektin ve tenasin-c de dahil olmak üzere diğer matriks proteinleri, hücre yüzey integrinlere veya diğer membran proteinlerine bağlanarak kıkırdakta hücre-matriks etkileşimini yürütürler. Her iki protein de OA'lı kıkırdakta artmaktadır (20,26).

Kıkırdak kollajenleri

Eklem kıkırdağında bulunan kollajen ağının ana yapı elemanı, tip II kollajen molekülüdür. Islak ağırlığın yaklaşık %15-25'ini kuru ağırlığın ise yarısını oluşturmaktadır. Her ne kadar tip VI, IX, XI, XII ve XIV kollajenler kantitatif olarak az olsa da, yapısal ve fonksiyonel açıdan önemli özelliklere sahip olabilirler. Tip IX ve XI nispeten kıkırdağa özgüdür. Eklem kıkırdağı yapısındaki kollajenin %90'ı tip II, %10'u tip IX ve XI tarafından oluşturulur (20,26,28).

Kıkırdak proteoglikanları

Proteoglikanlar hidrofilik glikozaminoglikan (GAG) zincirlerine bağlı olarak büyük miktarda su tutmaktadır. Eklem kıkırdağının fiziksel özellikleri, gerilme gücünü sağlayan özgün bir fibriller kollajen ağı ve aralara yerleşerek kompresyona karşı dayanıklılık kazandıran proteoglikan kümeleri ile belirlenmektedir. Kıkırdak yapısındaki bu hücre dışı matriks, sıkıca bağlı su içeriği sayesinde kompresif kuvvetlerle deformasyona karşı yüksek direnme özelliğine sahiptir. Bu özelliğin kapasitesi kıkırdağın komprese oldukça suyu dışarı atabilme yeteneği ile ilişkilidir. Kompresyon ortadan kalktığında, proteoglikanlar ozmotik olarak suyu ve küçük çözünebilir maddeleri yeniden matrikse absorbe edip eski boyutlarına ulaşabilmesi için yeterli sabit yüke sahip olurlar (20,22,29).

Eklem kıkırdağındaki proteoglikanlar 2 sınıfa ayrılır. Büyük agregat olan proteoglikan monomerleri (Agreganlar) ve küçük nonagregan proteoglikanlar (Biglycan, Decorin, Fibromodulin). Eklem kıkırdağında bulunan ana proteoglikan, geniş bir proteoglikan kümesinden oluşan agregandır. Agregan 225-250 Kd ağırlığında bir çekirdek protein ve kovalent olarak bağlanmış GAG yan zincirlerinden oluşmaktadır. Bunlar arasında yaklaşık 100 kondroitin sülfat (CS) zinciri, 30 keratan sülfat (KS) zinciri ve kısa N- ya da O- bağlı oligosakkaritler yer almaktadır. Agregan, polianyonik molekülün su çekmesi sayesinde eklem kıkırdağına elastikiyet sağlar ancak eklem kıkırdağının şişmesi kollajen fibrillerinin dizilimi nedeniyle potansiyel hacminin %20'si ile sınırlı kalır. Kıkırdakta diğer büyük proteoglikanlar az miktarda bulunur (20,29,30).

Glikozaminoglikanlar

Asidik molekül olmaları nedeniyle sodyum ve dolayısıyla osmotik etki ile su çeker, kompresif güç sağlarlar (20,29).

A) Hyaluronan

- Sülfatlanmaz
- Hücre membranından oluşturulur
- Proteoglikan yapısına katılmaz

B) Diğer

- Keratan Sülfat
- Kondroitin Sülfat
- Dermatan Sülfat
- Heparan Sülfat

Hyaluronik asit düzeylerinin sinoviyal aktiviteyi yansıttığı kesinleşmiş iken, kıkırdak döngüsünü proteoglikan düzeyleri yansıtır (31).

Eklem kıkırdağı tabakaları

Eklem kıkırdağı ince (7mm veya daha az) ve heterojen bir dokudur. Eklem yüzeyinden subkondral kemiğe kadar kondrositler ve matriksteki morfolojik değişim eklem kıkırdağını 4 tabakaya ayırmaktadır. Altındaki kortikal kemiğe kalsifiye bir kıkırdak katmanı ile sıkı bir şekilde tutunur.

Yüzeyel bölge, orta bölge (geçiş), derin bölge (radial) ve tidemark'ın hemen altında subkondral kemiğin üstünde olan kalsifiye kıkırdak bölgesi (20,26,30,31).

Yüzeyel bölgede kondrositler yassıdır ve matriks, yüksek konsantrasyonda dekorin (küçük proteoglikan), düşük konsantrasyonda agrekan içeren teğetsel dizilmiş ince kollajen liflerinden oluşmaktadır. Kollajen fibrilleri toksik olabilecek madde girişini ve önemli maddelerin çıkışını kısıtlar. Önemli olarak yüzeyel tabaka, kıkırdağı etkin olarak immün sistemden izole eder. Yüzeyel bölgede, orta ve derin bölgeler ile kıyaslandığında proteoglikanlara oranla daha fazla miktarda kollajen bulunur ve tip II kollajenin yanında tip I kollajen de yapılır (26,30).

Orta bölge, kıkırdak ağırlığının %40-60'ını oluşturur ve radial demetler halinde kalın kollajen lifleri ile çevrilmiş yuvarlak kondrositler içerir. Yüzeyel tabaka

hacminin birkaç katıdır. Yüzeyel tabakaya göre hücreler çapları daha kalın kollajen fibrilleri ve daha fazla proteoglikan konsantrasyonu ihtiva ederken, daha düşük su konsantrasyonu ve kollajene sahiptir.

Derin bölgede, kondrositler sıklıkla sütunlar ve kümeler şeklinde gruplanmıştır ve büyüme plağındaki hipertrofik kondrositlere benzerler. Yüzeyden derin bölgeye doğru gidildikçe hücre yoğunluğu progresif olarak azalır ve yüzeyel bölgenin yarısı ya da üçte birine ulaşır; derin ve orta bölgedeki kondrositler yüzeyel kondrositlerin 2 katı bir hacime sahiptir (20,21,31). Yüzeyel bölgede su, ıslak ağırlığın %75-80'ini oluşturur ve derinlik arttıkça progresif olarak %65-70'e düşer. Derin bölgede mesafe arttıkça, proteoglikan oranı kuru ağırlığın %50'sine ulaşır.

Kalsifiye bölge; enkondral kemikleşmenin sonucunda oluşur ve büyüme plağı rezorbe olurken kalmaya devam eder. Kalsifiye bölge, kalsifiye olmayan eklem kıkırdağı ile subkondral kemik arasında önemli bir mekanik tampon görevi yapar (20,21,26,30,31).

Subkondral kemik

Eklem kıkırdağında kalsifiye tabanın altında yer alan subkondral kemik plağının kıkırdak üzerine çok sayıda etkisi mevcuttur. Sertlik oranı eklem kıkırdağının maruz kalacağı kompresif yükleri belirlemekte, kan dolaşımı kıkırdak beslenmesinde önemli olabilmekte ve hücreler tarafından kondrosit fonksiyonlarını düzenleyen peptidler yapılmaktadır (20,21,30).

Çeşitli araştırmalarda, subkondral kemiğin mekanik uyarımlara verdiği yanıt yolu ile eklem kıkırdağına sinyaller iletebildiği öne sürülmüştür. Yaşlanma sırasında, kalsifiye kıkırdağın kalınlaşması ve eklem kıkırdağının incelmeye başlaması ile tidemark'ta ilerleme olmakta ve kıkırdak yüzeyinde fibrilasyon gelişmektedir. Subkondral kemik yoğunluğunda artma OA'nın erken bir özelliğidir (20,21,30).

Pek çok OA hayvan modelinde kontrol gruplarına oranla kıkırdak dejenerasyonu gelişimiyle eş zamanlı ve uyumlu olarak yaş bağımlı subkondral kemik kalınlığında artış görülmüştür. Bu belirgin fark OA'da artmış subkondral kemik aktivitesi ile bağlantılıdır (30,32).

Son bilgiler, subkondral kemik sertliğindeki değişimin kıkırdaktaki bozulmaya sekonder geliştiğini bununla beraber OA lezyonlarının ilerlemesinde rolü

olduğunu ve sadece eklem yakın kemik veya kalsifiye kıkırdakta oluştuğunu ortaya koymaktadır (20,21,30).

Kıkırdak yaşlanması

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eklem kıkırdağı kalınlığının yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Yüzeysel kollajen demetlerinde yorgunluk kırığı gelişmesi ve eklem yüzeylerinin periferinde bulunan GAG'ların heterojen şekilde tükenmesi yüzeysel kıkırdağın hafif derecede yarılmaya ve yıpranmasına katkıda bulunmaktadır. Bu olay fibrilasyon olarak adlandırılmaktadır. Fibrilasyon kıkırdağın derin tabakalarına doğru ilerlediğinde, yarıkların dip kısmında GAG açısından yoğun boyanma gösteren anormal, çok hücreli kondrosit kümelerine rastlanmaktadır. Fibrilasyon tek başına OA'ya neden olmamaktadır. Eklem yüzeyindeki fibrilasyona ek olarak, kıkırdak matriks proteinlerinde yaşlanma ile birlikte oluşan değişimler dejenerasyon riskini daha da artırmaktadır. Agreganın boyut ve kümeleşmesi azalmakta, kollajen denatürasyonunda artış olmakta sonuçta kompresyona karşı direnç ve gerilme gücü ortadan kalkmaktadır. Yaşlanan kıkırdakta bulunan proteoglikanlar, genç eklem kıkırdağındaki GAG'lar ile karşılaştırıldığında çok farklı boyutlarda ve daha kısa oldukları görülmüştür (20,22,26).

Kıkırdak homeostazi

Normal kıkırdakta anabolik ve katabolik süreç tam bir denge halindedir. Normal koşullarda; agregan ve hiyaluronan'ın yapım-yıkım hızı da dengededir (30,33).

Kondrositler kıkırdak homeostazisinin korunmasında önemli bir rol alırlar. Eklem kıkırdağının hayatiyeti kondrositlerin apoptozise karşı koyma, ESM proteinlerinin biyosentez ve yıkımını regüle etme kapasitesine dayanmaktadır (31,33).

Kıkırdak ESM sentezi ve tamiri, IGF-1,2 ve insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan proteinler (IGFBP-1) tarafından regüle edilmektedir. TGF- β ve IGF gibi büyüme faktörlerinin, kıkırdak matriks üzerinde anabolik etkileri vardır. Bu anabolik

faktörler IL-1, TNF- α gibi katabolik faktörlerle bir denge içinde bulunurlar (26,30,33).

Normal kıkırdağın hasarlanmaya olan yanıtı suboptimal onarımdır; bu yaralanmalar sıklıkla sekonder OA ile sonuçlanır (30,31). Eklem kıkırdağının rejenerasyon kapasitesi zayıftır, bu nedenle kıkırdak tamirinin farmakolojik olarak artırılması artritler ve intraartiküler kırıkların tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Kıkırdaktaki bir hasarın intrensik olarak tamiri, lezyonun derinliğine ve subkondral kemik plağına uzanıp uzanmadığına bağlıdır. Kondrositler uygun olduğunda yüzeysel hasarlar onarılmaktadır. Kıkırdak avasküler olması nedeniyle hasara yanıt açısından diğer dokulardan ayrılmaktadır; klasik iyileşme cevabında görülen dolaşım destekli inflamatuvar ve tamir süreçleri mevcut değildir. Böylece parsiyel lezyonlar, yerleşik kondrositlerin hasar bölgesine göç edememesi ve progenitör hücreler için dolaşım olanağı olmaması nedeniyle genellikle rejenere olmamaktadır. Bununla beraber subkondral kemik plağında bozulmaya neden olan derin lezyonlar, kan veya alttaki kemik iliğinden hücre invazyonunu sağlayarak vasküler yanıtı (kanama, fibrin pıhtı oluşumu ve inflamasyon) başlatmaktadır. Lezyon, daha sonra fibrokıkırdak, nadiren de gerçek hiyalin kıkırdak ile yer değiştirecek olan granülasyon dokusu ile doldurulmaktadır (20,21,26,30,34).

2.1.4. Eklem innervasyonu

Eklemler hem afferent hem de efferent uyarıya sahiptir. Eklem kapsülünü innerve eden ve hızlı ileten miyelinize A lifleri, propriosepsiyon ve eklem hareketinin algılanmasında öneme sahiptir; yavaş ileten miyelinsiz C lifleri yaygın ağrı duyusunu iletir ve sinoviyal mikrovasküler fonksiyonu düzenler. Sinoviyum, kan damarları boyunca ve sinoviyal membran tabakalarına kadar uzanan ince miyelinsiz sinir lifleri açısından zengin bir uyarıya sahiptir. Özelleşmiş sinir sonlanmaları içermezler ve yavaş ileten liflerden oluşurlar; yaygın, yanıcı veya sızlama şeklinde ağrı duyusunu iletirler. Sempatik sinir lifleri, özellikle normal sinoviyumun derin bölgelerinde olmak üzere kan damarlarının çevresini sararlar. Norepinefrin gibi klasik nörotransmitterleri ve sinoviyal kan damarlarını daraltan nöropeptidleri hem depolarlar hem de ortama salarlar. Duyu sinirleri için belirteç görevi yapan nöropeptidler arasında substans P, kalsitonin gen related peptid (CGRP) ve

nöropeptid Y yer almaktadır. Substans P içeren afferent sinirler, sinoviyumda aynı zamanda efferent bir role sahiptir. Substans P periferik sinir uçlarından eklem içine salınmaktadır. Normal sinoviyumda, substans P için özel olan G-proteinine bağlı reseptörler mikrovasküler endotelde bulunurlar. OA'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, substans P içeren serbest sinir sonlanmalarının inflamasyon ve ağrı yollarını değiştirebildiğini ortaya koymaktadır. (20,21,30).

Eklem ağrısının mekanizmaları detaylı olarak incelenmiştir. İnflame olmayan eklemlerde, duyu sinir liflerinin çoğu normal aralıktaki harekete cevap vermezler; bunlar sessiz nosiseptörler olarak adlandırılmaktadır. Ancak akut inflamasyonlu eklemlerde, bu sinir lifleri bradikinin, nörokinin 1 ve prostaglandinler (PG) gibi mediyatörler ile sensitize olarak (periferik sensitizasyon) normal hareketler ile ağrının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (20,21,30).

2.1.5. Eklem stabilitesi

Eklemler bütünlüğünü korumak zorundadır; eğer dislokasyon veya subluksasyon oluşursa eklem etkinliği kaybolur ve erken artrit gelişir. Eklem stabilitesi kemikler, ligamentler ve kaslar tarafından sağlanır. Ligamentler gerilme kuvvetlerine direnç gösteren fiksasyon özelliği olan pasif elemanlardır. Bir ölçüde stabiliteyi sağlamakla birlikte ligamentler çok güçlü değildir ve kolayca yırtılabilirler. Kaslar, eklemlerin stabilizasyonunu sağlayan ana öğelerdir. Eklem gelen bir içsel hareket durumunda kaslar ligamentlerin yokluğunda da hareketi sağlarlar, ancak torkun artmasını kontrol ederler ve hareketin sebep olduğu hızı da denetlerler (diz fleksiyon ve ekstansiyonu boyunca kuadriseps hareketi gibi) (21,35).

2.2. Osteoartrit

2.2.1. Tanım

OA yavaş progresyon gösteren monoartiküler veya poliartiküler tutulumlu sinoviyal, diartrodial ve özellikle yük taşıyan eklemlerde progressif olarak ortaya çıkan; kıkırdak harabiyeti, sinovitle birlikte sınırlı eklem içi enflamasyon ve eklem çevresi ve subkondral kemikte değişikliklerle karakterize, noninflamatuvar, kronik, dejeneratif bir eklem hastalığıdır (2,34,36,37).

2.2.2. Epidemiyoloji

OA, artritlerin en sık formudur. Değişik populasyonlarda ortalama prevalansı %10-12'dir ve geriatrik hastalarda kas iskelet sistemi kaynaklı özürülük ve ağrının en sık nedenidir. Önemli oranda ağrı ve özürülüğe neden olur. Prevalans ve hastalığın ciddiyeti yaşla birlikte artar. Semptomatik diz OA'sının 60 yaş üzerinde görülme sıklığı %50'lere kadar çıkar. 75 yaş üzerindeki populasyonun ise %80'ini etkiler (11,34,36,38,39).

2.2.3. Etyoloji

OA'nın etyolojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte eşlik eden eklem kıkırdağındaki biyokimyasal, yapısal ve metabolik değişiklikler, ayrıntılı olarak gösterilmiştir (1,40). OA sıklıkla sinoviyal eklemleri etkiler (3,41,42).

Değişik sınıflamalar vardır. Etyolojiye yönelik olarak primer ve sekonder, klinik gidişe göre jeneralize, eroziv; veya tutulan eklem sayısına ve adına göre monoartrit (gonartroz, koksartroz, rizartroz), oligoartiküler, poliartiküler şeklinde sınıflandırılabilir (3,31,43,44,45) (Tablo 2.1). OA'nın sık görülen primer formu ile sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen formu arasındaki fark tanımlanamamıştır. Primer OA da kendi içerisinde homojen değildir ve birçok farklı lokal nedene bağlı olarak gelişebilir. Aslında OA hemen her zaman bir duruma sekonder olarak gelişmektedir ve bu nedenle gerçek anlamda primer ve sekonder olarak sınıflandırılması anlamlı değildir (10,46).

Tablo 2.1. ACR OA sınıflaması (47,48)

İdiyopatik (Birincil)	Bölgesel (örneğin; eller, ayaklar, dizler ve diğer eklemler) Yaygın (yukarıda listelenen üç veya daha fazla eklem grubu)
İkincil	Travma sonrası Konjenital veya gelişimsel hastalıklar Bölgesel (örneğin, kalça displazisi) Yaygın (örneğin; kondrodizplazi, kalıtsal metabolik hastalıklar) Kalsiyum depo hastalıkları Diğer kemik ve eklem hastalıkları (örneğin; avasküler nekroz, romatoid artrit, paget hastalığı)
Diğer hastalıklar	Endokrin hastalıklar Nöropatik (Charcot) artropati

Risk faktörleri

1. Yaş: OA ile en güçlü uyumu bulunan tek risk faktörüdür. Yaşla beraber progresif olarak artmaktadır (1,7,10,34,39,44,49).

2. Cinsiyet: Her iki cinsi etkilemekle birlikte kadınlarda OA gelişimi iki kat fazladır. 50 yaşından önce kadınlarda OA prevalansı erkeklerden az olmasına rağmen, 50 yaşından sonra özellikle dizde prevalans belirgin ölçüde artmaktadır (1,2,10,44,49). OA prevalansının menopoz sonrası dönemde artması östrojen eksikliğinin muhtemel OA nedeni olması şeklinde yorumlanabilir ve östrojenin kemik ve kıkırdak üzerindeki etkileri OA gelişimine ışık tutabilir (10,44,49,50).

3. Obezite: OA için başka önemli risk faktörüdür. Erkek ve kadınlarda yüksek vücut kitle indeksi diz OA'si için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (1,2,7,10,34,44,50,51,52,53).

4. İş-meslek: Yük taşıma, çömelme, diz çökme, merdiven inip çıkma gibi dize binen yükün arttığı durumlar sayılabilir (7,10,54).

5. Aşırı mekanik yüklenme: Bisiklet, güreş, futbol gibi eklemi zorlayan sporlar. Ekleme binen yük arttıkça OA riskinde artış olduğu uzun yıllardır

bilinmektedir. Ancak aslında, kıkırdak üzerine binen yükün sıklığı, büyüklüğünden daha fazla zarar vermektedir. Tavşan dizlerine tekrarlayıcı yükleme yapıldığında 50 ms aralıklı yük ile kıkırdak ve subkondral kemikte hasar görülürken, yavaş ama daha fazla yük ile (500 ms aralıklı) bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Çünkü hızlı yüklenmede ana şok absorban olan periartiküler kaslar yükü karşılamaya hazırlanacak vakit bulamaz ve yükün doğrudan kıkırdak ve kemiğe aktarılmasına neden olur (7,10,40,44,49,54).

6. Eklem yapısal özellikleri ve travma: Eklemdeki aşıl değişiklikler, hipermobilité veya travma OA'nın hızla gelişmesine neden olabilir veya yıllar sonra semptomatik diz OA sürecini başlatabilir. Önceden hasarlanmış bir eklem OA gelişimine çok yatkındır (1). Anormal dizilimde OA görülme sıklığını artırmaktadır (dizde 4° varus veya valgus açılanması medial ve lateral OA görülme riskini 4 kat artırmaktadır) (1,7,10,40,44,49,50).

7. Eklem lokalizasyonu: OA en sık yük taşıyan eklemlerde görülür. Eklem kıkırdağında eklem spesifik ve yaşla ilgili değişiklikler OA'nın neden kalça ve diz ekleminde görülme sıklığının yaşla arttığı halde ayak bileğinde nadiren görülmesini açıklayabilir. Eklem göre kondrositlerin sitokinlere yanıtı değişmektedir. Çalışmalar; diz ekleminde kondrositlerin ayak bileği eklemi kondrositlerine göre daha fazla IL-1 reseptörüne sahip olduğunu ve diz kondrositlerinin matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) taşıdığı halde ayak bileği eklemi kondrositlerinde bu özelliğın bulunmadığını göstermektedir (1,7,10,40,44).

8. Proprioseptif bozukluklar: Yaşla birlikte proprioepsiyon keskinliğı, kas kitlesi, kas kuvveti, görme keskinliğı, algı düzeyi azalır, koruyucu kas refleksi azalır, OA riski artar (1,10,34,37,44).

9. Genetik faktörler: Hastalığın kuvvetli bir belirleyicisidir ve OA'ya yatkınlığın %50'den fazlası genetik faktörlerle açıklanabilir. Son zamanlarda popülasyon çalışmalarında, genom boyunca yapılan bağlantı çalışmaları OA yatkınlık geni barındıran 7 kromozomal bölgeyi açığa çıkarmıştır (1,10,34,44,49,52,53,55).

Genetik anormalliklerin erken başlangıçlı OA'yla sonuçlandığını gösteren bir dizi kanıt vardır. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, ailevi kümelenmelerin analizi, ikiz çalışmaları ve nadir genetik bozuklukların karakterizasyonu doğumsal

yatkınlığın bir risk faktörü olduğunu telkin etmektedir. İkiz çalışmaları belli eklemleri etkileyen OA'da genetik faktörlerin %70'e yaklaşabileceğini göstermiştir (34).

10. Artmış kemik yoğunluğu: Yük taşıyan eklemlerde görülen artmış kemik yoğunluğu, kıkırdaktaki stresi artıran bir faktördür. Diz ve kalça OA'da artmış kemik dansitesi dikkat çekmektedir. Antirezorptif ajanların subkondral kemik üzerindeki etkileri, OA'nın temel olarak bir kıkırdak hastalığı mı yoksa primer olarak bir kemik hastalığı mı olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. OA patogenezinde, kemik kütlesindeki artışın kemikte sertleşmeyle birlikte subkondral kemikte mikrokırıklara ve eburnasyona neden olduğu ve sonuçta kemik üzerindeki kıkırdağın sürece katılması ile OA geliştiği şeklinde teoriler de ileri sürülmüştür (10,56). Kemik mineral yoğunluğu ile diz OA arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada tibiofemoral OA'da medial ve lateral kompartman kemik mineral yoğunluğu ile kıkırdak kaybı ilişkili bulunmuştur (10,56).

11. Metabolik, konjenital ve inflamatuvar eklem hastalıklarına sekonder: Diabetes Mellitus, Akromegali, Hemokromatozis, Okronosis, Wilson hastalığı, Gut, kalsiyum kristal depo hastalıkları, nörolojik hastalıklar, Tabes Dorsales, Ankilozan spondilit, Romatoid Artrit, Konjenital kalça çıkığı, Septik artrit bu grupta yer alan hastalıklardır (31,43,44,57).

2.2.4. Patogenez

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir. Patogeneze sitokinler, mekanik travma ve değişen genetik yapının etkisi olduğu ve bu faktörlerin kıkırdakta OA'ya özgü değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zincirini başlattığı bilinmektedir (1,6,40,51). OA'nın başlangıç basamakları hücre proliferasyonu, matriks proteinleri, proteinazlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve kondrositler tarafından salınan diğer enflamatuvar aracılardan sentezindeki artışı içerdiğinden araştırmalar OA patogenezinin hücresel bir aracısı olarak kondrositlere odaklanmıştır. Sinoviyum ve subkondral kemikten oluşan eklem diğer hücre ve dokuları da patogeneze katkıda bulunur (6,34,51).

Vücudun değişik bölgelerinde görülen OA, etyolojileri farklı olabilen, ancak benzer biyolojik, morfolojik ve klinik sonuçları olan bir grup hastalıktır. OA bir bütün olarak eklem hastalığı olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü, hastalık sadece eklem kıkırdağını değil, subkondral kemik, ligamanlar, kapsül, sinovyal membran ve periartiküler kaslar dahil tüm eklem yapılarını etkilemektedir (1,6,10,34,46,51).

OA'nın eklem kıkırdağı ve kemikteki biyomekanik değişikliklerle ilgili olduğu şeklindeki eski tanımlamalarda anormal eklem mekaniğinden bahsedilmemektedir. Daha yeni tanımlamalar, OA'nın eklem kıkırdağı, ekstrasellüler matriks ve subkondral kemik sentezi ve yıkımı arasındaki dengede bozulmaya neden olan mekanik ve biyolojik olaylar sonucu oluştuğu şeklindedir. OA, eklemdeki lokal mekanik problem nedeniyle oluşan hasarı içeren bir süreci yansıtmaktadır. Eklemde oluşan mekanik bir hasar sonucu başlayan OA, eklemi iyileştirme ve anormal biyomekaniği düzeltme çabasının bir sonucudur (1,10,46,51,58,59).

Morfolojik değişiklikler

Erken OA'da; histokimyasal boyamalarla gösterilebilen artiküler kıkırdak yüzeyi düzensizleşir, doku yüzeyinde fibrilasyon, fissür oluşumu, ülserasyon ve bazen eklem yüzeyinin tam kat kaybı ile dejenerasyon gelişir (1,10,31,51,58). Subkondral kemikte ise kistler, skleroz ve osteofit oluşumu görülür. Proteoglikanlar için histokimyasal matriks boyanması bozuktur ve kalsifiye kıkırdağı radial zondan ayıran tidemark kapiller invazyona uğramıştır. Osteofitler yeni oluşan hyalinle ve fibrokartilajla kaplanmıştır ve yapılarında önemli oranda düzensizlik gösterirler (31).

OA etyopatogenezinde bazı yeni düşünceler ortaya konmuştur. OA'nın bir kıkırdak hastalığı olduğu ve patolojinin kıkırdakta başladığı şeklindeki bilgiler yerine, artık OA'nın bir organ (sinovyal eklem) bozukluğu olduğu kabul edilmektedir. Hastalık bu organın dokularından herhangi birinde başlayabilir. Değişik eklemlerde farklı yollardan hastalık süreci gelişebilir ancak son noktaları ortaktır (1,10,46).

OA'da yeniden oluşma sürecinde gelişen yeni kıkırdağın başarısız bir iyileşmenin sonucu olan fibrokartilajinöz kıkırdak olduğu görüşü de değişmektedir. Normal eklem mekaniği korunduğu takdirde ise transizyonel dokularda hyalin kıkırdak dönüşümü olabilmektedir. OA'da kıkırdak ve kemik normal olduğu sürece

intraartiküler stres azaldığında doku yenilenmesi olmaktadır. Bu nedenle hastalığa dejeneratif eklem hastalığı denilmesi çok doğru bir yaklaşım değildir (10,46,59,60).

Eklem kıkırdağının yapısal bütünlüğü normal kondrosit fonksiyonu ve subkondral kemiğin remodeling yeteneğine bağlıdır (6,46,59).

Biyokimyasal değişiklikler

Eklem kıkırdağında meydana gelen değişiklikler erken dönemden geç döneme kadar farklılıklar göstermektedir. Erken OA'da kıkırdağın su içeriği belirgin olarak artar, dokunun şişmesine ve biyomekanik özelliklerinin değişmesine neden olur. Bu durum kollajen ağının zayıfladığını göstermektedir, erken OA'da tip II kollajen liflerinin çapı azalmıştır ve orta bölgede normaldeki sıkı örtü yapısı gevşemiş ve bozulmuştur. Geç dönemlerde ESM'de tip I kollajen konsantrasyonu artar ve proteoglikan konsantrasyonu kümeleşmesi azalarak ve glikozaminoglikan yan zincirleri kısalarak normalin %50'sine veya altına düşer. Keratan sülfat konsantrasyonu azalır, kondroitin 4 sülfat/ kondroitin 6 sülfat oranı artar. Bu durum kondrositler tarafından daha immatür bir kıkırdağı yansıtan proteoglikan profilinin sonucudur (1,31,51,55,60,61).

Metabolik değişiklikler

OA oluşumunda kondrosit anahtar rol oynamaktadır. OA'nın şiddeti arttıkça kondrositler tarafından sentezlenen matriksi yıkan enzimlerin sekresyonu (NO, PG, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8) belirgin ölçüde artar. MMP'ler çeşitli hücreler (makrofaj, fibroblast, kondrosit) tarafından salgılanan bir endopeptidaz enzim gurubudur. Mekanik stres ve IL1 ve TNF- α gibi birtakım sitokinlere yanıt olarak kondrositler tarafından sentezlenen MMP'lar ESM yıkımına neden olmaktadır. Sitokinler ayrıca eklem katılığı ve ağrıya neden olan PG salınımını stimüle etmektedir. OA'da erken kıkırdak dejenerasyonu muhtemelen hem proteoglikan (aggreganaz) hem de kollajen (kollajenaz) yıkımına neden olan MMP ailesinin aktivitesi sonucu oluşmaktadır (1,6,31,40,55,62,63). Bu enzimler tüm ESM'nin komponentlerini parçalayıcı özelliğe sahiptirler (31).

Günümüzde MMP'lar substratlarına göre çeşitli gruplara ayrılmışlardır. Temel olarak 3 enzimin, ESM protein döngüsünü regüle ettiği bilinmektedir. Bunlar; kollajen liflerinin yıkımından sorumlu olan kollajenazlar (MMP 1-8-13), proteoglikan ve tip IX kollajenin yıkımından sorumlu stromelisin (MMP 3-10-11), ve denatüre kollajeni yıkan jelatinazdır (MMP 2-9). MMP-13, OA'da en önemli olanıdır, çünkü tercihen tip II kollajeni yıkmaktadır. OA patogenezinde MMP proenzimlerinin aktivasyonu anahtar bir düzenleyici basamaktır (1,6,31,55).

OA'da kıkırdak yıkımı ile en çok bağlantılı görülen enzim grubu, ADAMTS adı verilen metalloproteinazların bir subgrubudur. İki aggreganaz; ADAMTS 4-5 artritteki kıkırdak yıkımında temel enzimlerdir. ADAMTS 4 ve 5 aktivitesi eklem kapsülünde ve sinoviyumda saptanmıştır (1,6,31,64).

Aktif ve latent enzimler arasındaki denge iki enzim inhibitörü tarafından regüle edilmektedir. TIMP ve PAI-1. İnsanların eklem dokusunda TIMP-1, TIMP-2 ve TIMP-3 bulunmaktadır. OA kıkırdağı göreceli olarak TIMP açısından fakirdir. TIMP ve PAI-1, TGF- β kontrolü altında artan miktarlarda sentezlenir. TIMP ekspresyonu TNF tarafından baskılanmaktadır (1,6,31,65,66,67).

Kıkırdak yıkımı patogenezinde proteoglikan sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizlik önemlidir. Sonuç olarak OA ilerler, hücre sayısı azalır, proteoglikan sentezi keskin bir şekilde azalır ve kondrositleri anabolik tamir süreci katabolik süreci karşılayamaz, kıkırdak ESM'si dejenere olur (6,31,68,69).

Osteofit oluşumu

Eklem kenarlarında ve kıkırdak lezyonlarının tabanında oluşan kemik proliferasyonlarıdır. OA'daki ağrı ve eklem hareketindeki kısıtlılıktan sorumludur. Deneysel OA modelinde, kıkırdak bütün olarak normal iken de osteofitler gelişebilir. Çünkü osteofitler yüklem için eklem yüzeyini artırır ve erken OA'da kıkırdak değişikliklerinin geriye dönmesine katkıda bulunabilir. Osteofitlerin dejeneratif kıkırdağın bazal tabakaları içine kan damarlarının penetre olmaları sonucu veya eklem kenarına yakın subkondral trabeküllerin stres fraktürlerinin anormal iyileşmesi sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. Çalışmalar kemik proliferasyonunun venöz konjesyon sonucu olduğunu göstermiştir (1,33,70,71,72).

Kıkırdağın mekanik hasarlanmaya yanıtı

Kıkırdağın onarım sürecinin diğer dokulardan farklı olmasının nedeni avasküler olmasıdır. Vaskülarize dokularda iyileşme yanıtı 3 temel fazdan oluşmaktadır: nekroz, inflamasyon ve tamir. Kıkırdak yaralanmaya yanıt olarak öncelikle nekroza gider; ancak vaskülarize dokulara göre tipik olarak daha az hücre ölümü gerçekleşir, çünkü kondrositler rölatif olarak hipoksiye duyarsızdır. İnflamatuar faz (tidemark çizgisini geçmeyen lezyonlarda) çoğunlukla yoktur ve tamir fazı da vaskülarite yokluğu ve önceki inflamatuvar yanıt nedeni ile önemli ölçüde kısıtlanmıştır (1,31,73,74). Tidemarkı geçmeyen lezyonlarda tamirin sorumluluğu kondrositlere düşmektedir ve bu süreç intrensek tamir olarak adlandırılmaktadır. Tidemarkı geçen eklem kıkırdak lezyonları eklem komşuluğundaki bağ dokusundan köken alan mezenşimal kök hücrelerinin proliferasyonu ve özelleşmesi sonucu ekstrensek tamir yoluna gidebilir. Ancak gerçek hiyalin kıkırdağa göre yetersiz biyomekanik özellikleri olan fibrokartilaj oluşumu ile sonuçlanır (1,31,73,74).

Üç grup eklem kıkırdağı hasarı vardır:

- 1) Matriks ve hücrelere mikrohasar veya repetitif travma
- 2) Kısmi kalınlık veya yüzeysel yaralanmalar veya kondral kırıklar-subkondral tabakaya penetre olmayan artiküler yüzey hasarları
- 3) Osteokondral (tam kalınlık veya derin, penetran) yaralanmalar, tidemarkın ve subkondral kemiğin ötesine geçer.

Zamanlama ve onarımın kalitesi itibarı ile her bir yaralanmaya hastanın yanıtı değişkenlik gösterir (1,31,73,74,75).

Eklem yüzeyinde bütün olarak bozulma olmaksızın kondrositlere veya ESM'ye olan mikrohasarlanma tek bir şiddetli darbe veya repetitif künt travma sonucu oluşabilir. Repetitif yüklenme tavşan kıkırdağında yüzeyde proteoglikan kaybına ve kondrosit metabolik aktivitesinin artışına neden olur. Travma sonucu çevredeki matriksin yıkımına neden olan yıkım enzimleri ve proinflamatuvar faktörler (nitrik oksit, TNF, IL-1) salınır. Sonuç olarak kıkırdağın materyal özellikleri değişir-matriks incilir ve subkondral kemik sertleşir. Bu değişiklikler de dejeneratif değişiklikleri hızlandırır. Mikrohasarın hangi noktada geri dönülemez hale geldiği bilinmemektedir ancak eğer kondrosit ve kollajen ağın hasarı kısıtlı ise ve

tekrarlayıcı travma durdurulursa kaybedilen matriks ve proteoglikanlar geri kazanılabilir (1,31,73,74,75).

Tidemarkı geçmeyen yaralanmalarda, kondral kırıkları ve yüzeysel laserasyonları takiben komşu kondrositlerde nekroz görülür. 48-72 saatte defekt etrafında hayatta kalan kondrositler ESM moleküllerinin ve tip II kollajenin sentezini artırır ve bazen yaralanmış bölgenin çevresinde hücre proliferasyonu ve kümeleşme görülür. Artmış metabolizma ve mitotik aktivite geçicidir, ancak daha sonra metabolik aktivite normal seviyesine döner, tipik olarak suboptimal tamir ile sonuçlanır. Hasarlanmış bölgenin kenarında çoğalan kondrositler defekt bölgesine migrasyon göstermez ve bu defekt yeni sentezlenen matriks ile doldurulamaz. Bazı vakalarda yüzeysel ülserasyon dışında tam kalınlık kırıkta kaybı veya OA gelişmeyebilir (1,31,73,74,75,76,77).

Artiküler kırıkta tidemark çizgisini geçen ve subkondral plağı zedeleyen lezyonlarda, vasküler dokularda normal olarak izlenebilen tamir yanıtı 3 fazda izlenir. Defekte hematoma oluşur ve fibrin pıhtısına organize olarak inflamatuvar yanıtı aktive eder. Fibrin pıhtısının vasküler fibroelastik tamir dokusuna transformasyonu tamir yanıtını stimüle eden sitokinlerin (TGF- β , trombosit kökenli büyüme faktörü, IGF, kemik morfogenez proteinleri) salınımına eşlik eder. Bu sitokinler diferansiyasyon olmamış hücrelerin bölgeye toplanmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını ve yapı iskeleti olarak görev alan fibrin ağına yerleşerek fibrokartilaj dokunun onarımını sağlar. Bu mezenşimal kök hücrelerin kaynağı, komşu eklem yüzeyinden çok altta yatan kemik iliğidir. Bu hücreler progresif olarak kondroblastlara, kondrositlere ve osteoblastlara dönüşerek kırıkta ve kemik matriksini sentezlerler. Zedelenmeden 6-8 hafta sonra tamir dokusunda yüksek oranda proteoglikan ve tip II kollajen ve daha az miktarda tip I kollajen bulunur. Defektin derin katmanlarındaki hücreler osteoblastlara dönüşerek enkondral ossifikasyon ile subkondral kemik defektini iyileştirirler. Bu rejenaratif doku fibrokartilaj bir tamir sürecine girerek kollajen tipi tip II'den tip I'e kayar (1,31,73,78,79,80,81).

Tipik olarak zedelenmeden bir yıl sonra tamir dokusu fibrokartilaj ve hiyalin kırıkta karışımına benzer ve tip I kollajen miktarı %20-40 arasındadır. Tamirin

kalitesi açısından osteokondral defektin büyüklüğü önemli bir faktördür. Genel bir kural olarak daha küçük defekt daha iyi tamir edilir (1,31,82,83).

Sinoviyal dokudaki değişimler

Hastalık patogenezinde katkıda bulunan düşük seviyeli inflamatuvar süreçler OA'da sinoviyal dokularda görülür. Erken OA'da bile bir ölçüde sinovitis gözlenmiştir. OA eklemlerinde gözlenen klinik semptom ve bulguların çoğu sinoviyal inflamasyonu (eklemlerde şişlik, effüzyon, tutukluk) yansıtır. OA'daki inflamasyon kristale bağlı (kalsiyum apatit veya CPPD) gelişen sinovitin sonucu olabilir. Yapılan bir çalışmada OA'da artroskopik olarak sinovit bulunmasının ilerleyici kıkırdak hasarı için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (1,31,84).

Sinoviyal histolojik değişiklikler arasında sinoviyal hipertrofi, döşeyici hücrelerin sayısının artması ile hiperplazi ve altta yatan dokuda lenfosit kümeleri ile infiltrasyon sayılabilir (1,31).

Kıkırdağın mekanik veya enzimatik hasarı sonucu kıkırdak yüzeyindeki kıkırdak yıkım ürünleri, sinoviyal dokudan veya makrofajlardan kollajenaz veya diğer hidrolitik enzimlerin salınımını tetikleyebilir. Kıkırdak yıkım ürünleri OA'da sinoviyal membranda mononükleer hücre infiltrasyonuna ve vasküler hiperplaziye neden olur. Bu düşük seviyeli inflamatuvar süreçlerin sonucunda yıkım sürecine katkıda bulunan sinoviyal IL-1 β ve TNF- α indüklenir. İnflamatuvar süreçler kıkırdak hasarının ilerlemesine katkıda bulunur (1,31,85,86).

2.2.5. Tanı ve değerlendirme

OA'da radyografik değişiklikler en erken 2. dekada ortaya çıkarken semptomların ortaya çıkışı genellikle 4. dekadan sonradır.

1. Ağrı: En önemli yakınmadır. Başlangıçta eklemi zorlayan hareketler sonrası ortaya çıkarken, ilerlemiş vakalarda minimal aktivite hatta istirahatte bile ağrı ortaya çıkabilir. Ağrının nedeni multifaktöryeldir. Kıkırdağın sinirsel uyarımı olmadığı için ağrı, intraartiküler ve periartiküler dokulardan kaynaklanır. Osteofitlerin periost irritasyonu, trabeküler mikrofraktürler, eklem çevresi kas spazmı, kapsülde distansiyon, hafif veya orta dereceli sinovit atakları veya erken

dönemde görülebilen kemikteki vasküler konjesyona bağlı intraosseöz basınç artışı ağrı kaynağı olabilir (2,10,17,31,32,43,44,50,87).

2. Sertlik: Genellikle sabahları veya belli bir süre hareketsizlik sonrası ortaya çıkar. Süresi inflamatuvar hastalıkların aksine 30 dakikayı geçmez. Zamanla kapsüller fibrozis ve eklem yapısının bozulması ile sertlik kalıcı olabilir (32,43,87).

3. Şişlik, Krepitasyon: OA'da önemli bir bulgudur. Eklem yüzeyindeki düzensizliklerden ve sinovyal sıvıdaki hava kabarcıklarından kaynaklanır. Hastalığın ileri evresinde klinik ayırım için en iyi bulgulardır (32,43,44,49,87).

4. Deformite: OA'da medial eklem kompartmanının tutulumu ile genu varus, lateral eklem kompartmanının tutulumu ile genu valgus deformitesi gelişebilir (33,44).

5. İnflamasyonun lokal belirtileri (şişlik, kızarıklık, ısı artışı): İnflamatuvar karakterde sinovyal efüzyon birikimi olduğu takdirde görülür (43,44).

6. Hareket kısıtlılığı: Efüzyon, kapsülde kalınlaşma, osteofitler, eklemde yeniden yapılanma ve deformite nedeniyle görülebilir (7,10,43,44,49).

7. Fonksiyon kaybı: Antalgik yürüme, yürüme mesafesinde kısılma, çabuk yorulma gözlenebilir. Ana nedeni ağrıdır fakat kas gücünde azalma ve eklem hareket genişliğinde azalma da sebep olabilir (7,10,43,49,87).

Tanı kriterleri

OA tanısı, çoğunlukla detaylı öykü ve tam bir fizik muayene ile konur. Bazı vakalarda tanı oldukça nettir ve tetkik gerekli olmaz. Ancak normal fiziksel muayene de OA tanısını dışlattırmaz. Hastalığın ilk yıllarında fizik muayene normal olabilir. (31,43,44,49).

OA tanısında en sık kullanılan kriterler, ACR tarafından ortaya konmuş olan kriterlerdir. Bu kriterler Tablo 2.2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Tutulan eklem göre (el, kalça, diz) OA tanısındaki ACR kriterleri (87)

	OA tanısı için gerekli koşullar
El	
Klinik	1, 2, 3, 4 veya
1. Son 1 ay içerisinde pek çok gün olan el ağrısı, acı veya sertlik	1, 2, 3, 5
2. Seçilmiş 10 el ekleminde ≥ 2 'sinde sert doku genişlemesi*	
3. ≥ 2 MKF (metakarpofalangial) eklemdede şişlik	
4. ≥ 2 DİF (distal interfalangial) eklemdede sert doku genişlemesi	
5. Seçilmiş 10 el ekleminde ≥ 1 'nda deformite	
Kalça	
Klinik ve radyografik	1, 2, 3 veya 1, 2, 4
1. Son 1 ay içerisinde pek çok gün olan kalça ağrısı	veya 1, 3, 4
2. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ≤ 20 mm/saat (laboratuvar)	
3. Radyografik femoral ve/veya asetabular osteofitler	
4. Radyografik kalça eklem aralığı daralması	
Diz	
Klinik	1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5
1. Son 1 ay içerisinde pek çok gün olan diz ağrısı	veya 1, 4, 5
2. Aktif eklem hareketlerinde krepitasyon	
3. ≤ 30 dakika devam eden sabah tutukluğu	
4. ≥ 38 yaş	
5. Fizik muayenede kemik büyümesi	
Klinik ve radyografik	1, 2 veya 1, 3, 5, 6
1. Son 1 ay içerisinde çoğu gün olan diz ağrısı	veya 1, 4, 5, 6
2. Eklem kenarlarında osteofitler (radyografi)	
3. OA deki tipik sinovyal sıvı	
4. ≥ 40 yaş	
5. ≤ 30 dakika devam eden sabah tutukluğu	
6. Aktif eklem hareketlerinde krepitasyon	

*: Seçilmiş on eklem; bilateral ikinci ve üçüncü PIF (proksimal interfalangial) eklemler, ikinci ve üçüncü DİF (distal interfalangial) eklemler, birinci KMK (karpometakarpal) eklemlerdir.

Laboratuvar

OA'da eklem kıkırdağındaki yıkımı tam olarak yansıtan ve rutinde kullanılan özgül bir tanısal test yoktur. Sinovyal sıvı, berrak ve non-inflamatuardır. Laboratuvar tetkikleri diğer hastalıklarla ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (31,33,44,87).

Görüntüleme yöntemleri

Direkt radyografiler çok hassas olmamalarına karşın OA tanısında en faydalı görüntüleme yöntemleridir. Radyolojik görünüm karakteristik olduğu için başka yöntemlere nadiren ihtiyaç duyulabilir (31,43).

OA'da sık görülen radyografik bulgular:

1. Eklem aralığında asimetrik daralma
2. Subkondral kemikte skleroz
3. Subkondral kistler
4. Marjinal osteofit oluşumu
5. Subluksasyon ve serbest cisimler (ileri vakalarda) (31,43,44,50).

Diz OA'sında radyolojik tanı için kullanılan Kellgren-Lawrence Skala'sı Tablo 2.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. OA'daki Kellgren-Lawrence evreleme sistemi

Evre 0	Normal	OA yok
Evre 1	Şüpheli	Şüpheli eklem aralığında daralma
Evre 2	Hafif	Olası eklem aralığı daralması Kesin osteofit
Evre 3	Orta	Kesin eklem aralığı daralması Çok sayıda osteofit Skleroz başlangıcı Kemik uçlarında olası deformite
Evre 4	Şiddetli	Eklem aralığında ileri daralma Büyük osteofitler Belirgin skleroz ve kistler Kemik uçlarında kesin deformite

Kemik yapıları daha iyi görüntülemek için bilgisayarlı tomografi, artroskopi, yumuşak dokular için MRG, eklem çevresi yapılar için USG'den faydalanılabilir (31,33,44,88).

2.2.6. Osteoartritin önlenmesi ve tedavisi

En etkili tedavi yöntemi korunmadır. Yaşlanma ve genetik gibi risk faktörleri değiştirilemese bile, diğer risk faktörlerinin tanımlanması ve modifikasyonu OA gelişimini ve ilerlemesini başarılı bir şekilde önleyebilir (10,11,13,89,90).

OA'da tedavinin temel amaçları:

- Ağrının ve diğer semptomların kontrolü ile hayat kalitesinin artırılması
- Hastanın ve ailesinin eğitimi
- Eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi
- Sakatlıkların önlenmesi ve/veya düzeltilmesi
- Eşlik eden hastalıkların tespiti ve tedavi edilmesi
- Tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi ve/veya tedavisi
- Kas gücünün korunması ve mobilizasyonun sağlanması (11,49,90,91)

OA'da tedavi hastalığın ağırlık derecesine göre düzenlenmelidir. Konservatif tedavi yaklaşımı hem yaşam kalitesini yükseltmekte hem de tedavi maliyetini düşürmede önemlidir (11,31,92).

Non-farmakolojik tedavi

Hasta eğitimi

OA tedavisinde önemli ilk adımdır. Hasta ve yakınları OA hakkında eğitilmelidir. Hastalığın tamamen geçici olmadığı, ancak alınacak basit ve uygun önlemler ve tedavi yöntemleriyle semptomlarının kontrol altına alınabileceği vurgulanmalıdır (31,33,37,49,90,92).

Diyet

Obezite diz ve muhtemelen kalça OA'sı için bir risk faktörüdür. Zayıflamanın hem semptomlarda düzelmeye neden olduğu, hem de hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirdiği saptanmıştır (4,7,13,37,50,90).

Fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri

OA tedavisinde fizik tedavinin yeri:

Kullanım endikasyonları: eklem hareketinde kısıtlanma, ağrı, kas atrofisi ve eklem instabilitesi, eklemlerin uyum bozukluğu ve anormal eklem kullanımı, diğer yöntemlere cevap vermeyen ağır semptomlar.

Tedavi amaçları: eklemlerde hareket genişliğini sağlayıp korumak, kasların gücünü artırmak ve devam ettirmek, eklem biyomekaniğini düzelterek aşırı yüklenmeyi önlemek, ağrı, tutukluk ve diğer semptomları gidermek.

Fizik tedavi ile ağrı ve sertlik azalmakta, kas spazmı hafifletmekte, paraartiküler yapılar güçlenmektedir (31,37,49,92).

Egzersiz

OA'lı hastalarda egzersiz programları ağrının azaltılmasına ve fonksiyonun düzeltilmesine katkıda bulunurlar (4,90). Eklem çevresi yapılar, özellikle kaslar OA ekspresyonunu etkilemektedir. Düzenli yürüyüş, yüzme gibi düşük/orta dereceli yüklenme oluşturan spor aktiviteleri ve egzersizler önerilmelidir. Aktif ve pasif eklem hareket açıklığı, izometrik, izotonik ve izokinetik güçlendirme egzersizleri OA tedavisinde sıklıkla kullanılan egzersizlerdendir (37,49,50,92). OA'lı hastalar egzersiz yapmaya teşvik edilmelidirler. Aktivite sırasında ağrının ortaya çıkışı egzersiz toleransının aşıldığının göstergesidir ve aktiviteyi sonlandırmayı gerektirir (4).

Fizik tedavi modaliteleri

Fizik tedavi modaliteleri OA tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır ve başlıca yardımcı cihazlar, termal uygulamalar ve günlük yaşam aktivitelerinin modifikasyonundan oluşurlar (4,49,92) (Tablo 2.4).

Termal yöntemler

1. Yüzeysel ısı (hot-pack, fluidoterapi, parafin banyosu, infraruj)

Yüzeysel sıcaklığın soğuk uygulamalara karşı bir avantajı yoktur. Ancak hastalar genellikle sıcaklığı tercih etmektedirler. Sıcak ağrıyı, eklem sertliğini, kas spazmını azaltmakta ve kontraktürlerin oluşumunu engellemektedir (4,31,37).

2. Derin ısı (US, KDD)

US tedavisi osteoartritte ağrıyı dindirmek, kas spazmını azaltmak ve fibroz dokunun esnekliğini iyileştirmek amacıyla uygulanır. Cochrane derlemesinde diz OA'da US plasebo veya KDD'den üstün bulunmamıştır (19,93,94).

KDD tedavisi osteoartritte popüler ve eski bir tedavi olmasına rağmen kullanmadan önce dikkatli olmak gerekir. OA'da klinik tabloyu bazen ağırlaştırdığı ve mevcut ağrıyı daha da arttırdığı görülmüştür. Bunun muhtemel sebebi kollajen doku proliferasyonunun ısıyla indüklenmesi ve eklem çevresinde yapışıklıklara sebep olarak eklem kısıtlılığına yol açmasıdır. Sürekli KDD OA'lı eklemlerde sıcaklıktan dolayı hasara yol açabilir ama pulse KDD ısı etkisinden çok uygulandığı alana alternatif etki ettiği için daha etkili olabilir (10,11).

Yapılan çalışmalarda termal veya atermal etkili KDD uygulamaları ile ağrı, eklem sertliği, fonksiyonel durum, mobilite ve lökosit işaretli sintigrafi ile değerlendirilen sinoviyal inflamasyon bulguları açısından plasebodan üstün sonuç elde edilmemiştir (94,95,96).

3. Soğuk uygulama (cold-pack, spreyleme)

Daha çok akut vakalarda kullanılmakta ve ağrının şişliğin ve inflamasyonun giderilmesinde yararlı olmaktadır (4,3). Soğuk kas içiğinde afferent deşarjları bloke ederek ve periferik sinir iletimini yavaşlatarak analjezik etki gösterir (7,11).

4. Hidroterapi

Hidroterapi, ısı etkisi ile ve suyun kaldırma kuvveti sonucu yer çekiminin kısmen elimine olması nedeniyle egzersize uygun ortam sağlar. Ayrıca relaksasyona katkıda bulunur ve proprioseptif feedback sağlayabilir (11,91).

5. Kaplıca tedavisi

Termal banyolar ya da kaplıcalar hidroterapi için uygun ortamlardır. Hidrostatik basınç dolaşımı etkiler ve venöz göllenmeyi azaltır. Suyun türbülansı ve viskozitesi hareket hızı ile paralel artan direnç oluşturarak hafif rezistif egzersize olanak sağlar (11,31,37).

Elektroterapi

Analjezik amaçla kullanılan modalitelerdendir. Bu amaçla orta (İnterferans akım) ve alçak frekanslı (TENS, diadinamik akım) akımlar kullanılabilir.

TENS: En yaygın olarak kullanılan elektroterapi modalitesidir. Ağrı üzerinde etkili olduğu, ağrı eşiğini artırdığı ve analjezik etki sağladığı kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Cochrane derlemesinde konvansiyonel ve akupunktur benzeri TENS'in diz OA'da ağrı ve eklem sertliğini azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır (37,49,97,98).

Diğer fizik tedavi yöntemleri

Pulsatil elektromanyetik alan

Akupunktur

Manipulasyon

Masaj, yoga, lazer, ultraviyole

Yardımcı cihazlar

Ortezler ve yardımcı cihazlar sıklıkla egzersiz programının tamamlayıcısıdır. Eklem üzerine binen yükü azaltarak semptomlarda düzelmeye yol açarlar. Baston, koltuk değneği gibi cihazlar doğru kullanıldıklarında destek tabanını artırır, alt ekstremitte eklemlerine binen yükü azaltarak ağrıyı geçirirler. Darbe emici ayakkabılar ve ayakkabı içerisine yerleştirilen tabanlıklar yürüme

sırasında hissedilen ağrıyı azaltırlar. Bütün bu cihazların amacı hastanın daha aktif ve uyumlu olmasını sağlamaya ve fonksiyonel bağımsızlığını korumaya yöneliktir. Tuvaletin yükseltilerek hastaya uygun hale getirilmesi, hastanın giyinmesine yardımcı olacak cihazların (örn: çorap giymesine yardımcı baston) sağlanması, banyoya girip çıkmasında destek alacağı duvar barlarının düzenlenmesi son derece yardımcıdır (4,31,37).

Tablo 2.4. Diz OA'lı hastalarda fizik tedavi (sistemik derlemelere göre kanıt düzeylerini içeren bulguların özetleri)

	Karşılaştırma	Sonuçlar	Kanıt Derecesi
Egzersiz	Eğitim, telefon görüşmeleri	Ağrıda azalma Fiziksel fonksiyonda düzelme Psikolojik sonuçlarda farklılık	Yüksek Yüksek Orta
Kilo Verme	Egzersiz, Yürüyüş	Ağrıda azalma	Yüksek
Pulse Elektromanyetik Enerji	Plasebo	Ağrıda farklılık	Orta
Akupunktur	Sham, TENS, Fizik Tedavi	Ağrıda azalma	Orta
TENS	Plasebo	Ağrıda azalma	Orta
Düşük Güçte Lazer Terapi	Plasebo	Ağrıda azalma	Orta
Hasta Eğitimi	Sham elektrik stimülasyon	Psikolojik fonksiyonlarda düzelme Ağrıda farklılık	Orta Orta
Ultrason	Plasebo, galvanik akım	Net Değil	Düşük
Elektrik Stimülasyon Yardımcı Cihazlar Termoterapi	Plasebo, Diğer Önlemler	Net Değil	Düşük
Masaj Traksiyon Bantlama		Bilgi içermiyor	Sistemik derlemelerde kanıt yok

Farmakolojik tedavi

1. Sistemik ilaçlar

Parasetamol, NSAİİ, Opioid analjezikler, yavaş etkili semptomatik ilaçlar (kondroitin, diaserein, glukozamin) kullanılmaktadır (11,31,92).

OA'nın medikal tedavisinde parasetamol ilk tercih edilecek olan ilaçtır. Zayıf bir COX inhibitörü olan bu drog yapılan çalışmalarda diz OA'sının tedavisinde ibuprofen kadar etkili bulunmuştur. Diğer ilaçlara göre yan etkileri daha azdır. NSAİİ'da görülen gastrik yan etkilere parasetamol tedavisinde rastlanmaz ancak son epidemiyolojik çalışmalar önerilen dozlarda alındığında bile (maksimum 4 g/gün) uzun süreli kullanımının renal toksisiteye neden olabileceğine işaret etmektedir. Hepatotoksiste yüksek dozlarda görülen bir komplikasyondur. Bütün bunlara rağmen parasetamol NSAİİ'dan genel olarak daha emniyetlidir (4,87,89,91).

NSAİİ'ler OA'lı hastalarda en yaygın kullanılan preparatlardır. Parasetamole cevap vermeyen hastalarda NSAİİ'ler tedaviye eklenebilir. Bütün NSAİİ'ler kişisel cevap farklılıkları göstermekle birlikte birbirine yakın etkinlik göstermektedirler. COX enzimlerini (COX1-COX2) nonspesifik olarak inhibe ederek etki ederler. Analjezi için gereken doz antiinflamatuvar dozdan daha düşüktür. OA'lı hastalarda inflamatuvar artritlilerden daha düşük dozlarda kullanılmaları önerilmektedir. Majör yan etkileri gastrointestinal (gastrit, peptik ülser, kanama) ve renaldir (interstisyel nefrit, renal yetmezlik). Yan etki riski özellikle yaşlı popülasyonda artmaktadır. NSAİİ'lere alınan terapötik cevap, hastadan hastaya değişir. Selektif COX2 inhibitörlerinin geliştirilmesi gastroprotektif ajanlara olan ihtiyacı azaltacaktır. Bu tür ilaçlar inflamasyon bölgesindeki COX enzimini inhibe ederken, gastrik mukoza ve böbreklerdeki yapısal enzimi inhibe etmemektedirler (4,11,31,90,91).

Narkotik analjezikler OA'da diğer tedavilere cevap vermeyen şiddetli ağrılarda kullanılırlar. Son yıllarda popüler olan tramadol hem opioid reseptörler üzerinden hem de serotonin geri alımını inhibe ederek OA'daki gibi kronik ağrı durumlarında başarıyla kullanılmaktadır. Bağımlılık yapıcı etkisinin olmayışı önemli bir avantajdır. Bulantı, konstipasyon, baş dönmesi, terleme kullanımını sınırlamaktadır (4,31,90,91).

Kondroitin sülfat oral olarak kullanılan bir preparattır. Preparatları esas olarak kondroitin 4 sülfat ve kondroitin 6 sülfat içerir. Bu büyük molekülün mide barsak

yolu ile emilimi sınırlıdır. Ancak %10'u emilmektedir. Bazı ülkelerde diz ve kalça OA'nın tedavisi için onay almıştır (4,10,11,92). Kondroidin sülfatın OA'da semptom modifiye edici ilaç olarak kullanımının temeli kondroidin sülfatın yaşlanma ile birlikte ve OA'da azaldığı gözlemine dayanmaktadır (11,31,91,97).

Glukozamin sülfat mukopolisakkarit sentezinde rol oynar (4). Üç tip glukozamin türevi mevcuttur. Bunlar; glukozamin hidroklorür, glukozamin sülfat ve N-Asetil glukozamindir. Son zamanlardaki randomize, kontrollü denemeler ve analizlerden elde edilen sonuçlar glukozamin sülfat ve kondroitin sülfatın halen üzerinde tartışılıyor olsa bile osteoartritte semptomatik etkinliklerinin olduğunu göstermektedir. Eklem yapısı üzerine olan etkileri bakımından ise glikozamin sülfat ve kondroitin sülfatın OA'nın ilerlemesine engel olduklarına dair güçlü deliller, araştırmalar ile ortaya konulmuştur. Altı ay içinde tedaviye yanıt yok ise kesilmelidir. Glukozaminin insülin rezistansı üzerindeki etkileri konusunda çeşitli çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Etki mekanizması açık değildir (7,10). Bu konudaki araştırmalar halen kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda glukozaminin belirgin bir yan etki veya kontrendikasyonu saptanmamıştır. Toksikolojik açıdan doz güvenilirliği konusunda yapılan çalışmalarda, glukozaminin 2000 mg/gün dozuna kadar ve kondroitin sülfatın 1200 mg dozuna kadar kullanımının güvenli olduğu belirlenmiştir (91,97).

Diaserein antiinflamatuvar bir ajandır. İlacın IL-1'i inhibe ettiği yolunda kanıtlar vardır. Diğer potansiyel etki mekanizmaları, nötrofil ve makrofajların fagositoz, kemotaksi ve migrasyonlarının redüksiyonu; serbest radikallerin üretiminin inhibisyonu olarak düşünülmektedir. Klinik çalışmalar ağrı tedavisinde etkin olduğunu ortaya koymuştur. Prostaglandin sentez inhibisyonu yapmadığı için NSAİİ'le karşılaştırıldığında daha güvenili profile sahiptir. Etkisi tedavinin başlangıcından 4 hafta sonra ortaya çıkar, yavaş etkili bir ajandır. Ayrıca NSAİİ'den farklı olarak ağrı azaltıcı etkisi bırakıldıktan sonra 1-2 ay daha devam eder. Kalça OA'da yapılan bir çalışmada tenoksikamla kıyaslanabilir bir etki gösterdiği gözlenmiştir. Hastaların %37'sinde yan etki olarak diare görülmüştür (4,99).

2. Eklem içi enjeksiyonlar

İntraartiküler kortikosteroidler özellikle inflamasyonun varlığında son derece yararlıdır. OA'da hızlı etkili semptomatik bir ilaçtır. OA alevlenmelerinin kısa süreli tedavilerinde özellikle effüzyon varlığında kullanımı yararlıdır. Metilprednizolon asetatın intraartiküler enjeksiyonu stromelizin sentezini dolayısıyla OA'daki kartilaj lezyonlarının progresyonunu ve osteofit formasyonunu engellemektedir (6,11,19,30). Günümüzde bir ekleme yılda 3-4 injeksiyondan fazlası önerilmemektedir. Sistemik kortikosteroidlerin OA tedavisinde yeri yoktur. Uzun süre düşük doz oral kortikosteroid kullanımı (\square 10mg/gün) OA'nın eroziv formu için önerilmektedir (4,49,50,89).

İntraartiküler olarak uygulanan, sentetik ya da doğal hyaluronik asit türevlerinin OA'da ağrı ve mobilitiyi uzun süreli olarak düzelttiği bildirilmiştir. Esas olarak düşük ve yüksek molekül ağırlıklı olarak sınıflanır. Hafif ve orta şiddette OA'da yararlı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca kısa süreli lubrikan etki, sinoviyal sinir uçlarının tamponlanması sonucu oluşan analjezik etki ve normal hyaluronik asit üretiminin uyarılması gibi etkileri de rapor edilmiştir. Üç hafta boyunca haftada bir kez yapılan intraartiküler hyaluronan tedavisinin, 45 günlük izlem sonucu tek bir intraartiküler hyaluronan tedavisinin, tek bir intraartiküler depo kortikosteroid injeksiyonundan daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir. Günümüzde intraartiküler hyaluronan tedavisi hastalık modifiye edici değil, semptom modifiye edici olarak düşünülmektedir. Ancak bu tedavi çok pahalıdır ve maliyet/yarar oranı çok düşüktür (4,11,89).

3. Topikal analjezikler

Son yıllarda kapsaisin büyük popülerite kazanmıştır. Kapsicum (biber) dan üretilen bu ajanın yan etki profili çok düşüktür. Substance P tarafından düzenlenen ağrı transmisyonu üzerine etki ederek OA'daki ağrıyı geçirir. Sürüldüğü yerde geçici bir yanma hissi oluşturur. Topikal kapsaisin giderek artan oranlarda OA'da kullanılmaktadır (4,90,92,100).

Diğer topikal ajanların yararını kanıtlayan klinik çalışma sayısı kısıtlıdır. Topikal diklofenak ve plaseboyu karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma ağrının giderilmesinde diklofenakin plaseboya göre üstün olduğunu göstermiştir. (13,38,90,100).

Cerrahi tedavi

Medikal tedaviye cevap alınamayan, ciddi semptomları olan ve günlük yaşam aktivitelerinde progresif limitasyonu olanlarda ortopedik cerrahi önerilmektedir (7,10,13,89)

Artroskopi: Tidal irrigasyon ya da artroskopik lavaj internal mekanik bozukluğu olmayan seçilmiş vakalarda semptomlarda anlamlı düzelmeler sağlamaktadır. Eklem boşluğundaki serbest kıkırdak, kemik ve menisküs parçalarının dışarı alınması şeklinde gerçekleştirilen eklem debridmanı, bazı hastalarda eklem mekanik fonksiyonunu düzeltebilir ve ağrıyı azaltabilir. Ancak eklem lavajı ve artroskopik debridmanın etkileri yine de tartışmalıdır. Kıkırdak dejenerasyonunun ilerlemiş olduğu bölgelerdeki subkondral kemiğin cerrahi perforasyonu, tamir dokusunun oluşumunu harekete geçirir; ancak bu tamir dokusu normal eklem kıkırdağının özelliklerine sahip değildir ve sıklıkla dejenerasyona uğrar (4,7,10,13,89,100).

Osteotomi: Eklemdeki pozisyon anormalliklerini düzelterek yükün ileri derecede dejenerasyona uğramış bölgelerden eklem kıkırdağı henüz yerinde olan bölgelere aktarılmasını sağlayan bir cerrahi tekniktir. Kalça ve diz osteotomileri semptomları azaltabilir yeni eklem yüzleri oluşumunu uyarabilir ve deformiteleri düzeltebilir. Efektif rehabilitasyon bu işlemin ayrılmaz bir parçası olduğu için, genç hastalar osteotomiye daha iyi cevap vermektedir. Osteotomi için en iyi adaylar 60 yaşından küçük aktif ve 10° den az fleksiyon kontraktürü olan hastalardır. İyi seçilmiş vakalarda osteotomi eklem replasmanı ile kıyaslanabilir klinik sonuçlar sağlamaktadır (4,7,10,13,89).

Unikompartmantal ve total diz replasmanı: Eklem çıkarılarak yerine polietilenden, metalden veya diğer sentetik materyallerden yapılmış protezlerin yerleştirilmesi, ağrıyı etkili bir şekilde giderir ve mobilitenin korunmasına ve artmasına yardımcı olabilir. Gerek kalça, gerek diz eklemi replasmanları sık sık uygulanmaktadır. Yakınlarda kaydedilen gelişmeler, omuz ve dirsek replasmanlarında kullanılacak daha iyi yöntemler ve protezler geliştirilmesine olanak vermiştir. Ancak eklem replasmanının da sınırları vardır. Bu girişimle, eklem kıkırdağının mekanik özelliklerine ve dayanıklılığına sahip bir eklem yüzeyi elde edilemez. Ayrıca protezler, hastanın kemiklerine tespit edilmek durumundadır.

Bugün bulunan sentetik maddelerin hiç biri, eklem kıkırdağının düşük sürtünmeyle kayganlık sağlama ve yükü sinoviyal eklemde çeşitli noktalarına dağıtma özelliklerini tam olarak taklit edememektedir. Protezlerin ömrü de sınırlıdır; çoğu kalça ve diz protezleri yaklaşık 8 yıl veya biraz daha fazla dayanabilmektedir. Dolayısıyla genç, aktif hastalarda eklem replasmanı mümkün olduğunca geciktirilmelidir (4,7,10,13,89). Diz OA'lı olan hastalarda eklem replasmanı başarısız olmuş ise kurtarıcı girişim olarak eklem füzyonu düşünülebilir (7).

Araştırma aşamasında olan diğer tedaviler

Tenidap; COX ile IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi bazı sitokinleri inhibe eden yeni bir ilaçtır. Hastalığı tedavi edici bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Altı yüz altmış beş hastada yapılan bir çalışmada artroskopik ve radyografik olarak diz OA'da progresyonu yavaşlattığı gösterilememiştir. Ancak köpek modellerinde OA'nın klinik seyrini yavaşlattığı ve kıkırdak hasarını azalttığı gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında CRP düzeyini azalttığı bildirilmiştir (4,11,100).

Bifosfonatlar OA'lı kişilerde etkilenmiş eklemlerde periartiküler kemik mineral dansitesinin düşük ve burada kemik dönüşüm hızının yüksek olması, osteoartrit ve osteoporozlu kişilerde kemik dönüşüm belirleyicilerinin seviyelerindeki benzerlik nedeniyle hayvan osteoartrit modellerinde bir bifosfonat olan risedronat ve zoledronik asid çalışılmıştır. Risedronatın yüksek dozda (15mg/gün) kullanımı; kartilaj degradasyonu markırlarını güçlü bir şekilde azaltır ve subkondral kemiğin yapısal bütünlüğünü koruyarak OA'nın radyolojik progresyonunun azalmasında katkıda bulunabilir (10,11,101).

Stronsiyum ranelat kondrorezorpsiyon işlemlerini uyarmaksızın direkt iyonik etki ile in vitro insan kıkırdak matriks formasyonunu kuvvetle stimüle etmektedir (11).

OARSI kalça ve diz OA tedavi rehberinde bulunan öneriler 4 başlık altında ve 25 maddede toplanmıştır. Bu öneriler diz OA açısından değerlendirilerek aşağıda özetlenmektedir (10).

Genel Öneriler

1. Optimal tedavi non-farmakolojik ve farmakolojik tedavinin bir arada yapılmasıyla sağlanır.

Non-farmakolojik tedavi modaliteleri

2. Tüm hastalara bilgilendirme ve eğitim verilmelidir.
3. Düzenli telefon irtibatı klinik iyileşme sağlar.
4. Ağrıyı azaltmak, fonksiyonel düzeyi artırmak için egzersizler, koltuk değneği, yürüteç (fizik tedavi değerlendirmesi) önerilir.
5. Düzenli aerobik, kas güçlendirme ve EHA egzersizleri yapılmalıdır.
6. Aşırı kilolu olanlar kilo vermeleri için motive edilmelidir.
7. Karşı elde baston ya da koltuk değneği kullanılması ağrıyı azaltır.
8. Hafif/orta varus ya da valguslu diz OA'da diz breysi stabiliteyi artırır ve düşme riskini azaltır.
9. Diz OA'lı her hastada tabanlık ve uygun ayakkabı üzerinde durulmalıdır.
10. Bazı termal modaliteler diz OA'da etkili olabilir.
11. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) kısa süreli ağrının kontrolünde etkilidir.
12. Semptomatik diz OA'da akupunktur semptomatik rahatlama sağlayabilir.

Farmakolojik tedaviler

13. Hafif-orta ağrılı diz OA'da asetaminofen (4 g/gün'e kadar) ilk oral seçenek olabilir.
14. Semptomatik diz OA'da NSAİİ'ler (artmış gastrointestinal risk varsa proton pompa inhibitörleri/misoprostol ile birlikte) en düşük etkili dozda kullanılmalıdır.
15. Topikal NSAİİ veya kapsaisin adjuvan olarak kullanılabilir.

16. Orta ve şiddetli ağrısı olan ve oral analjezik veya NSAİİ'lere yanıt vermemiş ya da efüzyonlu diz OA'da intraartiküler (İA) kortikosteroid enjeksiyonu kullanılabilir.
17. İA hiyaluronik asit enjeksiyonu yararlı olabilir. İA kortikosteroidlere göre daha geç ama daha uzun etki sağlar.
18. Glukozamin ve/veya kondroitin semptomatik iyilik sağlar ancak 6 ay içinde yanıt alınmadığı takdirde sonlandırılmalıdır.
19. Semptomatik diz OA'da glukozamin ve kondroitin sulfat yapısal modifiye edici ilaçlar olarak düşünülebilir.
20. Refrakter ağrının giderilmesinde zayıf opioidler ve narkotik analjezikler düşünülebilir.

Cerrahi tedaviler

21. Non-farmakolojik ve farmakolojik tedaviye rağmen ağrı ve fonksiyon kaybı başlayan hastalar eklem replasman cerrahisi açısından değerlendirilmelidir.
22. Unikompartmantal diz replasmanı tek komparmanlı diz OA'da etkilidir.
23. Genç ve aktif semptomatik unikompartmantal diz OA'da yüksek tibial osteotomi gibi eklem koruyucu cerrahi yaklaşımlar düşünülmelidir.
24. Eklem lavajı ve artroskopik debridmanın etkisi çelişkili olup plasebo etki yapabilir.
25. Eklem replasman cerrahisi başarısız olduğunda eklem füzyonu son çare olarak düşünülebilir (7,10).

OA'da yapı ve hastalık modifikasyonu henüz başarılammıştır. Devam eden çalışmalar bu amacın gerçekçi olup olmadığı konusunda bir cevap bulabilir (13).

2.3. Lazer

İngilizce 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' sözcüklerinin baş harflerinden oluşmaktadır. 'Uyarılmış Işınım Yayınımı ile Işığın Yoğunlaştırılması' anlamına gelen bu terim, kısaca yoğunlaştırılmış ışık olarak tanımlanabilir. Fizik tedavi alanında kullanılan düşük güçteki lazerin dalga boyu

elektromanyetik spektrumda görünen ışık veya kızıl ötesi bölüme uyan bir elektromanyetik enerji formudur (18,19,102).

2.3.1. Lazerin fiziksel özellikleri

Monokromatizm (Fotonların birbirlerine uygunluğu): Lazer ışığını yapan elektromanyetik radyasyon, aynı dalga boyunda ve renktedir (HeNe lazer 632.8 nm, GaAr lazer 904nm). Spektrumu son derece dardır. Oysa normal ışık değişik dalga boylarına sahip ışıklardan meydana gelir ve değişik renkleri barındıran bir ışık demeti meydana getirir. Spektrumu oldukça geniştir (17,18,102).

Kohorens (uyumluluk): Lazer ışınları aynı faz ve aynı yönde birbirine paralel seyreden ışık dalgalarından meydana gelir. Bu paralel dalgalar aynı zamanda birbirlerini kuvvetlendirirler. Buna uyarılmış yayılım denir. Lazer ışınlarının dağılmama özelliği enerjinin bir noktada odaklanmasını sağlar. Normal ışığı oluşturan dalgalar ise aynı anda aynı fazda ve yönde bulunmadıkları için dağınık bir şekilde çevreye yayılırlar (17,18,102).

Düşük diverjans (dağılırlık): Lazer ışınlarının saçılması son derece azdır. Uzak mesafelere kadar aynı incelikte ulaşabilir. Normal ışık ise çok kısa süre ve mesafede yayılır (17,18,102).

Enerji taşıyıcılık: Lazer ışınlarının büyük bir elektromanyetik alan gücü vardır ve buna bağlı olarak enerji taşıyıcı özelliğe sahiptir. Küçük yüzeylere yoğun bir enerji aktarılabilirler. Enerji yoğunluğunu istenilen şekilde ayarlama ve yönlendirme olanağı vardır (18,102).

Lineer polarizasyon: Optik filtreler sayesinde sadece 90 derece açı ile gelen ışınların geçmesine izin verir (18,102).

Absorbe edilebilme, yansıtılabilir, iletilebilir: Lazer ışınları radyant enerjinin diğer formları gibi absorbe edilebilir, yansıtılabilir ve iletilebilir (17,18,102).

2.3.2. Lazer türleri

Güçleri bakımından 3'e ayrılırlar.

Düşük güçte lazerler (Yumuşak / nontermal lazerler): Aktif madde olarak He-Ne gazını kullanırlar. 632.8 nm dalga boylu kırmızı ışıktan meydana gelir. Penetrasyon derinliği direkt olarak 0,8 mm'nin üzerindedir. İndirekt olarak 10-15mm arasındadır. Doku ısısını artırmazlar. Bazı araştırmacılar tarafından kollajen liflerinin ve hücrelerin çoğalmasını sağladığı ve analjezik etkisi olduğu ileri sürüldüğünden; yara iyileşmesinde ve kas iskelet sisteminin kronik ağrılı durumlarında kullanılabileceği savunulmaktadır. Düşük güçte lazer tedavisi; muskuloskeletal ağrı ve karpal tünel sendromu ile ilişkili el ve el bileği ağrısının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (18,103,104,105). He-Ne lazer dermatolojide daha yararlıdır (4). Işık kaynağına devamlı bakılırsa gözde harabiyet yapabilir (18,103,104,105).

Orta güçte lazerler (yarı iletken lazer): Bu grupta da GaAr ve GaAlAr lazer yer alır. Dalga boyu 830- 904 nm'dir. Bunlar da doku ısısını artırmazlar. Direkt 10-15 mm'ye penetre olurlar. İndirekt etki 30-40 mm'dir. Bu nedenle kas iskelet sistemi ağrılarında, akut ve derin ağrılarda GaAr uygulaması daha etkindir. Lazer ışınının direkt göze gelmesi tehlikeli olabilir (18,103).

Güçlü lazerler (Sert / Sıcak lazerler): Argon, CO₂ ve Neodyum Yitrium Aliminyum Oxide Garnet (NdYAG) lazer bu gruptadır. Kırmızı ötesi ışık meydana getirirler. Doku ısısını artırır ve dokulara zarar verebilirler (18,103).

Karbondioksit lazer: Dalga boyu 10.6 nm'dir. Uzun dalga boyu nedeniyle su, proteinler, nükleik asitler ve yağ dokusu tarafından absorbe edilir. Çok kullanışlı bir lazer tipidir. Mikrocerrahi kullanımlar için en uygun lazer türüdür. Hızlı doku iyileşmesine ve minimal skarlaşmaya neden olan mükemmel bir ablasyon etkisi vardır (18).

Argon Lazer: Elektromanyetik spektrumun görünür mavi yeşil bölümünde bulunan iki ayrı dalga boyunda ışın oluşturur (488 ve 514 nm). Özellikle göz hastalıklarında kullanılmaktadır. Son zamanlarda tıkalı damarların açılması amacıyla da kullanılmaktadır (18).

Neodmiyum-Neon (Nd-Ne) lazer: Dalga boyu 1064 nm'dir. Dokuda karbondioksit lazere göre daha derinlere ulaşır. Çünkü doku sıvıları bu lazerin oluşturduğu ışını absorbe etmezler. Hücre içi proteinler enerjiyi absorbe ederek ısınırlar. Özellikle tümör tedavisinde ve endoskopide kullanılır (18).

Fizik tedavide düşük ve orta güçte lazerler kullanılır. Ancak orta güçte lazer olarak tanımlanan kırmızı ötesi lazerlerin güçleri düşük güçte lazerlere yakındır. Bu nedenle çoğu sınıflandırmada düşük güçte lazerler içinde yer alırlar. Düşük enerjili lazer tedavisinde çok düşük enerji düzeyi kullanıldığı için, dokularda meydana gelen sıcaklık değişikliği 1°C'nin altında kalmaktadır. Bu nedenle bu tedavi sırasında gözlenen etkileri termal etkilerle açıklamak mümkün değildir ve nontermal etkiler üzerinde durulmaktadır (17,18,102,103).

Lazer ışını sürekli veya kesikli olarak uygulanır. Ağrı tekniğinde tam temas tekniği kullanılır. Ayrıca kontakt tekniğiyle maksimum güç dansitesi hedef hücreye ulaşır. Böylece tedavinin etkinliği daha fazla olur. Ağrı için ağrı ile ilişkili tetik ve akupunktur noktaları stimüle edilebilir. Tedaviye ağrı geçene kadar devam edilir. Doz J/cm^2 olarak, patolojik duruma, ışınlanan alanın yüzeyine, toplam tedavi zamanına, lazerin model ve tipine göre belirlenir. Lazer hastaya uygulandığında ışınlar deri ile dik açı yapacak şekilde uygulanmalıdır. Dik açının dışında uygulandığında penetrasyon derinliği azalmaktadır (18,102,103).

2.3.3. Lazerin fizik tedavi ve rehabilitasyonda kullanımı

Lazerin temel etki mekanizması doku stimülasyonudur. Bu stimülasyon hücre, vasküler doku, interstisiyel doku ve immün sistem seviyelerindedir. Lazerin biyostimülasyonda sorumlu etkisinin polarizasyon olduğu bildirilmiştir. Lazer ışınlarının fotonları biyolojik ortama girdiklerinde kendileri ile uyumlu enerji seviyeleri olan organizma moleküllerine enerji verirler. Kırmızı ışık lazerler (600-700 nm) suda absorbe olduklarından, derinin altından 4-5 mm öteye geçemezler. Kırmızı ötesi lazerler suda absorbe olmadıklarından, deri altına 5-6 cm mesafedeki kemik, eklem ve kas gibi hedef dokuya etki edebilir.

Lazer vücut üzerinde başta biyostimulan, analjezik ve antiinflamatuvar etki göstermektedir. Biyostimulan etkisi, hücresel seviyede mitokondriler tarafından absorbe edilerek, ATP havuzu ve sitoplazmik hidrojen konsantrasyonunu artırması ile açıklanmaktadır. Hücresel düzeydeki araştırmalarda elektron transport değişiklikleri yaptığı, fibroblast kollajen sentezini artırdığı gösterilmiştir (15,18,19,104,105,106,107). Lazer tedavisi, lezyon oluşturulan kıkırdağı etkilediği gibi, sağlıklı kıkırdağı da etkilemektedir. Lezyon yakın olması nedeniyle ışına maruz

kalan kondrositlerde glukozaminoglikan ve mukopolisakkarid asitlerin üretimi artmaktadır (15). Bu tür histolojik değişiklikler, dokular ile lazerin etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Lazer ışınları, lokal trofik faktorlerin oluşumunu hızlandırır ve buna bağlı olarak beslenme kaynakları, yeni damar oluşumu artar. Bu süreç, lezyon bölgesinde iyileşme ile sonuçlanır (15).

Lazerin analjezik ve antiinflamatuvar etkisi birçok mekanizmayla açıklanmaktadır. Anormal kasılmış kas lifleri depolarize ve repolarize olmakta, kas arteriollerindeki spazm azalarak reaktif vazodilatasyon olmakta ve mitokondrilerin uyarılmasıyla transport ve metabolik proseslerde değişiklikler meydana gelmektedir. Adenozintrifosfat oluşumuyla enerji süreci aktive edilmektedir. Waylonis ve arkadaşları düşük güçlü lazerlerin dokularda endorfin seviyesini arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca sinir pleksuslarında asetil kolin salınımını arttırdığını, serotonin ve endojen opiyat salınımını artırarak, prostaglandin E2 konsantrasyonunu azaltarak ağrıyı etkilediği gösterilmiştir. Böylece lazerin tedavi alanındaki hücreler üzerine lokal, vücut üzerine sistemik etki gösterdiği söylenebilir (18,19,105).

Lazer aynı zamanda kemik iliğinde hematopoezi uyardığı, lenf akımını hızlandırdığı ve immün sistemi özellikle makrofajları stimüle ederek antibakteriyel etkili olduğu ileri sürülmektedir (15,18,19,106,107).

2.3.4. Doz ve Radyasyon Parametreleri

Lazer güç verimi: Genellikle mW veya W şeklinde ifade edilir ve her alet için üretim esnasında oluşturulan fiks bir değerdir.

Lazer güç yoğunluğu: Birim alana düşen güç verimini yansıtmaktadır.

Güç yoğunluğu (W / cm^2) = Lazer güç verimi (W) / Işık alanı (cm^2)

Işık alanı (cm^2) = Çap² (cm^2) x 0,7854 veya Pi x Yarıçap² (cm^2)

Enerji (Joule/J): Tedavi için birim zamanda (saniye) açığa çıkan lazer güç verimi ifade eder. Işınlanan her nokta için veya birçok nokta ışınlanıyorsa total olarak ifade edilebilir.

Enerji (J) = Lazer güç verimi (W) x Zaman (sn)

Enerji yoğunluğu: Birim alana (cm^2) düşen enerjiyi ifade eder. Kas-iskelet sisteminin ağırlı durumlarında 1-30 J / cm^2 'lik enerji yoğunlukları kullanılsa da genellikle tercih edilen doz 1-12 J / cm^2 'dir.

$$\text{Enerji yoğunluğu (J/cm}^2\text{)} = \text{Enerji (J)} / \text{Işık alanı (cm}^2\text{)}$$

Frekansı: Lazer tedavisi sürekli veya kesikli şekilde uygulanabilir. Kesikli birimler için atım tekrarlama oranı Hertz cinsinden ifade edilir ve 2 ile birkaç bin arasında değişmektedir

Lazer hastaya her gün uygulanabileceği gibi aralıklarla da uygulanabilir. Kas iskelet sisteminin ağrılı durumlarında tercih edilen tedavi süresi bir noktaya 2-5 dakika, toplam 10-20 seansdır (18,102).

2.3.5. Lazerin endikasyonları

Yara iyileşmesi, yanıklar, deri ülserleri, kırıklar, yumuşak doku yaralanmaları, sinir dokusunun iyileşmesi, nöropatik ve nörojenik ağrılar, yumuşak doku romatizmaları, tendinit ve bursitler, epikondilit, osteoartrit ve romatoid artrit, radikülopati, karpal tünel sendromu, trigeminal nevralji, post herpetik nevralji, kronik osteomyelit, nörovasküler trofik bozukluklar gibi romatoloji, fizik tedavi ve ortopedi alanına giren çok geniş bir endikasyon bildirilmektedir (18,102,106,107). Ayrıca diş hekimliğinde, cerrahi alanlarda ve endoskopik girişimlerde de kullanılmaktadır.

2.3.6. Lazerin kontrendikasyonları

Lazer ışınlarına en duyarlı organ gözdür. Bu nedenle oftalmolojik endikasyonların dışında doğrudan göze uygulanmamalıdır. Göz içine direkt uygulandığında korneada hasar oluşturma riski vardır. Tedaviler sırasında hasta ve uygulayıcı koruyucu gözlük kullanmalıdır. Bunun haricinde çocuklarda kapanmamış fontanel üzerine, gebelerde uterus üzerine, tiroid bezi bölgesine, kanser dokusu ve etrafına, variköz ve flebitik venlere uygulanmamalıdır. Ayrıca epileptik kişilerde ve kalp pili taşıyan hastalarda uygulama yapılırken, çok dikkatli olmalı ya da hiç uygulamamalıdır (8,18,102). Genel olarak düşük güçte lazer tedavisinin yan etkisi gösterilememiştir (105).

2.4. Deneysel Osteoartrit Hayvan Modelleri

İnsan hastalıklarında kullanılan hayvan modelleri, kalıtsal veya doğal olarak kazanılmış veya deneysel amaçlı indüklenmiş biyolojik süreçlere sahip, bilimsel araştırmaya uygun olan hayvanların homojen bir grubu ile yapılan çalışmalar olarak tanımlanabilir. Ayrıca, bu modeller bir veya daha fazla sayıda yönüyle insanlardaki hastalıklara benzemektedir (108).

OA hayvan modelleri, dokulardaki karmaşık yapısal değişikliklerin kendiliğinden veya deneysel hasarı takiben zamanla nasıl geliştiğini saptamak ve oluşturucu, çevresel veya biyomekanik risk faktörlerinin bu değişiklikleri nasıl başlattığını ve şiddetlendirdiğini veya bu değişiklikleri nasıl regüle ettiğini belirlemek amacıyla gereklidir. Hayvan modellerinin, tedavi stratejilerinin OA'yı nasıl kolaylaştırabildiğini, düzeltebildiğini veya OA'dan koruyabildiğini gösterebilmesi de gerekmektedir (108).

OA hayvan modelleri, kıkırdak dejenerasyonunun patogenezi ile ilgili olarak çalışmak ve klinik kullanım için potansiyel olabilecek antiartritik ilaçları değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Modellerinin çoğu literatürde kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır ve bu modellerin insandaki hastalığa uygunluğu, hastalık progresyonunun ilaçla indüklenen modifikasyonu ile ilgili izlemlere dayanmamaktadır, ama insandaki hastalıkla uyumlu histopatolojik değişiklikler vardır (9,108).

OA çalışılırken özel bir hayvan modeli seçilirken, ilişki, uygunluk ve ulaşılabilirlik kriterleri ile karar verilmelidir (108).

“İlişki” kavramı, hayvanda çalışılan fenomenin, insan hastalıklarındaki bir süreç ile karşılaştırılmasını ifade eder. İnsanlardaki hastalığa benzer karakteristikler taşıyan hayvanlar olabileceği gibi, insan OA'dan bilinen özgül durumlarda farklılık gösteren özellikler taşıyan hayvanlar da “ilişkili bir model” sağlayabilir (108).

“Uygunluk” kavramı, öncelikle, daha basit modelleri tercih etmektense, bilimsel soruyu araştırmada yararlı olabilecek hayvanların kullanılması ve ikinci olarak, deneyin hedefleri ve amaçları için diğerlerinden daha uygun hayvanların seçiminin sınırlarını belirleyen özgül kriterler belirlenmesi gerekliliğine işaret eder. Yeni bakış açılarını ortaya çıkarma kapasitesi kadar, hastalığın sınırları belirlenmiş yanlarının tekrarlanabilirliğinin de, hayvan modeli seçiminde değerlendirilmesi

gereken faktörlerdir. Örneğin, hayvan modellerinde ilaç etkisini test ederken, basitlik ve tahmin edilebilirlik ön planda tutulması gereken kriterler iken, patogenezi anlamaya çalışırken, insan hastalığını daha iyi taklit eden daha karmaşık bir model tercih etmek daha uygun olabilir (108). Hayvan modellerinin farmakolojik veya fiziksel olarak manipüle edilmesiyle, başlangıcı, progresyonu veya osteoartritin kontrolünü regüle eden faktörler tanımlanabilir.

“Ulaşılabilirlik” ise, maliyet kadar; hayvanın bulunabilmesi, kontrollerinin varlığı, baş etme kolaylığı ve çevresel koşulları ifade etmektedir (108).

Literatürdeki mevcut çalışmalarda 3 farklı deneysel hayvan osteoartrit modeli oluşturulmuştur (9,109). Bunlar;

1. Genetik olarak manipüle edilmiş spontan veya doğal oluşan model
2. Kimyasal model
3. Mekanik model

Spontan OA, insan dışındaki primatların diz eklemlerinde de tanımlanmıştır. Lezyon şiddetindeki değişkenlik ve yeterli sayıda primat elde etmenin zorlukları bu ilginç modelin genel kullanımı önünde büyük bir engeldir (9).

Sık olarak uygulanan cerrahi instabilite modelleri ise, guinea domuzlarında ve ratlarda medial menisküs yırtığı, tavşanlarda medial ve parsiyel menisektomi, köpeklerde medial parsiyel veya total menisektomi veya anterior cruciate transeksiyonudur (9). OA'nın cerrahi olarak indüklenen instabilite modelleri, çeşitli hayvan türlerinde tanımlanmıştır. Travmatik OA insanda oluşmaktadır. Yani, bu modeller patogenez ve patolojiyi taklit edebilir. Önemli bir fark, insanda travmatik yaralanma olduğunda etkilenen ekstremitenin kullanımının restabilizasyona kadar genellikle azalan kullanımıdır. Aynı durumdaki hayvanlarda (özellikle rodentler) gözlemler bu yönde değildir. Bu nedenle, hastalığın progresyonunun hayvanlarda genellikle çok daha hızlı olduğu görülür ve hastalığın terapötik girişimlere uygunluğu azalır (9). İnsandaki hastalıkla patogenez açısından karşılaştırıldığında, lezyonlar morfolojik olarak benzerlik göstermekte, fakat büyük olasılıkla hayvanın algısındaki yetersizliğe bağlı olarak ve insandan farklı bir şekilde stabil olmayan eklemi kullanmaya devam etmesi nedeniyle çok daha hızlı ilerlemektedir. Günümüzde, insanlarda yapılan klinik çalışmalarda ajanların (ilaçların) etkinliğini değerlendirirken bu modeli kullanan yayına rastlanmamıştır. Sıçan modelinin bir

avantajı, bu türün toksikoloji ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmasıdır. Toksikolojik değerlendirme ile birlikte bu türlerdeki etkinliği de değerlendirmek, değerlendirilen bileşikler için bir terapötik indeks oluşturulmasını sağlar. Sıçanların diz eklemlerinde spontan dejenerasyon çok az gözlenen bir durumdur. Gözlenen lezyonlar genellikle cerrahi manipülasyonun sonucudur (9).

Kimyasal model

Sıçan diz eklemine MİA ile oluşturulmuş OA, belirgin avantajları olan kullanışlı bir modeldir (109).

Kimyasal ajanların dokuda etki göstermeleri için, kıkırdak matrisine penetre olabilmeleri önemlidir. İyodoasetat, kıkırdağa diffüze olarak olarak kondrositleri etkiler (108).

MİA, bir aerobik glikoliz inhibitörü olup kondrosit ölümüne neden olmakta ve hemen hemen tüm türlerde bu yolla hızlı kıkırdak dejenerasyonunu indüklemektedir. Kullanılan çözelti konsantrasyonu ve kullanma sıklığı, kondrositlerin ölüm derecesini etkiler ve dejenerasyon oluşturulabilir (7,40,41,46). Kobaylarda, MİA'nın (0.1 ml of 3 mg/ml) İA olarak 24 saat arayla uygulanan iki enjeksiyonu, tibial platolarda ve femur kondillerinde tüm kondrositlerin ölümüne neden olur (9). MİA enjeksiyonunun, saflanofilik proteoglikan depleksiyonunun ve sinoviyal hücre reaksiyonunun eşlik ettiği kıkırdak doku ülserasyonu ve fibrilasyonu gibi insan OA'sına çok benzeyen çeşitli histolojik değişiklikleri indüklediği görülmüştür (110,111,112).

OA oluşma sürecinin diğer hayvan modellerine göre uzun olması nedeniyle deneysel modellerde en çok tercih edilen hayvanlar; tavşan, sıçan, guinea domuzudur

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Grupların Oluşturulması

Bu çalışma Mart 2010- Temmuz 2010 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Tıp Fakültesi hayvan etik kurulu onayı (Onay tarihi: 05 Şubat 2010, Onay no: 10/5-K) alınarak yapılmıştır.

Çalışma aynı çevresel ortamda yetiştirilmiş, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, 7 haftalık 56 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanılarak GATA Araştırma Geliştirme Merkezi'nde yapıldı. Standart laboratuvar yiyeceği ve su, diledikleri kadar ulaşabilecekleri şekilde dizayn edilmiş katı tabanlı plastik kafeslere koyuldu. Isısı 20-22°C olan ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritmi uygulanan ortamda tutulan sıçanların besin alımı anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar serbest bırakıldı (40,109,110,111,112,113).

Sıçanlar öncelikle her gruba uygulanacak işleme göre 3 alt gruba ayrıldı.

- I. Kontrol grubu-1 (K-1, n=32), Sol Diz, %0.9 SF grubu
- II. Kontrol grubu-2 (K-2, n=32), Sağ Diz, Kimyasal OA
- III. Deney grubu (D, n=24), Sağ Diz, Kimyasal OA+ Laser grubu

3.2. Osteoartrit Oluşturulması

OA oluşturmak için intraperitoneal olarak 0.2 mg/kg %2 xylazine ve 0.5 mg/kg %10 ketamin ile anestezi uygulamasından sonra sıçanlar, anestezi maddenin etkisi altında iken sağ dizlerine infrapatellar ligaman üzerinden intraartiküler olarak, standart tek doz 1 mg MİA (Sigma) 50 mikrolitre %0.9 SF içinde çözülerek, hamilton enjektörle uygulandı (109,114,115). Kontrol grubuna dahil edilmesi planlanan sıçanlara aynı şekilde uygulanan anestezi altında, sağ dizlerine deney grubunda olduğu şekilde intraartiküler MİA uygulandı. Kontrol grubu sıçanların sol dizlerine ise standart tek doz 50 mikrolitre %0.9 SF uygulandı (109,114,115).

3.3. Lazer Uygulanması

Deney grubu içinde yer alan 24 sıçanın daha önce MİA uygulanmış sağ dizlerine enjeksiyonun uygulanmasından 24 saat sonra başlanmak üzere; 24 saat ara ile 15 gün süresince laboratuvarında oda ısısında (22°C'de) transkutan olarak 240 sn/gün lazer uygulaması yapıldı.

Araştırma için İtalyan yapımı Elettronica Pagani marka (Roland serisi IR 27 Ga-As, dalga boyu 904 nm, frekans aralığı dalga boyu 5-7.000 Hz, diverjens 30°, ışın alanı 0.1 cm² lazer cihazı kullanıldı. Cihaz kesintisiz modda 3000 Hz frekansında ortalama 7.2 mW çıkış gücünde, nokta başına düşecek enerji yoğunluğu 4.3 J/cm² olarak ayarlandı.

3.4. Diz Bükme Testi Uygulanması

Test kör yöntemle yapıldı, yani araştırmacı test edilmekte olan sıçanın hangi deney grubuna ait olduğunun farkında değildi. Deney ve kontrol grubundaki sıçanların MİA ve SF enjeksiyonundan 24 saat sonrasında başlanarak 30 gün süresince 1 kez/gün olmak üzere ağrıya yönelik davranışları diz bükme testi ile değerlendirilerek kayıt edildi. Değerlendirmeler hergün lazer uygulamasından önce yapılmıştır.

Diz bükme testi: Diz ekleminin 5 fleksiyon ve 5 ekstansiyon hareketini içeren; hayvan yanıtının tipine göre (çabalama/sesli yanıt-ciyaklama) derecelendirme yapma imkanı sağlayan ağrı değerlendirme testidir.

Derece 0: Eklemin fleksiyon ya da ekstansiyonuna herhangi bir yanıt yok.

Derece 0.5: Maksimal fleksiyon/ekstansiyonla hayvanda çabalama-mücadele oluşması.

Derece 1: Hafif fleksiyon/ekstansiyon hareketiyle çabalama oluşur ve maksimal fleksiyon/ekstansiyon ile sesli yanıt alınır.

Derece 2: Eklemin hafif manipülasyonunda (fleksiyon/ekstansiyon) sesli yanıt (ciyaklama) oluşur.

5 fleksiyon ve 5 ekstansiyon hareketi ile elde edilen yanıtların toplamı (diz bükme testi skoru maksimum 20 olmak üzere) hayvanın nosisepsiyon düzeyini gösterir (116).

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Deney grubundaki 24 sıçan 8'li gruplara ayrılarak sırasıyla 7-15-30. günlerde yaşamlarına son verilerek (%2 Xylazine 1mg/kg'a intraperitoneal olarak uygulanarak), sağ femoratibiyal eklemleri alındı.

Kontrol grubundan 32 sıçanın 64 dizinden, deney grubundan ise 24 sıçanın sağ dizlerinden kesitler alındı.

Femoratibiyal eklem %10'luk formalin içinde fikse edilip, ardından dekalsifiye edildi. Daha sonra rutin histolojik işlemlerden geçirildikten sonra örnekler parafine blokladı. Rotary mikrotom aracılığı ile 5 µm kalınlığında alınan kesitler hematoxilen eozin ve toluidin blue ile boyandı (41,46,48,117).

Eklemdeki histopatolojik bulgular, deney protokolüne kör olan bir histopatolog tarafından aşağıdaki özellikler açısından skorlama sistemi kullanılarak ışık mikroskopunda değerlendirildi: Eklem kıkırdağının erozyonu ve nekrozu, eklem yüzeyinde çatlaklar ve yüzeye paralel ince tabaka halinde ayrılmalar; subkondral kemik yıkımı, subsinovial inflamasyon, sinovial hiperplazi ve osteofit oluşumu. Daha sonra renkli dijital kamera eklenmiş Olympus BX51 model mikroskopla fotoğraflandı (115,117).

Artiküler kartilaj (0-20)

Morfolojik

0 = Normal

1 = Minimal yüzey erozyonu ya da yüzeyel dokunun kalkması

2 = Superfisial dokudan derin olmayan erozyon

3 = Fissürleşme olmaksızın ya da fissürleşme ile Middle zon'dan içeride erozyon

4 = Fissürleşme olmaksızın ya da fissürleşme ile deep zon'dan içeride erozyon

5 = Kalsifiye zondan içeride erozyon

6 = Subkondral kemikten içeride erozyon (eburnasyon)

7 = Eburnasyon alanlarında fibröz doku

Metakromatik boyanma

0 = Normal

1 = Eklem kıkırdak dokusundaki tüm katmanlardaki artış

2 = Superfisial dokudan derin olmayan ya da önemli derecede azalmış

3 = Middle zon'dan derin olmayan ya da önemli derecede azalmış

4 = Önemli derecede azalmış ya da hasar çizgisinden daha derin olmayan

5 = Boyanma yok

Kondrosit Morfolojisi

0 = Normal

1 = Kıkırdak yüzeyine yakın genişlemiş hücreler

2 = Hiperselülarite- tek tek ya da küçük kümeler halinde

3 = Hafif hiposelülarite- tek tek ya da küçük kümeler halinde

4 = Belirgin hiposelülarite- tek tek ya da küçük kümeler halinde

5 = Şiddetli hiposelülarite

Osteofit Oluşumu (0-2)

0 = Yok

1 = Aşırı miks doku oluşumu ve eklem sınırında remodeling

2 = Osteofit

Sinovit (0-4)

0 = Normal (1- 3 hücre kalınlığında sinovyum ve subintimada az sayıda mononükleer hücreler)

1 = Sinovyosit sayısında hafif artış ve mononükleer hücreler

2 = Hiperemik kan damarları ve mononükleer hücre infiltrasyonu

3 = Hiperplastik sinovyum

4 = Pannus formasyonu ile birlikte yaygın hiperplazi (117).

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanıldı. İlk olarak verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile incelendi, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı. Normal dağılmayan ikili verilerin ortancaları “Mann-Whitney U Testi” ve üçlü verilerin ortancaları Kruskal-Wallis ile karşılaştırıldı. Veriler normal dağılmadığı için korelasyonlar Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Farklar, $p \leq 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma aynı çevresel ortamda yetiştirilmiş, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, 7 haftalık 56 adet dişi Wistar Albino sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Randomize şekilde kontrol grubu (K, n=32) ve deney grubu (D, n=24) olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı. Kontrol grubu da kendi içinde (K-1) sol dize SF ve (K-2) sağ dize MİA uygulanarak ikiye ayrıldı. Deney grubunda sol dizler çalışmaya dahil edilmemiştir. Deney sırasında ölen hayvan olmadı.

K-1 grubu eklem histopatolojisinde; distal femur ve proksimal tibia eklem kıkırdaklarının kalsifiye ve nonkalsifiye kısımlarının eklem kıkırdağı bazofilik tidemark tarafından ayrılmaktadır. Distal femur kondilinde kalsifiye ve nonkalsifiye kıkırdakların kalınlıkları benzerdi ancak bazı kısımlarda özellikle eklem yük taşımayan bölgelerinde kalsifiye kıkırdak hafifçe daha kalındı. Nonkalsifiye eklem kıkırdağı morfolojik olarak yüzeysel tanjansiyel tabaka, ara tabaka ve derin tabaka olarak ayrıldı. Distal femur ve proksimal tibia eklem kıkırdak yüzeyi nadiren yüzeysel fibrilasyonların da görülebildiği ince bir eosinofili çizgisine sahipti. Kıkırdak matriksi orta ve derin tabakalarda daha yoğun boyandı. Kan damarları ne femurun distal kısmına ne de tibiyanın proksimal kısmındaki tidemark'ı geçiyordu. Eklem kıkırdağındaki yüzeysel kondrositler genellikle mekik şeklindeydi. Bu, tibiyanın proksimal kısmında daha ön plandaydı. Nonkalsifiye kıkırdağın geri kalanı tidemark'a komşu sütunlar şeklinde organize olan yuvarlak kondrositler içeriyordu. Femurun distal kısmındaki sütunlaşma, kondilin kalın eklem kıkırdağı hariç tibiyanın proksimal kısmında olana göre daha az belirgindi. Kondrositik klonlar femur ve tibiada orta tabakada nadiren gözlemlendi. Bu morfoloji 1. günden 30. güne kadar değişmedi (Şekil 4.1).

K-2 grubu eklemde; K-1'e göre istatistik olarak önemsiz olsa da bazı dejeneratif değişiklikler, sınırlı derecede sinovit gözlemlendi (Şekil 4.2). Kıkırdak fibrilasyonları, kıkırdak erozyonu, sinovit ve metakromatik boyama kaybı 7. günden itibaren belirginleşmiş ve 30. günde de en yüksek seviyesine ulaşmıştır (Şekil 4.3, 4.4). Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Eklem kıkırdağı yerine fibröz dokunun yer alması 15. günde görülmeye başlanmış, 30.günde ise belirginleşmiştir. Subkondral kemikteki miksamatoz doku oluşumu gibi sklerotik

değişiklikler 15. günde nadir olarak görülmeye başlanmış, 30. günde ise daha belirgin gözlenmiştir (Şekil 4.5). Yine aynı şekilde subkondral kemikten köken alan damarların tidemarkı geçerek nonkalsifiye kıkırdak dokuya invazyonu 15. günde görülmeye başlanmış, 30. günde ise belirginleşmiştir. 1. günde görülen sınırlı sinovit 7. günde inflamatuvar hücrelerin yoğun olduğu bir tablo olarak karşımıza çıkmış, 15. günde şiddetini artırmış (Şekil 4.6), 30. günde ise hiperplastik olarak gözlemlenmiştir (Şekil 4.7). Bazı kesitlerde pannus formasyonu, yaygın hiperplazi gözlemlenmiştir (Şekil 4.8). Osteofit oluşumu 15. günde bazı eklem kesitlerinde görülmüş, 30. günde de 15. gündeki oran değişmemiştir (Şekil 4.9). Yedinci günden itibaren görülmeye başlanan metakromatik boyama kaybı, 30. güne gelindiğinde kıkırdak lezyonlarının yakın çevresinde tamamen kayıp olarak görüldü (Şekil 4.10, 4.11). Deney grubunda da benzer değişiklikler gözlemlendi (Şekil 4.12, 4.13, 4.14). Yukarıda bahsedilen patolojik değişikliklerin şiddeti tüm zamanlarda K-2 grubuna göre az olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli değildi.

Skorlama sistemi içinde genel morfoloji değerlendirildiğinde; üç grubun karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). K-1 ve K-2 grupları arasında 1. günde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p > 0.05$) olup, 7 ve 15. günden itibaren fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur. 30. günde de K-1 ve K-2 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p = 0.001$). D grubu ile K-2 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Genel morfoloji.

	Kontrol (Sol diz) (n=8)	Kontrol (Sağ diz) (n=8)	Deney (Sağ diz) (n=8)	p*	p⁺	p[†]
Gün 1	1 (1-1)	1.5 (1-2)			>0.05	
Gün 7	0 (0-0)	3 (2.25-3.75)	3 (2-3.75)	<0.001	<0.001	>0.05
Gün 15	0 (0-0.75)	4 (3.25-5.5)	4 (3-4)	<0.001	<0.001	>0.05
Gün 30	0 (0-0.75)	5.5 (4-6.75)	5 (3.25-6)	<0.001	0.001	>0.05

*K-1, K-2, D karşılaştırılması

⁺K-1, K-2 karşılaştırılması

[†]K-2, D karşılaştırılması

Metakromatik boyama yapılan kesitler değerlendirildiğinde; üç grubun karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). K-1 ve K-2 grupları arasında 1. günde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p>0.05$) olup, 7. günden itibaren gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.002$) bulunmuştur. 15 ve 30. günlerde de fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$) olarak saptanmıştır. D grubu ile K-2 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Metakromatik boyama.

	Kontrol (Sol diz) (n=8)	Kontrol (Sağ diz) (n=8)	Deney (Sağ diz) (n=8)	p*	p⁺	p[†]
Gün 1	0.5 (0-2)	1.5 (0.25-2)			>0.05	
Gün 7	0 (0-1.75)	3 (2-3.75)	2.5 (2-3)	0.001	0.002	>0.05
Gün 15	0 (0-1.5)	3 (3-4.5)	3 (2-3)	<0.001	0.001	>0.05
Gün 30	0 (0-1.75)	5 (4-5)	4 (3.25-4.75)	<0.001	0.001	>0.05

*K-1, K-2, D karşılaştırılması

⁺ K-1, K-2 karşılaştırılması

[†] K-2, D karşılaştırılması

Kondrosit morfolojisinde ise; üç grubun karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). K-1 ve K-2 grupları arasında 1-7-15-30. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (1. günde $p=0.018$, 7-15-30. günlerde $p=0.001$). D grubu ile K-2 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kondrosit morfolojisi.

	Kontrol (Sol diz) (n=8)	Kontrol (Sağ diz) (n=8)	Deney (Sağ diz) (n=8)	p*	p⁺	p[†]
Gün 1	1 (0-1)	1 (1-2)			0.018	
Gün 7	0.5 (0-1)	3 (2-3)	2 (2-3)	<0.001	0.001	>0.05
Gün 15	0 (0-1)	3 (3-4.75)	3 (2-4)	<0.001	0.001	>0.05
Gün 30	0 (0-1)	4.5 (3-5)	4 (3.25-4.75)	<0.001	0.001	>0.05

*K-1, K-2, D karşılaştırılması

+ K-1, K-2 karşılaştırılması

† K-2, D karşılaştırılması

Osteofit değerlendirmesinde; üç grubun karşılaştırmasında fark 7. günde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p>0.05$), 15 ve 30. günlerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.036$, $p=0.035$). K-1 ve K-2 grupları arasında 1. günde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p>0.05$) olup, 7-15-30. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (7. günde $p=0.025$, 15. günde $p=0.01$, 30. günde $p=0.027$). D grubu ile K-2 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Osteofit oluşumu.

	Kontrol (Sol diz) (n=8)	Kontrol (Sağ diz) (n=8)	Deney (Sağ diz) (n=8)	p*	p⁺	p[†]
Gün 1	0 (0-0)	0 (0-0)			>0.05	
Gün 7	0 (0-0)	0.5 (0-1)	0 (0-1)	>0.05	0.025	>0.05
Gün 15	0 (0-0)	1 (0-1.75)	0 (0-1)	0.036	0.01	>0.05
Gün 30	0 (0-0)	0.5 (0-1.75)	1 (0-1.75)	0.035	0.027	>0.05

*K-1, K-2, D karşılaştırılması

+ K-1, K-2 karşılaştırılması

† K-2, D karşılaştırılması

Sinovit değerlendirmesinde; üç grubun karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$, $p<0.001$). K-1 ve K-2 grupları arasında 1-7-15-30. günlerde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). D grubu ile K-2 grupları karşılaştırıldığında 7 ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmazken ($p>0.05$), 15. günde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.086$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Sinovit oluşumu.

	Kontrol (Sol diz) (n=8)	Kontrol (Sağ diz) (n=8)	Deney (Sağ diz) (n=8)	p*	p⁺	p[†]
Gün 1	0 (0-0)	1 (1-1.75)			0.001	
Gün 7	0 (0-0)	2.5 (2-3)	2 (2-2.75)	0.001	0.001	>0.05
Gün 15	0 (0-0.75)	3 (2.25-3.75)	2 (2-2.75)	<0.001	0.001	0.086
Gün 30	0 (0-0.75)	3.5 (3-4)	3 (2.25-3)	<0.001	0.001	>0.05

*K-1, K-2, D karşılaştırılması

⁺ K-1, K-2 karşılaştırılması

[†] K-2, D karşılaştırılması

Total skorlar değerlendirildiğinde; üç grubun karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). K-1 ve K-2 grupları arasındaki fark 1, 7, 15 ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). D grubu ile K-2 grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6, Grafik 4.1).

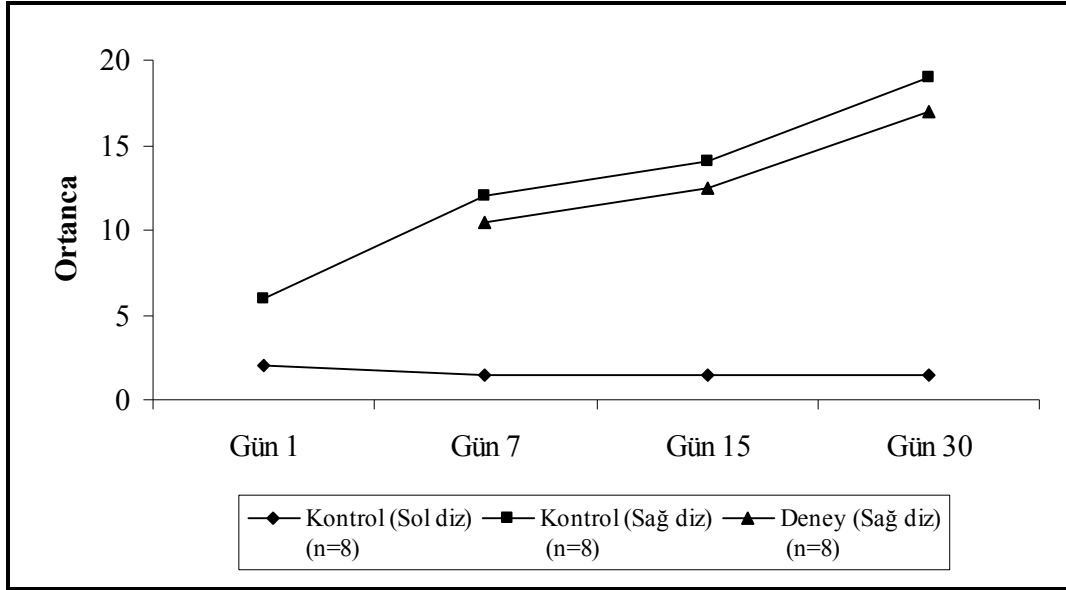
Tablo 4.6. Total skor.

	Kontrol (Sol diz) (n=8)	Kontrol (Sağ diz) (n=8)	Deney (Sağ diz) (n=8)	p*	p⁺	p[†]
Gün 1	2 (2-3)	6 (5-6)			0.002	
Gün 7	1.5 (1-2)	12 (9.5-12.75)	10.5 (9.25-11)	<0.001	0.001	>0.05
Gün 15	1.5 (0-2)	14 (11.5-20)	12.5 (10.25-14)	<0.001	0.001	0.310
Gün 30	1.5 (1-2.75)	19 (14-21.5)	17 (14.5-18)	<0.001	0.001	>0.05

*K-1, K-2, D karşılaştırılması

⁺ K-1, K-2 karşılaştırılması

[†] K-2, D karşılaştırılması



Grafik 4.1. Total skor değişimleri.

K-2 grubunda histopatolojik skora içinde bulunan genel morfoloji ile kondrosit morfolojisi, metakromatik boyama, sinovit oluşumu ve total skor arasında güçlü; osteofit oluşumu arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca sinovit oluşumu ile metakromatik boyama, kondrosit morfolojisi ve total skor arasında güçlü; osteofit oluşumu arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. K-2 histopatolojik skora korelasyonu.

Kontrol (sağ diz)		P	r_s
Genel morfoloji	Metakromatik boyama	<0.001	0.829
	Kondrosit morfolojisi	<0.001	0.827
	Osteofit oluşumu	<0.001	0.573
	Sinovit oluşumu	<0.001	0.796
	Total skor	<0.001	0.930
Sinovit oluşumu	Metakromatik boyama	<0.001	0.784
	Kondrosit morfolojisi	<0.001	0.726
	Osteofit oluşumu	<0.007	0.467
	Total skor	<0.001	0.877

r_s = 0- 0.3 zayıf, 0.3-0.6 orta, \geq 0.6 güçlü

Deney grubunda histopatolojik skora içinde bulunan genel morfoloji ile total skor arasında güçlü; metakromatik boyama, kondrosit morfolojisi, sinovit oluşumu arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca sinovit oluşumu ile metakromatik boyama ve total skor arasında orta düzeyde; kondrosit morfolojisi arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. D grubu histopatolojik skora korelasyonu.

Deney (sağ diz)		p	r _s
Genel morfoloji	Metakromatik boyama	0.002	0.599
	Kondrosit morfolojisi	0.002	0.593
	Osteofit oluşumu	0.0717	-78
	Sinovit oluşumu	0.116	0.330
	Total skor	<0.001	0.828
Sinovit oluşumu	Metakromatik boyama	0.113	0.332
	Kondrosit morfolojisi	0.231	0.254
	Osteofit oluşumu	0.851	-41
	Total skor	0.008	0.529

r_s= 0- 0.3 zayıf, 0.3-0.6 orta, ≥0.6 güçlü

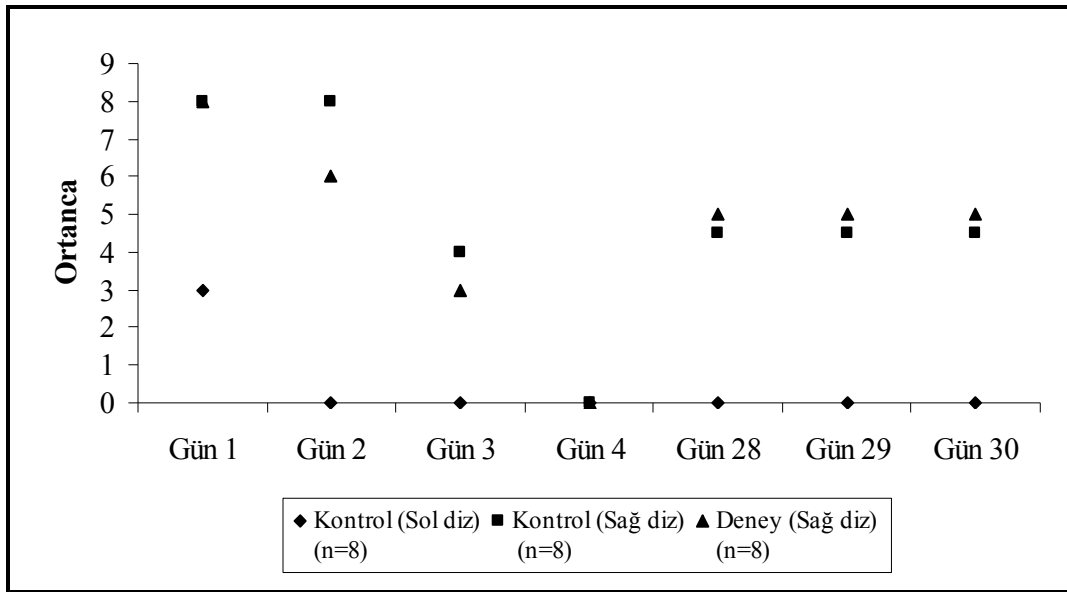
Kontrol ve deney gruplarında 4 ve 28. günler arasında diz bükme testi skorları 0 olarak saptanmıştır. Diz bükme testi uygulanan kontrol grupları (K-1-2) arasında 1, 2, 3. ve 4, 28, 29, 30. günlerde yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001, p=0.01). K-2 ile D grupları arasında 2 ve 3. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.001, p=0.008), diğer günlerde anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.9, Grafik 4.2).

Tablo 4.9. Diz bükme testi skorları.

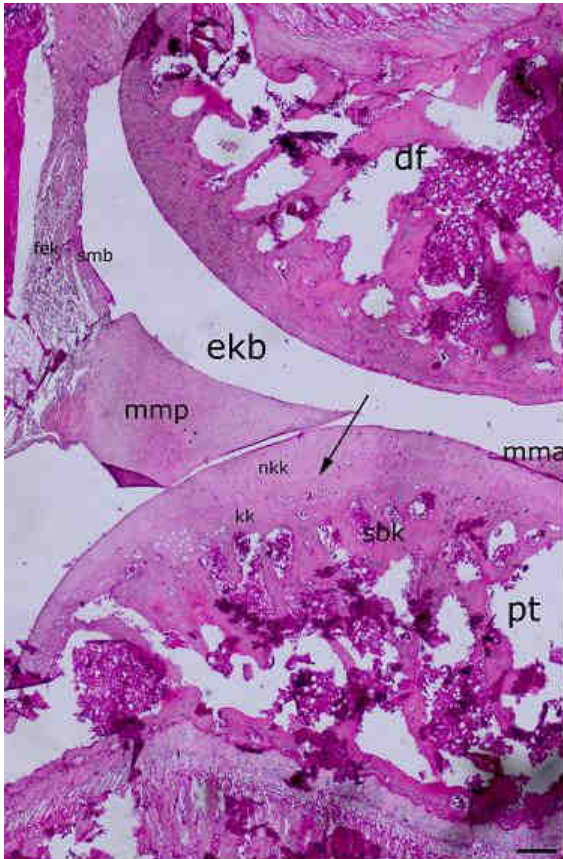
	Kontrol (Sol diz) (n=8)	Kontrol (Sağ diz) (n=8)	Deney (Sağ diz) (n=8)	p⁺	p[†]
Gün 1	3 (2-3)	8 (8-10)	8 (8-10)	<0.001	>0.05
Gün 2	0 (0-0)	8 (8-8)	6 (6-8)	<0.001	<0.001
Gün 3	0 (0-0)	4 (4-6)	3 (2-4)	<0.001	0.008
Gün 4	0 (0-0)	0 (0-1.5)	0 (0-2)	0.01	>0.05
Gün 28	0 (0-0)	4.5 (0-5.75)	5 (0-5.75)	0.01	>0.05
Gün 29	0 (0-0)	4.5 (0-5.75)	5 (0-5.75)	0.01	>0.05
Gün 30	0 (0-0)	4.5 (0-5.75)	5 (0-5.75)	0.01	>0.05

⁺ K-1, K-2 karşılaştırılması

[†] K-2, D karşılaştırılması

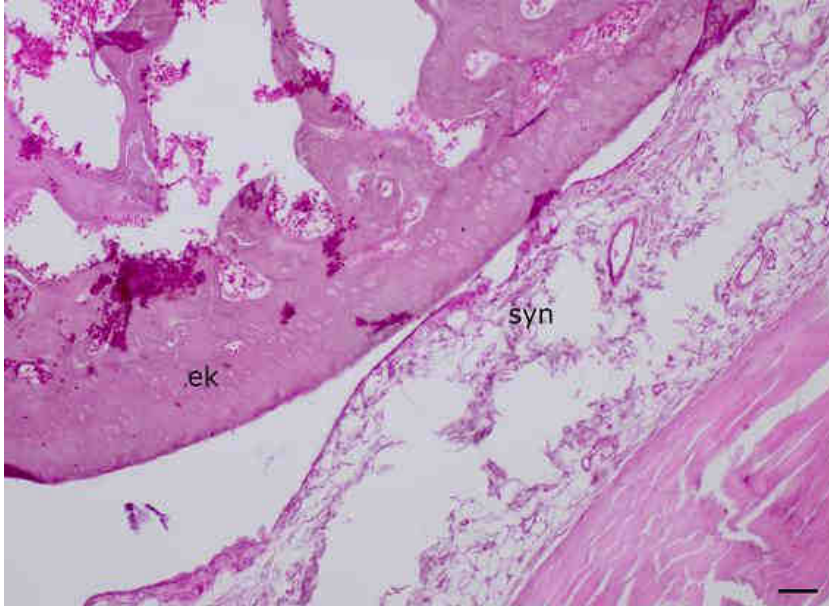
**Grafik 4.2.** Diz bükme testi skorları dağılımı.

Eklem oluşumuna distal femur (df) ve proksimal tibia (pt) katılmaktadır. Bir, iki sıra sinoviyosit hücreleri sinovyal membranı (smb) oluşturmaktadır. Sinovyal membran ise fibröz eklem kapsülü (fek) ile desteklenmiştir. Eklem kıkırdağı kalsifiye (kk) ve nonkalsifiye kıkırdak (nkk) kısımlarından oluşmakta ve her ikisi de tidemark (ok) çizgisi ile ayrılmaktadır. Kıkırdak subkondral kemik (sbk) üzerine oturmaktadır. Eklem boşluğu (ekb), Medial menisküs anterior parça (mma), medial menisküs posterior parça (mmp). SF grubu 7. gün; Hematoksilen&eosin boyaması; bar= 160 μ m (Şekil 4.1).



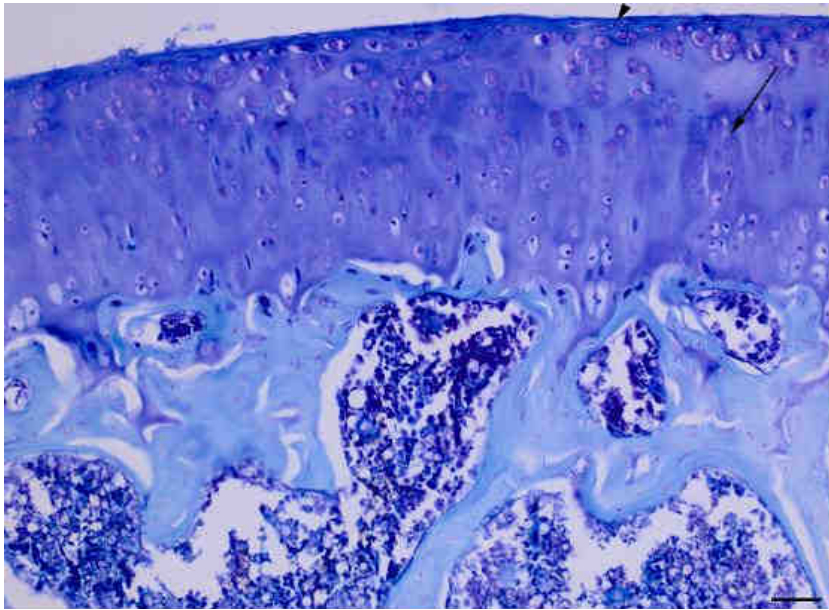
Şekil 4.1. Sagittal kesit yüzünden normal sıçan diz eklemi.

1.gün sonunda eklem morfolojisinde çok belirgin bir kıkırdak dejenerasyonu ve sinovyal enflamasyona rastlanmadı. MİA grubu 1.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=80 μ m (Şekil 4.2).



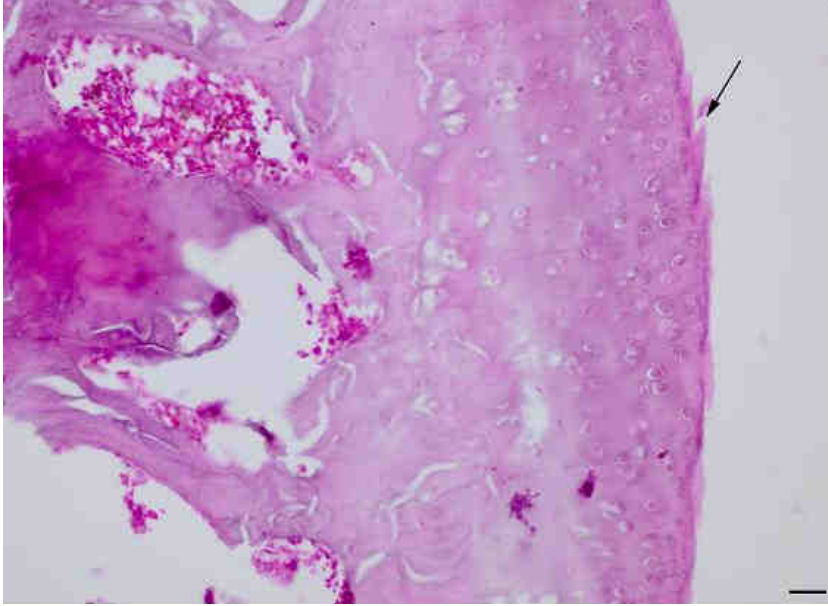
Şekil 4.2. MİA enjeksiyonundan 1 gün sonra eklem morfolojisi.

Hiyalin kıkırdak matrisinde metakromatik boyanma görülmektedir. Ayrıca bu resimde klonlar halinde organize olmuş kondrositler-(ok) görülmektedir. Eklem yüzeyine yakın kondrositler yüzeye paralel şekilde uzanan mekik şeklinde kondrositler (ok başı) olarak izlenmektedir. SF grubu 7.gün; proksimal tibia; Toluidin blue boyaması; bar= 80 μ m (Şekil 4.3).



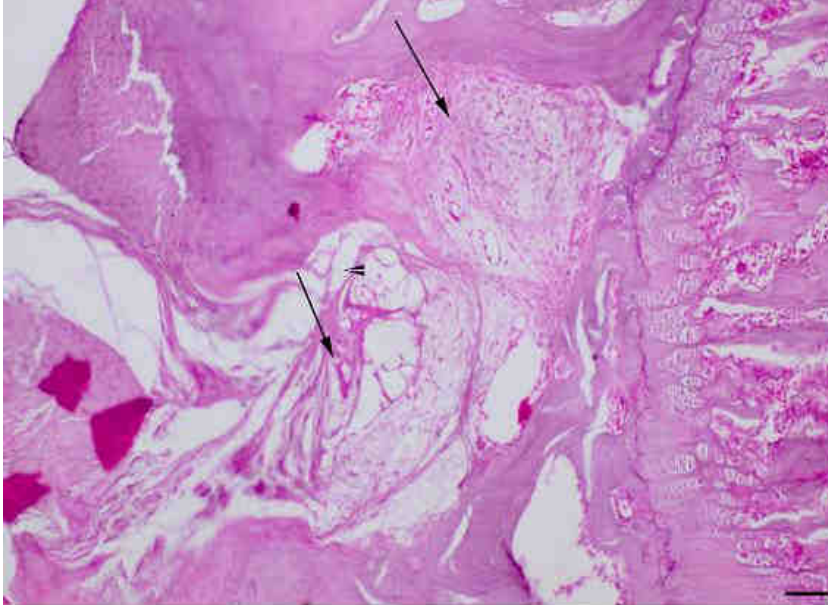
Şekil 4.3. Normal eklem kıkırdağında metakromatik boyanma.

Sınırlı yüzeyel erozyon (ok) hem MİA hem de MİA+Lazer grubu sıçanların eklem kıkırdaklarında görülmüştür. MİA grubu 7.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar= 80 μ m (Şekil 4.4).



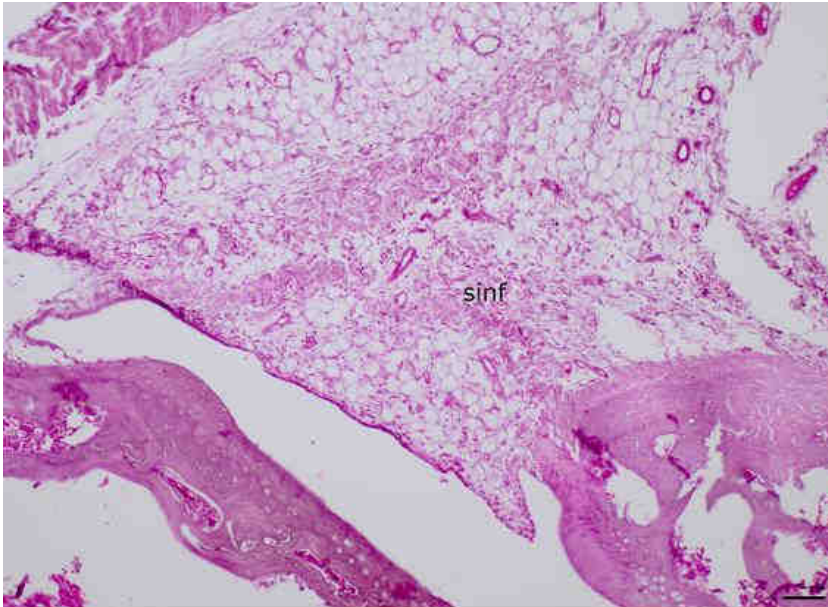
Şekil 4.4. Eklem kıkırdağında yüzeyel tabakanın erozyonu.

Subkondral kemikte miksamatoz doku oluşumu gibi sklerotik değişiklikler (oklar) hem MİA hem de MİA+ Lazer grubunda görüldü. MİA grubu 30.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=80 μ m (Şekil 4.5).



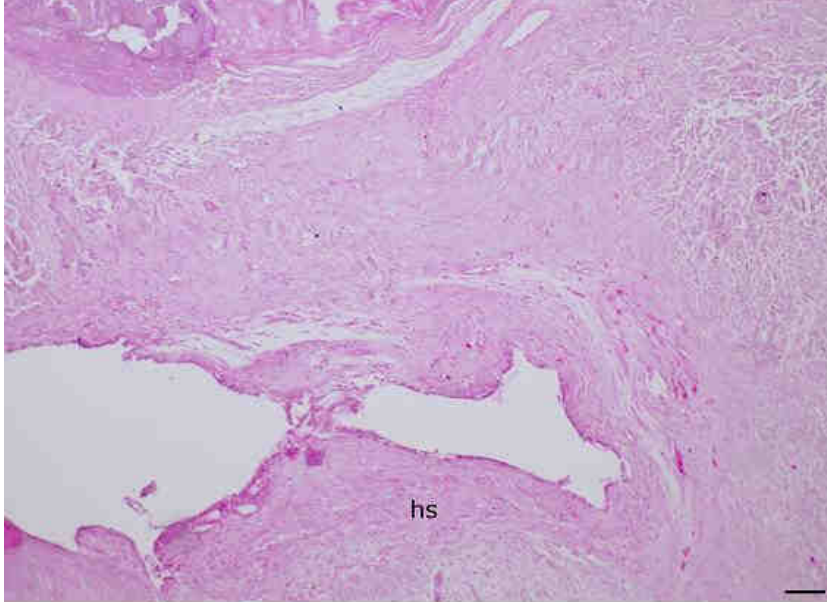
Şekil 4.5. Subkondral kemikte sklerotik değişiklikler.

Sinoviyumda mononükleer hücre infiltrasyonu (sinf). MİA+Lazer grubu 7.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=140 µm (Şekil 4.6).



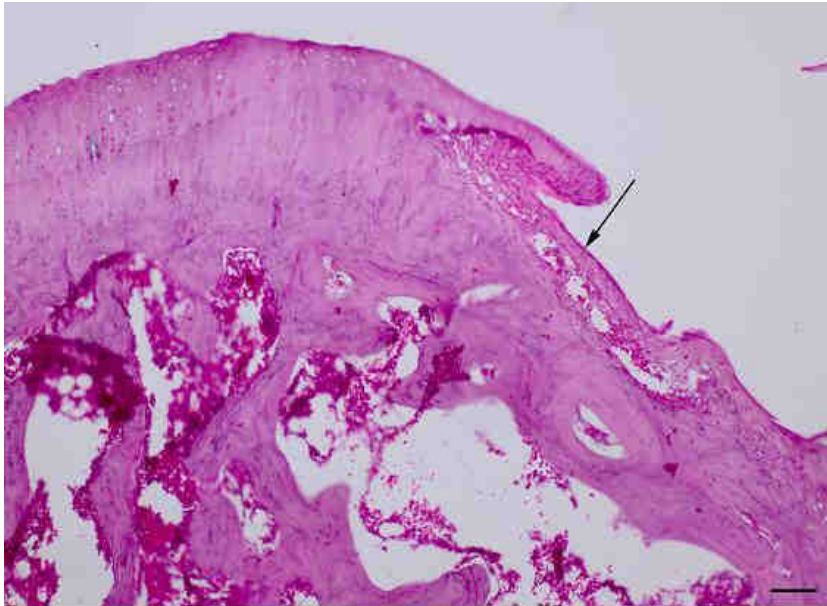
Şekil 4.6. Sinoviyal inflamasyon.

MİA grubu 30.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=140µm (Şekil 4.7).



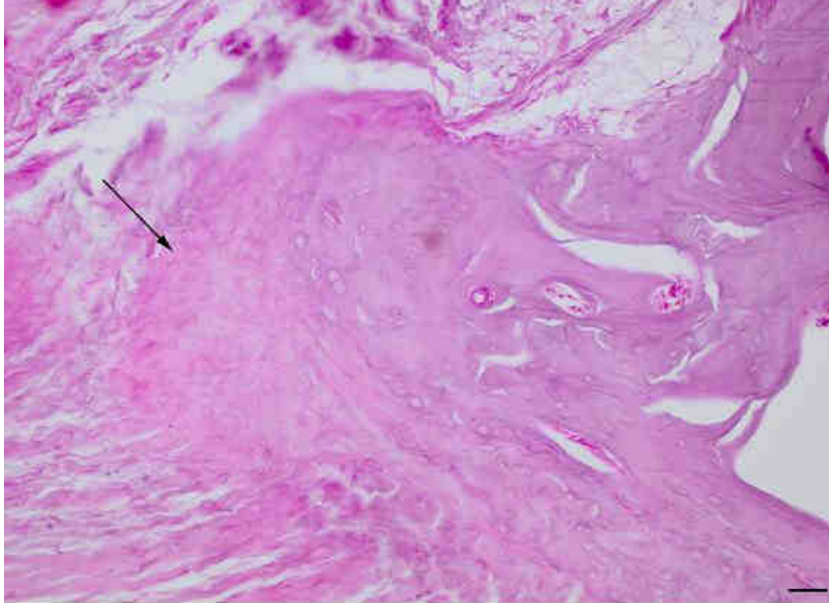
Şekil 4.7. Hiperplastik sinoviyum (hs).

Hem MİA+Lazer hem de sadece MİA uygulanmış grupta görülmüştür. MİA grubu 30.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=140 µm (Şekil 4.8).



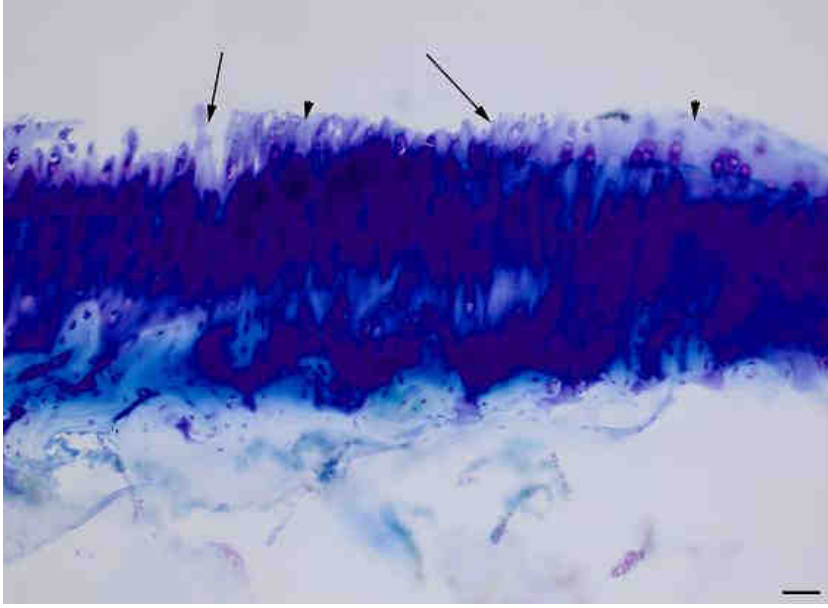
Şekil 4.8. Pannus formasyonu.

Tam bir osteofit oluşumu görülmedi. Osteofit oluşumuna benzer yapılar (ok) tespit edildi. MİA+Lazer grubu 30.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=80 μ m (Şekil 4.9).



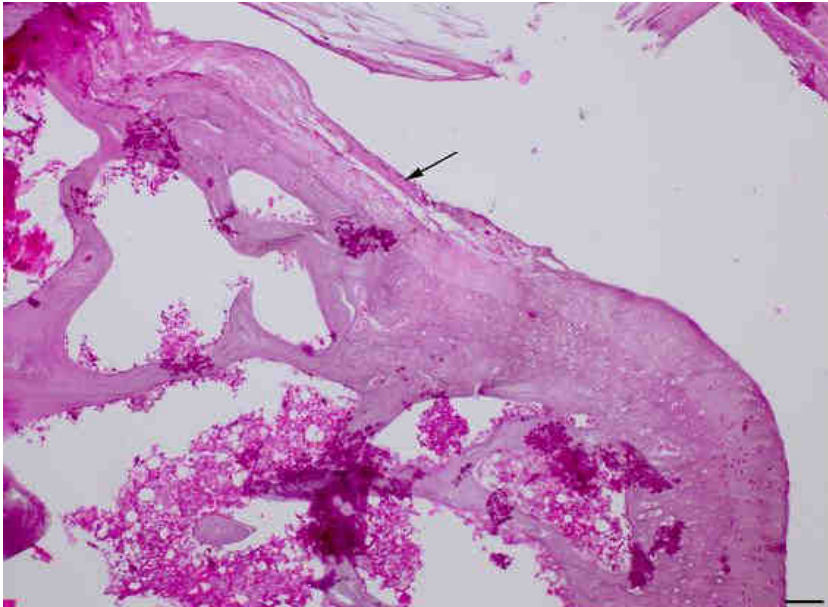
Şekil 4.9. Osteofit benzeri oluşum.

Hem MİA hem de MİA+Lazer grubunda yüzeysel tabakada fibrilasyon (oklar) ve metakromazi kaybı (ok başları) görüldü. MİA+Lazer grubu 15.gün; proksimal tibia; Toluidin blue boyaması; bar=140 μ m (Şekil 4.10).



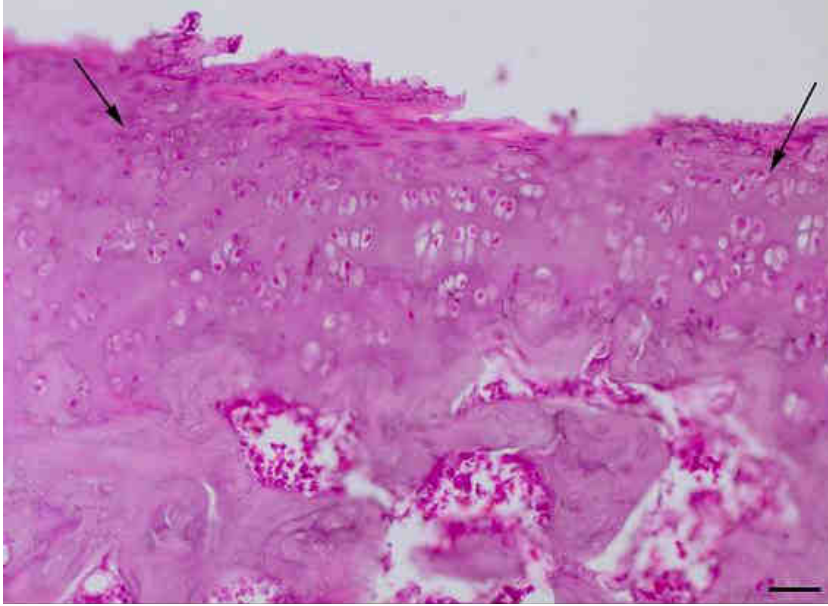
Şekil 4.10. Kıkırdak fibrilasyonu ve metakromazi kaybı.

15 ve 30.günlerde hiyalen eklem kıkırdağı yerinde fibröz yapılar (oklar) görüldü. MİA grubu 30.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=140 μ m (Şekil 4.11).



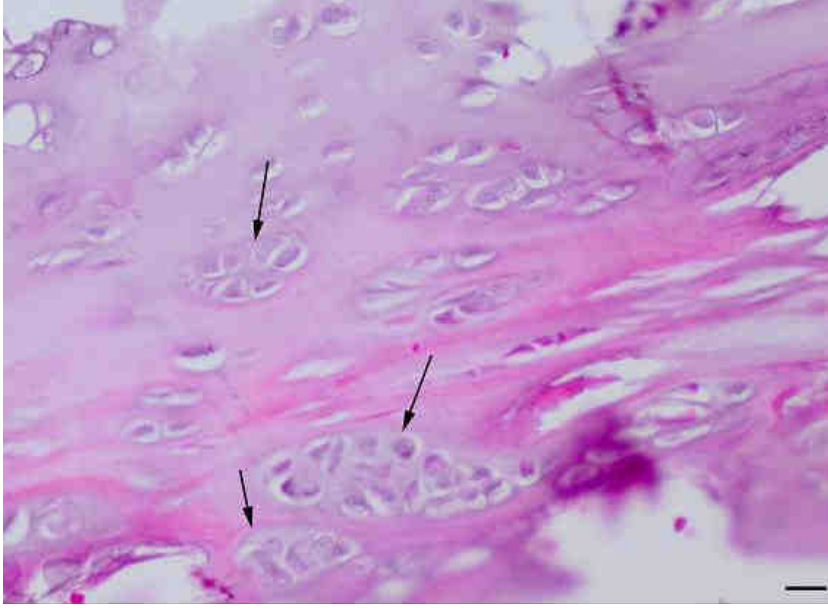
Şekil 4.11. Hiyalen eklem kıkırdak dokunun fibröz doku tarafından istilası.

Hasarlı bölgeye yakın kısımlarda hipersellüler kıkırdak bölgesi (ok) kondrositlerin kompensasyon için verdiği çabayı göstermektedir. MIA+Lazer grubu 15.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=80 µm (Şekil 4.12).



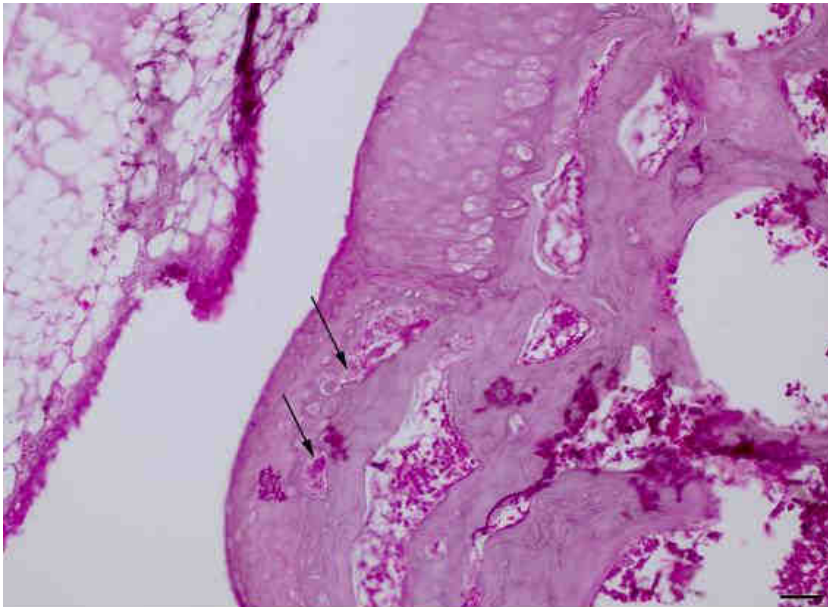
Şekil 4.12. Hipersellüler kıkırdak.

Kondrositlerin kompensasyon için vermiş olduğu çabaların birisi de klon (izogen grup) formasyonu (ok) oluşturmalarıdır. Hem MIA+Lazer hem de sadece MIA uygulanmış grupta görülmüştür. MIA+Lazer grubu. 30.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=45 µm (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Kondrositik klonlar.

Kıkırdak dokusu subkondral kemikten köken alan damarlarca istilası (oklar) 15. ve 30. günlerde görüldü. MİA+Lazer grubu 15.gün; proksimal tibia; Hematoksilen&eosin boyaması; bar=80 µm (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Kıkırdak dokusunun kan damarlarınca istilası.

TARTIŞMA

OA; popülasyonda 55 yaş üzeri bireylerin %80'ninde farklı evrelerde görülen, ilerleyici kıkırdak kaybı ile karakterize, etkilenen eklemde kronik ağrı, deformite, fonksiyon kaybı ve kas atrofisi ile seyreden, hayat kalitesinin düşmesine ve gün geçtikçe tedavi masraflarının artmasına neden olan kronik bir hastalıktır.

Günümüzde OA tedavisinde konservatif ve cerrahi pek çok yöntem mevcuttur. Kullanılan farmakolojik yöntemler, yaşlanan toplumda yaygın, ilerleyici ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen OA'nın ilerlemesini engellemeden çoğunlukla semptomatik olarak etki etmektedir. Cerrahi endikasyonu bulunmayan veya cerrahi tedavinin tartışmalı olduğu erken ve orta evre OA olgularında progresyonu yavaşlatabilen hatta geri çevirebilen noninvaziv tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Devam eden ileri düzeydeki moleküler çalışmalara rağmen OA fizyopatolojisi bugün hala kesin bilinmemektedir. Ancak sadece dejeneratif bir hastalık olmadığı, hastalığın patogenezinde yapım ve yıkımla beraber ilerleyen enflamatuar bir süreç olduğu son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar ile kanıtlanmıştır (1,6,34,51).

OA hastalık gidişinin izlenmesindeki güçlükler ve uzun süreli çalışmalar yapılması gerektiği için, insandaki etkinlik ile ilgili klinik veriler (semptomatik düzelme dışında) yetersizdir (9).

İnsanda osteoartritik eklemlerdeki yapısal değişikliklerin kontrollü araştırmalarının ciddi sınırlılıkları vardır. OA'sı olan insanlar; geniş bir genetik heterojeniteye, değişken beslenme alışkanlıklarına ve farklı biyomekanik ve farmakolojik öykülere sahiptir (108). Erken hastalığı tanımlayabilmek için doğru noninvaziv metodların yokluğu, örnek alınacak hastalıklı dokulara ulaşmanın göreceli zorluğu ve kontrol dokularının elde edilmesi ile ilgili sınırlılıklar, OA çalışmalarının insanlarda yapılmasında ciddi engeller oluşturmaktadır (108,118).

İnsanlarda yerleşmiş OA, eklemlerin işlevselliğinin azaldığı veya ağrının başladığı hastalığın ileri dönemine kadar düşünülmez. Kıkırdak lezyonlarının zaten oldukça ciddi olduğu böylesi geç bir dönemde hastalıktan şüpheleniliyor olması günümüzdeki tedavilerin hasarı onarmayı sağlamada etkisiz olduğunu açıklayabilir.

Hastalığın patofizyolojisini değerlendirmek ve antiromatizmal ilaçların varsayılan kıkırdak koruyucu özelliklerini incelemek için OA lezyonlarını taklit eden birçok deneysel model geliştirilmiştir (109).

Hayvan modelleri; OA etyopatogenezi ve tedavisindeki faktörlerin karmaşık etkileşimini açıklamada tamamlayıcı roller oynar. OA üzerine yapılan birçok araştırma insan OA'sının tüm özelliklerini taklit edememe konusunda birleşir (109).

Hayvan modellerinde her ne kadar köpek modelleri en tercih edilen modeller olsa da sıçan gibi küçük laboratuvar hayvanlarının da ucuz olmaları, kolay ele alınır olmaları ve enfeksiyonlara dayanıklı olmaları nedeniyle diğer deney hayvanlarına bazı üstünlükleri vardır (117,118). Sıçanın diz eklemi; intraartiküler enjeksiyonu, invivo görüntüleme ve otopsiye imkan sağlayacak kadar geniş olduğundan özellikle avantajlı olabilir (117). İnsanlarda gözlemlendiği gibi sıçanın eklem kıkırdağı; yüzeysel tanjansiyel tabaka, ara tabaka, derin tabaka ve kalsifiye kıkırdak olarak dört tabakaya ayrılabilir (117,119). Biz de yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı çalışmamızda sıçanları tercih ettik.

Literatürde OA oluşturabilen üç farklı deneysel hayvan modeli vardır. Bunlar; genetik olarak manipüle edilmiş grubu içeren spontan veya doğal oluşan model, kimyasal model ve mekanik olarak oluşturulan modellerdir (9,108).

Sıçan diz eklemine MİA ile oluşturulmuş OA, belirgin avantajları olan kullanışlı bir modeldir (109,116). MİA, kondrosit metabolizmasını doğrudan etkileyerek eklem kıkırdağında dejeneratif değişikliklere neden olur ve bu nedenle sıçanlarda, farelerde ve kobaylarda dejeneratif eklem hastalığını indüklemek amacıyla kullanılmıştır. Kullanılan çözelti konsantrasyonu ve kullanma sıklığı, kondrositlerin ölüm derecesini etkiler ve dejenerasyon oluşturulabilir (9,40,110,114,115,118,120).

Sıçan diz eklemine uygulanan bu kolay ve hızlı intraartiküler enjeksiyon yöntemi MİA konsantrasyonunda değişiklikler yapılarak eklem lezyonlarının ilerlemesinin ve şiddetinin kolayca değiştirilebilmesi nedeniyle de büyük avantaja sahiptir (109,110).

Bu modelin potansiyel kullanım alanları, akut matriks dejenerasyonunu inhibe etmek amacıyla tasarlanmış ajanların değerlendirilmesi, kondrositlerin tam olarak ortadan kalkmadığı durumlar, tamir indüksiyonu ve oluşan ağrı ve yürüme

değişiklikleri üzerine ajanların etkisinin değerlendirilmesidir. Osteofit formasyonu bu modelin ön planda olan bir özelliği olduğu için, bu model osteofitlerin oluşumunun indüksiyonu veya inhibisyonu ile ilgili çalışmalarda kullanılabilir (9,116).

Jahromy ve ark. (115) yaptıkları çalışmada fare dizine intraartiküler tek doz 0.1 mg MİA uygulamışlar ve enjeksiyon sonrası 1, 14 ve 28. günlerde değerlendirmişlerdir. Ondördüncü günde kıkırdak tabakada proteoglikan kaybı, kıkırdak yüzeyinin fibrilasyon ve erozyonu, kondrosit düzensizliği; 28 gün sonra ise femur ve tibia kemik kıkırdak yüzey düzensizliğine bazen ülserasyon ve/veya fibrilasyon eşlik ettiğini gözlemişlerdir.

Wu ve ark. (40) sıçan dizine intraartiküler tek doz 0.5 mg MİA uygulamışlar ve enjeksiyondan 24 saat sonra başlayan ve 7 günden az süren diz ekleminde şişlik ve çap artışı saptamışlardır.

Morenko ve ark. (121) kemirgenlerde MİA'nın tek intraartiküler enjeksiyonu ile insan OA'sına benzer artiküler kartilaj kaybı gözlemişlerdir. Femoratibial ekleminde mikro BT görüntüleme ile yapılan çalışmada MİA enjeksiyonu sonrası 14. günde subkondral kemik değişiklikleri; 28. günde medial tibial platonun lateral yüzünde değişiklikler bildirmişlerdir. Bu değişikliklerin de 56. güne kadar progresyon gösterdiği belirtilmiştir.

Loeuille ve ark. (122); 3 mg MİA enjeksiyonu sonrası 15. günde femoral kondillerin ağırlık taşıyan alanlarında artiküler kartilaj değişikliklerini MRG ile göstermişlerdir.

Regling ve ark. (123); tavşan diz ekleminde tek doz MİA'nın intraartiküler enjeksiyonu ile kimyasal olarak eklem dejenerasyonu oluştuğunu saptamışlardır.

Gençosmanoğlu ve ark. (111) sıçan diz ekleminde 8 haftalık sürede haftada bir kez 1mg MİA enjeksiyonu ile; sinoviyal hücre reaksiyonunun eşlik ettiği kıkırdak doku ülserasyonu ve fibrilasyonu gibi insan OA'sına çok benzeyen çeşitli histolojik değişikliklerin indüklendiğini göstermişlerdir.

Kobayashi ve ark. (110); MİA enjeksiyonunun saflanofilik proteoglikan depleksiyonunun ve sinoviyal hücre reaksiyonunun eşlik ettiği kıkırdak doku ülserasyonu ve fibrilasyonu gibi insan OA'sına çok benzeyen çeşitli histolojik değişiklikleri indüklediğini göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada ağrıyı sol ve sağ ön

ayaklar arasındaki ağırlık dağılım değişikliğini dual channel weight averager ile değerlendirerek, sağ dizlerine farklı dozlarda MIA uygulanmış sıçanlarda sağ/sol ön ayak oranının doz bağımlı ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdiğini saptamışlardır. MIA enjeksiyonunun ardından 5. günde ve sonrasında ağrı indeksinde belirgin değişiklikler görülmüş ve özellikle 14. günde patoloji değişim skorları ve ortalama ağrı indeksi arasında güçlü bir korelasyon gözlemiştir (109,110).

Rahman ve ark. (124) sıçan dizine intraartiküler tek doz 2 mg MIA uygulamışlar ve insandakine benzer progresif kıkırdak değişiklikleri gözlemiştir.

Sıçanlardaki patolojiyi nicel bir şekilde değerlendirmede, Karahan ve arkadaşlarının (117) rat OA modelini değerlendirirken kullandıkları histopatolojik ve histomorfolojik değişikliklerin derecelendirilerek skorlandığı bir yöntemi kullanarak; çalışmamızda K-2 ve D grubu sıçanlarda intrartiküler tek doz 1mg MIA uygulaması sonrasında; 7. günden itibaren kıkırdak fibrilasyonlarının, kıkırdak erozyonunun, sinovit ve metakromatik boyama kaybının belirginleştiğini ve 30. günde de en yüksek seviyesine ulaştığını belirledik. Bu değişim dizlerine SF uygulanan K-1 grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Ayrıca 15. günde subkondral kemikteki miksamatoz doku oluşumu gibi sklerotik değişiklikler nadir olarak görülmeye başlanmış, 30. günde ise daha belirgin gözlenmiştir. Eklem kıkırdağı yerine fibröz dokunun yer alması 15. günde görülmeye başlanmış, 30.günde ise belirginleşmiştir. Birinci günde görülen sınırlı sinovit 7. günde inflamatuvar hücrelerin yoğun olduğu bir tablo olarak karşımıza çıkmış, 15. günde şiddetini artırmış, 30. günde ise hiperplastik olarak gözlemlenmiştir. Osteofit oluşumu başlaması 15. günde bazı eklem kesitlerinde görülmüş, ancak 30. günde de 15. gündeki oran değişmemiştir.

Yedinci günden itibaren görülmeye başlanan metakromatik boyama kaybı, 30. güne gelindiğinde kıkırdak lezyonlarının yakın çevresinde tamamen kayıp olarak görülmüştür. Hiyalin kıkırdağın özelliklerinden birisi Safranin-O, Alcian-blue, Toluidine blue gibi metakromatik boyalarla çok iyi boyanmasıdır. Bu metakromatik boyanmalar GAG ve proteoglikanları boyamaktadır. Dolayısıyla metakromatik boyamadaki kayıp, GAG ve proteoglikan kaybını göstermektedir (125,126). Biz çalışmamızda metakromatik boyamalarda Toluidine blue'yu tercih ettik. MIA verilen gruplarda özellikle 7. günden başlayarak eklem kıkırdağında metakromazi kaybını,

dolayısıyla GAG ve proteoglikan kaybını gördük. Lazer uygulanan grupta ise metakromazi kaybı, sadece MIA enjeksiyonu yapılan gruba göre biraz daha az olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda sadece MIA uygulanmış gruptan elde edilen bulgular OA'da daha önce MIA ile yapılmış histopatolojik çalışma sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, MIA uygulanan sıçan diz eklemine de OA'da bulunana benzer eklem kıkırdak yıkımı gelişmiştir. Her üç grupta yer alan diz eklemleri histopatolojik skorlama sistemi ile karşılaştırıldığında; SF uygulanan K-1 grubu ile MIA uygulanan K-2 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, MIA uygulanan K-2 grubu ile MIA ve lazer tedavisi uygulanan D grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bulunan farkı anlamlı olarak yorumlamadık. Çünkü K-1 grubunda dejenerasyon beklenmeyip lazer tedavisi de uygulanmamıştı.

Diğer çalışmalarda, zamana bağlı olarak erken veya geç ortaya çıkan aynı histopatolojik değişikliklerin, uygulanan MIA dozu ve doz tekrarı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Guingamp ve ark. (109) yaptıkları çalışmada; sıçanları periton içine yerleştirdikleri pille çalışan biyotelemetrik verici cihazlar ile hareketliliklerini değerlendirmişler ve MIA'nın özellikle 3 mg'lık dozunun dizlere enjeksiyonundan sonra gece aktivitelerinin 1 ve 2. günlerde belirgin şekilde azaldığını, 5. günde ise normale döndüğünü; 15. günden 30. güne uzanan dönemde ise ilerleyici olarak daha az aktif olduklarını saptamışlardır. Histolojik çalışmalarda ise hareketlilik kaybının başlangıcı olan 15. günde subkondral kemik sklerozu alanları ve eklem kenarlarında osteofitler gözlemlenmiştir. Bunun aksine MIA'nın düşük dozlarında (0,03 ve 0,1 mg) sadece hafif kıkırdak lezyonları izlenmiş ancak sıçanların hareketliliğini gözlenebilir derecede etkilemediği belirtilmiştir.

Gomes ve ark. (116) MIA ile OA oluşturulmuş hayvanlarda diz bükme testi, iğne batırma testleri kullanarak, etkilenen diz eklemine ağrıya ilgili davranışları; kedi yürüyüşü testleri kullanarak yürümeyle ortaya çıkan nosisepsiyonu değerlendirmişlerdir. Diz bükme ve kedi yürüyüşü testlerinin klinik OA'nın ayırıcı bir özelliği olan nosisepsiyona bağlı hareketini değerlendirmede etkili bulmuşlardır. OA'nın yaygın bir özelliği olan, hastalıklı bir eklemden hareketle artan nosisepsiyonu

değerlendirmede diz bükme testinin yararlı, duyarlı ve geçerli bir test olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda; eklem ağrısının değerlendirilmesinde *diz bükme testini* kullandık.

Son 20 yıl süresince düşük güçte lazer tedavisi, diz OA dahil olmak üzere çeşitli durumların tedavisi için fizik tedavide kullanıldığı geniş bir şekilde bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalar olumlu sonuçlar gösterirken, OA'da lazer tedavisinin metaanalizleri bu tedavinin terapötik etkisini doğrulayamamıştır (127).

2007'deki sistematik derlemelerde; düşük güçte lazer tedavisinin ağrıyı azaltmada orta düzeyde kanıt oluşturduğu belirtilmiştir (41,42,127).

Diz OA'lı insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; farklı doz ve sürelerde düşük güçte lazer tedavisi egzersiz ile birlikte uygulandığında klinik olarak etkili ve güvenilir olduğu, doza ve süreye bağlı uygulamalar arasında fark olmadığı gösterilmiştir (128).

İnsanlarda yine diz OA'sı üzerine yapılan bir çalışmada düşük güçte lazer tedavisinin etkilenmiş eklemde kinik olarak ağrıyı azalttığı ve mikrosirkülasyonu düzelttiği gösterilmiştir (129).

Başka bir çalışmada diz OA'da düşük güçte lazer tedavisinin ağrı üzerine klinik olarak etkisi saptanmamıştır (130).

Bir Cochrane derlemesinde; OA'lı hastalarda ağrı ve eklem hareketlerinde minimal düzelme gösterilmiş ancak çalışma sonuçları çelişkilidir (19,105,106). Bunda uygulama yöntemi ve lazer parametreleri arasındaki farklılık etkili olabilir denmiştir (19).

Brosseau ve ark, düşük güçte lazer tedavisinin romatoid artritte etkili olduğunu fakat OA'da etkili olmadığını bildirmişlerdir (131).

Diğer bir çalışmada diz OA'da düşük güçte lazer tedavisinin yoğun olarak 2-4 haftalık tedavi protokolünde uygulandığında ağrıyı rahatlatmada etkili olduğu gösterilmiştir (96,127,132).

OA'da düşük güçte lazer tedavisinin faydası açıkça gösterilememiştir (104).

Eklem patolojilerinde en sık kullanılan lazer aletleri; He-Ne ve IR dir. Birçok yazar, romatoid artrit, osteoartrit, periartrit ve diğer artritlik durumların tedavisinde He-Ne veya IR kullanımı ile ilgili araştırma yapmıştır. Bu klinik sonuçlar genellikle, daha hızlı fonksiyonel iyileşme ile birlikte analjezik ve antiinflamatuvar etkileri

içermektedir. Ancak, birçok klinik çalışmada bildirilmiş olmasına rağmen, lazer tedavisinin yararlarının değerlendirilen az sayıda deneysel çalışma vardır (15,16).

Calatrava ve ark. (15) tavşanlarda yaptıkları çalışmada travmatik olarak diz ekleminde oluşturdukları lezyonda He-Ne ile IR-Ga lazerin etkilerini karşılaştırmışlardır. IR-Ga lazerin; 8 J/cm^2 , 24 saat aralıkla ve toplam 13 seans uygulandığında derin patolojilerde inflamatuvar ve analjezik süreçlerle ilişkili tedavi etkisinin biraz daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Her iki tedavide de, fonksiyonel iyileşme istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (15).

Biz de çalışmamızda; fizik tedavi ve rehabilitasyon alanında yaygın kullanımı olan ve kliniğimizde de tedavide uyguladığımız IR Ga-Ar lazer tedavisini tercih ettik.

Peccin ve ark (16) tavşan diz eklemleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada; travmatik hasar oluşturdukları sol dize 6 J/cm^2 gücünde ve 632.8 nm dalga boyunda He-Ne lazer tedavisi uygulamışlar ve düşük enerjili lazerin, tedaviyi takiben 7 gün içinde herhangi bir etkinliğinin olmadığını; 40. günden sonra kırıkta yeniden oluşumunu indükleyebileceğini göstermişlerdir. Çalışmada tavşanlarda davranışsal değişiklikler saptanmamıştır. Kırkıncı günde, kontrol grubunun lezyonları iyi organize fibröz doku ile; lazere tedavisi verilen eklemlerde ise, lezyonun tamamen hiyalen kırıkla dolduğu gözlenmiştir.

Jia ve ark. (104) olgun eklem kırıkdağının onarımı ve onarım kalitesini artırmanın etkin bir yöntemini bulmak amacıyla, kondrosit kültürlerinde He-Ne lazerin biostimulatuar etkisini değerlendirmişler ve 4, 5 ve 6 J/cm^2 ile muamele edilen kültürlerin hücre proliferasyonu aktivitesi, kontrollere göre belirgin artış gözlenmiştir. Bu grupta da özellikle 4 J/cm^2 ile ışınlanan kültürlerin hücre sekresyon aktivitesinde kontrol kültürlerinininkine göre anlamlı artış belirlenmiştir.

Cho HJ ve ark. (133) tavşanlar üzerine yaptıkları çalışmada; düşük güçte lazer uygulamasının %4'lük H_2O_2 enjeksiyonu ile OA indüksiyonu yapıldıktan sonra diz OA tedavisinde, 2 hafta sonrasında anlamlı bir tedavi etkisi gözlenmemiş fakat 4 haftadan sonra anlamlı düzelme olduğunu saptamışlardır. Ayrıca OA'nın düşük güçte lazer ile en az 3 hafta tedavi edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bu değerlendirmeyi süper oksit dismutaz aktivitesi, basit radyografi, 3B-BT görüntüleri, gros gözlemler ve histopatolojiye dayanarak oluşturmuşlardır.

Çalışmamızda sıçanlarda intrartiküler MİA uygulanarak deneysel olarak oluşturulan OA modelinde, 15 gün boyunca IR Ga-Ar lazer tedavisinin kıkırdak üzerindeki etkisi ağrı değerlendirmesi ve histopatolojik yöntemler kullanarak araştırılmıştır. Lazer tedavisinin uygulandığı deney grubunda K-2 grubundakine benzer histopatolojik değişiklikler gözlenmiş olup; bahsedilen patolojik değişikliklerin şiddeti tüm zamanlarda K-2 grubuna göre az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ayrıca bu çalışmada, MİA'nın intraartiküler enjeksiyonunun insandaki OA'ya benzer histopatolojik değişiklikleri indüklediğini gösterdik ancak *diz bükme testinin* ağrı değerlendirimi ve oluşan histopatolojik değişikliklerin derecesi arasında korelasyon bulamadık. Çalışmanın 2 ve 3. günlerinde MİA uygulanmış kontrol ile deney grubu arasında, diz bükme testi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olmasına rağmen; çok kısa süreli bir cevap olması, artan histopatolojik değişikliklere karşın cevabın devamlılık veya artış göstermemesi çalışmacının yorum farklılığı olarak değerlendirilmiştir.

Diz bükme testi; basit ve hızlı uygulanabilen ve kolay tekrarlanabilen bir deneysel test olduğu için avantajlı gözükmeyle birlikte; seçilen sıçan tipinin, genetik özelliklerinin, cinsiyetinin, sıçanların ortama uyumunun, zaman içinde evcilleşmelerinin özellikle test skorları üzerinde ve dolayısıyla klinik olarak ağrı değerlendirme sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ağrı ve histopatolojik değerlendirmenin istatistiksel sonuçları; Ga-Ar lazer tedavisinin erken dönem OA'da (ilk 30 günde) histopatolojik parametrelerin bazılarında yararlı olabilecek ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar; daha önce OA üzerinde erken dönemde lazer tedavisinin etkisini değerlendiren deneysel çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; sınırlı hayvan gruplarında çalışılması nedeniyle hiçbir uygulama yapılmayan grup oluşturulmaması, gruplara farklı doz ve sürede lazer uygulanamamasıdır. Diz bükme testi çalışmacıya ve çalışılan hayvan grubuna bağlı değişebilen, her zaman uygulamada objektif olunamayabileceğini düşündüğümüz bir değerlendirilmedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda ratlarda lazerin diz OA'sı üzerinde belirgin bir olumlu etkisi görülmemekle birlikte; lazerin farklı doz, uygulama süresi ve ağrı üzerindeki etkisinin daha objektif yöntemler kullanılarak değerlendirileceği fazla sayıdaki denekler üzerinde yapılacak çalışmalar ile OA etkilerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kesin bir sonuca varabilmek için daha ayrıntılı deneysel ve klinik araştırmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Cesare PE, Abramson SB (Çev: Dinçer F). Osteoartrit Patogenezi. Ed: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. (Çev.Ed. Arasıl T). Kelly Romatoloji (7th Ed.). Güneş Kitapevi. 2006: 1493-1506.
2. Atamaz F, Hepgüler S, Öncü J. Diz Osteoartritte Ağrı ve Özrürlükle İlişkili Faktörler. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2006; 52: 119-122.
3. Aksoy C. Osteoartritin Etyopatogenezinde Yeni Görüşler. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 1998; 1(Özel sayı 2).
4. Kuru Ö. Diz Osteoartrit Tedavi ve Rehabilitasyonda Yeni Görüşler. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 1998(2); 1.
5. Yılmaz H, Gürel S, Keskinaslan A, Özdemir O. Osteoartrit Tedavi Seçeneklerinin Maliyet Minimizasyonu Analizi İle Karşılaştırılması. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2004; 50(2).
6. Pelletier JM, Lajeunesse D, Pelletier JP. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 2199-2226
7. Çeliker R. Yaşlılarda Osteoartrit Tedavisine Güncel Yaklaşımlar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2009; 55 Özel Sayı 2: 75-9.
8. Altındağ Ö, Soran N, Erçin M, Ege L. Diz Osteoartritte İyontoforez Yönteminin Etkinliği. Turk J Rheumatol. 2009; 24: 136-139.
9. Bendele AM. Animal models of osteoarthritis. J Musculoskel Neuron Interact. 2001; 1(4): 363-376.
10. Uysal FG, Başaran S. Diz Osteoartriti. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2009; 55 Özel Sayı: 1-7.
11. Özgürsoy P. Osteoartritte Tedavi İlkeleri. Romatizma. 2006; 21: 67-72.

12. Atay MB. Osteoartrit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Beyazova M, Kutsal YG(Ed) Güneş Kitapevi, Ankara. 2000: 1805-1826.
13. Lozada CJ (Çev: Tüzün F). Osteoartritin Tedavisi. Ed: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. (Çev. Ed. Arasıl T). Kelly Romatoloji 7 Edition Çeviri. Güneş Kitapevi. 2006: 1528-1540
14. Guzman J (Çev: Şahin E, Peker Ö). Romatizmal Hastalıklarda Rehabilitasyon. Ed: Braddom RL, Buschbacher RM, Chan L, Kowalske KJ, Laskowski ER, Matthews DJ, Ragnarsson KT. (Çev Ed. Sarıdoğan M). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Üçüncü baskı. Güneş Kitapevi. 2010: 769-792.
15. Calatrava IR, Valenzuela JMS, Villamandos RJG, Redondo JL, Villamandos JCG, Jurado IA. Histological and Clinical Responses of Articular Cartilage to Low-level Laser Therapy: Experimental Study. Lasers in Medical Science. 1997; 12: 117-121.
16. Peccin MS, Silva PR, Renno AC, Riberio DA. Low-energy helium-neon laser ensures knee cartilage repair: An experimental short-term assay in rabbits. Journal of Laser Applications. 2008; 20(3): 165-168.
17. Yueh-Shuang L, Mao-Hsiung H, Chee-Yin C, Rei-Cheng Y. Effects of Helium-Neon Laser on Levels of Stress Protein and Arthritic Histopathology in Experimental Osteoarthritis. American Journal of Physical Medicine Rehabilitation. 2004: 758-765.
18. Yılmaz ÖL. Kronik Bel Ağrısında Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisinin Etkinliği. Uzmanlık Tezi. Kırıkkale. 2005.
19. Kızıl R. Romatizmal hastalıklarda fizik tedavi uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006; 2(45): 4-8.
20. Simkin PA. The musculoskeletal system. A joints. In Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM (eds): Primer on the Rheumatic diseases. Atlanta, Arthritis Foundation. 2001: 5-9.

21. Wooley PH, Grimm MJ, Radin EL. The structure and function of joints. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 149-173.
22. Akman MN. Biyomekanik. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Beyazova M, Kutsal YG(Ed) Güneş Kitapevi, Ankara. 2000: 156-171.
23. Simkin PA. Sinovial Physiology. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 175-187.
24. Lee DM, Kiener HP, Brenner MB. (Çev: Gilgil E). Sinoviyositler. Ed: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. (Çev.Ed. Arasıl T). Kelly Romatoloji 7 Edition Çeviri. Güneş Kitapevi. 2006: 175-188.
25. Ladner UM, Gay RE, Gay S. Structure and function of synoviocytes. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 271-287.
26. Poole AR. Cartilage in health and disease. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 223-269.
27. Goldring MB. (Çev: Yavuzer G, Başaran B). Kondrositler. Ed: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. (Çev.Ed. Arasıl T). Kelly Romatoloji 7 Edition Çeviri. Güneş Kitapevi. 2006: 203-234.
28. Mayne R, Alakokko L. Collagen structure and function. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 189-209.
29. Woods A. Structure, function and metabolism of cartilage proteoglycans. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 211-222.

30. Heinegard D, Lorenzo P, Saxne T. Articular Cartilage. Rheumatology Fourth edition. Ed: Hochberg MC, Silman AS, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Elsevier. 2008: 79-88.
31. Atay MB. Osteoartrit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Beyazova M, Kutsal YG(Ed) Güneş Kitapevi, Ankara. 2000: 1805-1830.
32. Huebner JL, Hanes MA, Beekman B. A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2002; 10:758–767.
33. Aksu K. Osteoartrit. Klinik Romatoloji. Doğanavşargil E, Gümüşiş G. Güven Kitabevi. İzmir. 2003: 617-634.
34. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. J Cell Physiol. 2007; 213: 626-634.
35. Simon SR, Radin EL (Çev: Tander B). Eklemlerin Biyomekanikleri. Ed: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. (Çev.Ed. Arasıl T). Kelly Romatoloji 7 Edition Çeviri. Güneş Kitapevi. 2006: 95-100.
36. Mary B. Goldring. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Ann.N.Y.Acad.Sci. 2010. 230-237.
37. Şendur ÖF, Berkit IK. Osteoartrit Rehabilitasyonu. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006; 2(45): 44-51.
38. Kirazlı Y. Diz Osteoartritinin Medikal Tedavisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2005; 51 Özel Ek B: B40-B43.
39. Güven Z. Osteoartritte Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçların Akılcı Kullanımı. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2005; 51 Özel Ek B: B35-B39.
40. Wu W, Xu X, Dai Y, Xia L. Therapeutic Effect of the Saponin Fraction from Clematis chinensis Osbeck Roots on Osteoarthritis Induced by Monosodium

- Iodoacetate through Protecting Articular Cartilage. *Phytother Res.* 2010; 24: 538-546.
41. Jamdvedt G, Dahm KT, Holm I, Flottorp S. Measuring physiotherapy performance in patients with osteoarthritis of the knee: A prospective study. *BMC Health Services Research* 2008; 8:145.
 42. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, Moe RH, Haavardsholm E, Holm I, Hagen KB. Physical Therapy Interventions for Patients With Osteoarthritis of the Knee: An Overview of Systematic Reviews. *Physical Therapy.* 2008; 88(1): 123-136.
 43. Dougados M (Çev: Dinçer F). Osteoartritte Klinik Özellikler. Ed: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. (Çev.Ed. Arasil T). *Kelly Romatoloji 7 Edition Çeviri.* Güneş Kitapevi. 2006: 1514-1527.
 44. Hooper MM, Holderbaum D, Moskowitz RW. Clinical and Laboratory Findings in Osteoarthritis. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. *Arthritis and Allied Conditions.* Williams-Wilkins. Philedelphia. 2005: 2227-2255.
 45. Banks SE. Erosive osteoarthritis: a current review of a clinical challenge. *Clin Rheumatol.* 2010; 29: 697-706.
 46. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008; 34:531-59.
 47. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet.* 1997; 350: 503-509.
 48. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 1039-1049.

49. Joern W, Schluter KU, Peer A. The epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(9): 152-162.
50. Altman RD. Early Management of Osteoarthritis. *Am J Manag Care.* 2010; 16: 41-47.
51. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1992;116: 535-539.
52. Messier SP. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:713-29.
53. Jordan JM. Epidemiology and classification of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, eds. *Rheumatology.* 4th ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008:1691-701.
54. Punzi L, Oliviero F, Ramonda R. New horizons in osteoarthritis. *Swiss Medical Weekly.* 2010; 4: 1-13.
55. Lo GH, Zhang Y, Mc Lennan C, Niu J, Kiel DP, Mc Lean RR, et al. The ratio of medial to lateral tibial plateau bone mineral density and compartment-specific tibiofemoral osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14:984-90.
56. Dougados M, Nakache JP, Gueguen A. Criteria for generalized and focal osteoarthritis. *Rev Rhum.* 1996; 63: 569-575.
57. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann NY Acad Sci.* 2010: 230-237.
58. Radin EL, Burr DB. Hypothesis: joints can heal. *Semin Arthritis Rheum.* 1984; 13: 293-302.

59. Maroudas AI. Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage. *Nature*. 1976; 260 (5554):808-809.
60. Mankin HJ, Lippiello L. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52(3): 424-434.
61. Mort JS, Billington CJ. Articular cartilage and changes in arthritis matrix degradation. *Arthritis Res*. 2001; 3(6): 337-341.
62. Mankin HJ, Thrasher AZ. Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage. *J Bone Joint Surg Am*. 1975; 57(1): 76-80.
63. Arner EC. Aggrecanase mediated cartilage degradation. *Curr Opin Pharmacol*. 2002; 2(3): 322-329.
64. Murphy G, Docherty AJP. Molecular studies on the connective tissue metalloproteinases and their inhibitor TIMP, in the control of Tissue Damage, ed. AM Galluert. Elsevier. Oxford 223,1988.
65. Dean DD, Woessner JF, Jr. Extracts of human articular cartilage contain an inhibitor of tissue metalloproteinases. *Biochem J*. 1984; 218(1): 277-280.
66. Yamada H, Stephens RW, Nakagawa T et al. Human articular cartilage contains an inhibitor of plasminogen activator. *J Rheumatol*. 1988; 15(7): 1138-1143.
67. Mankin HJ, Brandt KD. Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis. *Diagnosis and Medical/Surgical Management*, ed. RW Moskowitz, DS Howell, VM Goldberg et al. WB Saunders, Philadelphia 1992: 109-154.
68. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al. A: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am*. 1971; 53(3): 523-537.

69. Malesud CJ, Goldberg VM, Moskowitz RW, et al. Biosynthesis of proteoglycan in vitro by cartilage from human osteochondroplastic spurs. *Biochem J.* 1982; 206(2): 329-341.
70. Marshall JL, Olsson SE. Instability of the knee: a long term experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg Am.* 1971; 53(8): 1561-1570.
71. Danielsson LG. Incidence and prognosis of coxarthrosis. *Clin Orthop.* 1993; 287: 13-18.
72. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare. Repair of articular cartilage defects. Part 1. Basic Science of Cartilage Healing. *Am J Orthop.* 1999; 28(1): 31-33.
73. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am.* 1982; 64(3): 460-466.
74. Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A. Restoration of injured or degenerated articular cartilage. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994; 2(4): 192-201.
75. Cheung HS, Cottrell WH, Stephenson K, et al. In vitro collagen biosynthesis in healing and normal rabbit articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60(8): 1076-1081.
76. De Palma AF, McKeever CD, Subin DK. Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine. *Clin Orthop.* 1966; 48: 229-242.
77. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, et al. Form and function of articular cartilage, in *Orthopedic Basic Science*, ed S Simon. American Academy of Orthopedic Surgeons. Chicago 1994: 1-44.
78. Buckwalter JA, Lohmander S. Operative treatment of osteoarthritis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76(9): 1405-1418.

79. Mitchell N, Shepard N. The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J Bone Joint Surg Am* 58(2): 230-3, 1976
80. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1993; 75(4): 532-553.
81. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, et al. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *J Bone Joint Surg Am.* 1980; 62(1): 79-89.
82. Convery FR, Akeson WH, Keown GH. The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin Orthop.* 1972; 82: 253-262.
83. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch E, et al. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease. *J Clin Invest* 1992; 90(6): 2268-2277.
84. Evans CH. Cellular mechanism of hydrolytic enzyme release in proteoglycan. *Semin Arthritis Rheum.* 1981; 11: 93.
85. Evans CH, Mears DC, Mc Knight JL. A preliminary ferrographic survey of the wear particles in human synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 1981; 24(7): 912-918.
86. Moskowitz RW, Clinical and Laboratory Findings In Osteoarthritis. Koopman WJ (Ed): *Arthritis and Allied Conditions.* William & Wilkins, Maryland, 1997: 1985-2011.
87. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20: 3-25.
88. Rutjes AWS, Nüesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *The Cochrane Library.* 2010: Issue 1.

89. Akarırmak Ü, Çelik B. Osteoartritte Medikal Tedavi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 1999; 2(1).
90. Gürer G, Şendur ÖF, Ay C. Diz Osteoartritli Hastalarda Fizik Tedavinin Ağrı ve Günlük Yaşam Aktivitesine Etkileri. Romatizma. 2006; 20(2): 33-37.
91. Lozada CJ, Altman RD. Management of Osteoarthritis. Ed: Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. Williams-Wilkins. Philadelphia. 2005: 2257-2276.
92. Rutjes AWS, Nüesch E, Sterchi R, Kalichman L, Hendriks E, Osiri M, Brosseau L, Reichenbach S, Jüni P. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. The Cochrane Library. 2010: Issue 1.
93. Welch V, Brosseau L, Peterson J, et al. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Systematic Reviews. 2001; 3: CD003132.
94. Laufer Y, Zilberman R, Porat R, Nahir AM. Effect of pulsed short-wave diathermy on pain and function of subjects with osteoarthritis of the knee. A placebo controlled double blind clinical trial. Clin Rehabil. 2005; 19: 155-163.
95. Callaghan MJ, Whittaker PE, Grimes S, Smith L. An evaluation of pulsed short-wave on knee osteoarthritis using radiolucoscintigraphy: A randomised, double blind, controlled trial. Joint Bone Surg. 2005; 72: 150-155.
96. Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tuner J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. Australian Journal of Physiotherapy. 2003; 49: 107-116.
97. Kozakçioğlu M. Osteoartrit ve Glukozamin. Turk J Rheumatol. 2009; 24: 94-97.

98. Jensen H, Zesler R, Christensen R. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS) for painful osteoarthritis of the knee. *Int J Rehabil Res.* 1991; 14(4): 356-358.
99. Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2009. 28: 1193–1198.
100. Ayral X, Mackillop N, Genant HK, Kirkpatrick J, Beaulieu A, Pipingskiold P, Will RK, Alava S, Dougados M. Arthroscopic evaluation of potential structure-modifying drug in osteoarthritis of the knee. A multicenter, randomized, double-blind comparison of tenidap sodium vs piroxicam. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11: 198-207.
101. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Matsumoto H. Effects of Risedronate on Osteoarthritis of the Knee. *Yonsei Med J.* 2010; 51(2): 164-170.
102. Baxter D. Low-intensity laser therapy. Ed: Kitchen S, Bazin S. *Electrotherapy: Evidence-Based Practice.* Churchill Livingstone 2002: 171-189.
103. Alper S. Akupunktur, Lazer ve Magnetoterapi. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Beyazova M, Kutsal YG (Ed). Güneş Kitapevi, Ankara. 2000: 820-830.
104. Jia YL, Guo ZY. Effect of Low-Power He–Ne Laser Irradiation on Rabbit Articular Chondrocytes In Vitro. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2004; 34: 323–328.
105. Rand SE, Goerlich C, Marchand K, Jablecki N. The Physical Therapy Prescription. *Am Fam Physician.* 2007;76:1661-1666.
106. Kitchen SS, Partridge CJ. A review of low laser therapy. *Physiotherapy.* 1991; 77(3): 161-166.

107. Abenyakar Ş. Lazer, magnetik alan tedavisi ve akupunktur. *Tıbbi Rehabilitasyon Nobel Tıp Kitapevi*. 1995; 241-251.
108. Pritzker KP. Animal models for osteoarthritis: processes, problems and prospect. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1994; 53: 406-420.
109. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-Iodoacetate-Induced Experimental Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1997; Vol. 40, No 9. September: 1670-1679.
110. Kobayashi K, Imaizumi R, Sumichica H, Tanaka H, Goda M, Fukinari A, Komatsu H. Sodyum iodoacetate-induced Experimental osteoarthritis and associated pain model in rats. *J Med Sci*. 2003; 65(11): 1195-1199.
111. Gencosmanoğlu BE, Eryavuz M, Dervişoğlu S. Effects of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on articular cartilage of rats in an experimental model of osteoarthritis. *Res Exp Med*. 2001; 200: 215-226.
112. Williams JM, Brandt KD. Effect of immobility on formation of osteophytes after intra-articular injection of iodo-acetate (IA). *Clin Res*. 1982; 30: 810A.
113. Kalbhen DA. Drug induced biochemical changes in cartilage metabolism: a new concept in the aetiopathogenesis of osteoarthritis. In: Nuki G (ed) *A etiopathogenesis of osteoarthritis*. Pitman, Tunbridge Wells. 1980: pp 123-138.
114. Vonsy JL, Ghandehari J, Dickenson AH. Differential analgesic effects of morphine and gabapentin on behavioural measures of pain and disability in a model of osteoarthritis pain in rats. *European Journal of Pain*. 2009; 13: 786–793.
115. Jahromy MH, Kermani RM. Chondroprotective Effects of Pomegranate Juice on Monoiodoacetate-induced Osteoarthritis of the Knee Joint of Mice. *Phytother Res*. 2010; 24: 182-185.

116. Gomes JF, Adães S, Castro-Lopes JM. Assessment of Movement-Evoked Pain in Osteoarthritis by the Knee-Bend and CatWalk Tests: A Clinically Relevant Study. *The Journal of Pain*. 2008; Vol 9, No 10 (October): 945-954.
117. Karahan S, Kincaid SA, Kammermann JR, Wright JC. Evaluation of the Rat Stifle Joint After Transection of the Cranial Cruciate Ligament and Partial Medial Meniscectomy. *Comparative Medicine*. 2001; Vol 51, No 6 December: 504-512.
118. Oegema TR, D, Visco JR. Animal Models of Osteoarthritis. An YH, Friedman RJ (Ed): *Animal Models in Orthopaedic Research*. Taylor&Francis Group. United States of America. 1999: 349-367.
119. Williams JM, Felten DL, Petersen RG, O'Connor BL. Effects of surgically induced instability on rat knee articular cartilage. *J Anat*. 1982; 134: 103-109.
120. N Schuelert N, McDougall JJ. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. *Neuroscience Letters*. 2009; 465: 184-188.
121. Morenko BJ, Bove SE, Chen L, Guzman RE, Juneau P, Bocan TM, Peter GK, Arora R, Kilgore KS. In vivo micro computed tomography of subchondral bone in the rat after intraarticular administration of monosodium iodoacetate. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2004; 43(1): 39-43 (Abstract).
122. Loeuille D, Gonord P, Guingamp C, Gillet P, Blum A, Sauzade M, Netter P. In vitro magnetic resonance microimaging of experimental osteoarthritis in the rat knee joint. *J Rheumatol*. 1997; 24(1): 133-139.
123. Regling G, Buntrock P, Geiss W, Lindenhayn K. Monoiodoacetic acid induced arthropathy of the rabbit knee a contribution to the pathogenesis of arthrosis. *Beitr Orthop Travmatol*. 1989; 36(5): 193-203.
124. Rahman W, Bauer CS, Bannister K, Vonsy JL, Dolphin AC, Dickenson AH. Descending serotonergic facilitation and the antinociceptive effects of pregabalin in a rat model of osteoarthritic pain. *Molecular Pain*. 2009; 5:45

125. Moyer HR, Wang Y, Farooque T, Wick T, Singh KA, Xie L, Guldborg RE, Williams JK, Boyan BD, Schwartz Z. A new animal model for assessing cartilage repair and regeneration at a nonarticular site. *Tissue Eng Part A*.2010; 16(7): 2321-2330.
126. Wang ZH, He XJ, Yang ZQ, Tu JB. Cartilage tissue engineering with demineralized bone matrix gelatin and fibrin glue hybrid scaffold: an in vitro study. *Aktif Organs*, 2010; 34(2):161-166.
127. Zhao L, Shen X, Cheng K, Deng H, Ding G, Tan M, Lao L. Validating a Nonacupoint Sham Control for Laser Treatment of Knee Osteoarthritis. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2009: 1-6.
128. Gür A, Cosut A, Saraç AJ, Çevik R, Nas K, Uyar A. Efficacy of Different Therapy Regimes of Low-Power Laser in Painful Osteoarthritis of the Knee: A Double-Blind and Randomized-Controlled Trial. *Lasers in Surgery in Medicine*. 2003; 33: 330-338.
129. Hegedus B, Viharos L, Gervain M, Galfi M. The Effect of Low-Level Laser in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2009;27(4): 577-584.
130. Taşcıoğlu F, Armağan O, Tabak Y, Çorapçı İ, Öner C. Low power laser treatment in patients with knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2004;134: 254–258.
131. Brosseau L, Welch V, Wells G, DeBie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (classes I, II and III) for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD002046.
132. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes Martins RAB, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2007; 8: 51.

133. Cho HJ, Lim SC, Kim SG, Kim YS, Kang SS, Choi SHWA, Cho YS, Bae CS. Effect of Low-laser Therapy on osteoarthropathy in Rabbit. *Invivo* 18. 2004: 585-592.