



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

**RESVERATROL VE HYALURONİK ASİTİN RATLARDA
OLUŞTURULAN DENEYSEL OSTEOARTRİT MODELİNDE
TEDAVİ EDİCİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer Faruk Çelik

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/ 2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

**RESVERATROL VE HYALURONİK ASİTİN RATLARDA
OLUŞTURULAN DENEYSEL OSTEOARTRİT MODELİNDE
TEDAVİ EDİCİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer Faruk Çelik

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Barış Nacır**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/ 2024

TEŞEKKÜR

Klinik pratiğimde, eğitimimde her daim desteğini hissettiğim mesleki tecrübeleri ile yol gösteren tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Barış NACIR'a saygı, sevgi ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Tez çalışmam süresince engin tecrübelerinden yararlanmama fırsat veren saygıdeğer Prof. Dr. Gökhan KOCA ve immünohistokimyasal ile histopatolojik çalışmalarımızı gerçekleştirmemizde bize yardımcı olan Doç. Dr. Nihat YUMUŞAK hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Burcu Duyur ÇAKIT, Prof. Dr. Hakan GENÇ, Prof. Dr. Tülay Tekdemir TİFTİK, Doç. Dr. Cevriye MÜLKOĞLU, Doç. Dr. Seher KOCAOĞLU ve birlikte çalıştığımız tüm hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık hayatımın ilk gününden bu vakte kadar çalışırken bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, eğitimime fayda sağlayan klinik uzmanlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık yıllarımızda isimlerini yazmakla bitiremeyeceğim, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum başta eş kıdemlim Ayşe Güliz Kırıköz ve asistan hekim arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen tüm hemşirelerimize ve klinik sekreterlerine teşekkürlerimi sunarım.

Yeryüzünde sevginin en güçlü hali olan, koşulsuz ve şartsız ellerinden gelenin çok daha fazlasını sunmaktan mutlu olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ailem; babam Lütfi ÇELİK ve annem Gülhan ÇELİK'e sonsuz güzellik ve sevgimle teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin son vakitlerinde hayatıma katılan ve tezimin yazım süresince desteğini her vakit hissettiğim, sevginin anahtarı hayat arkadaşım Dr. Kader ÇELİK'e sevgi ve minnettarlığımı dile getirmekten büyük bir heyecan duyuyorum.

Dr. Ömer Faruk ÇELİK

Ankara / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİ.....	4
2.1. OSTEOARTRİT.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Sınıflandırma	8
2.1.5. Patogenez	10
2.1.6. Biyokimya.....	12
2.1.7. Ağrı Yolakları.....	15
2.1.8. Tedavi	16
2.2. HYALURONİK ASİT	22
2.2.1. Tarihçe	22
2.2.2. Etki mekanizması	22
2.3. RESVERATROL	24
2.3.1. Tarihçe	24
2.3.2. Farmakokinetik.....	24
2.3.3. Etki Mekanizması.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. ÇALIŞMA PLANLAMASI VE DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI	27
3.2. YÖNTEM.....	29
3.2.1. Anestezi uygulaması.....	29

3.2.2. Ratlarda Osteoartrit Modeli Oluşturma.....	29
3.2.3. Resveratrol Uygulaması	31
3.2.4. Hyaluronik Asit Uygulaması	32
3.3. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	33
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME	35
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	35
4. BULGULAR	36
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	37
4.1.1. Mikroskopik Bulgular.....	37
4.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VERİLERİN GRAFİ İLE GÖSTERİMİ.....	42
4.3. GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME.....	45
4.3. KORELASYON ANALİZİ.....	56
5. TARTIşMA.....	59
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZGEÇMİş.....	83
9. EKLER.....	85
EK -1: TEZ KONU ONAY FORMU.....	85
EK- 2: TEZ KONU ONAY FORMU	86
EK- 3: TEZ ETİK ONAY FORMU	87
EK-4: DENEY HAYVANLARI SERTİFİKASI.....	88

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Rheumatology
ATF	: Adenozin Trifosfat
BDVM	: Bir Disintegrin ve Metalloproteinaz
BFF	: Büyüme ve Farklılaşma Faktörü
DBF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
DMAHA	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Hyaluronik Asit
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
FBF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GAG	: Glikozaminoglikan
HA	: Hyaluronik Asit
H-E	: Hemotoksilen Eosin
HIF-2a	: Hipoksi ile İndüklenen Faktör-2alfa
HİMY	: Hasarlı İlişkili Moleküler Yapı
HMEOI	: Hastalık Modifiye Edici Osteoartrit İlacı
HO-1	: Hem-oksijenaz 1
IA	: İntraartiküler
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KL	: Kellgren-Lawrence
KOMP	: Kıkırdak Oligometrik Matriks Proteinini
MİA	: Monosodyum İyodoasetat
MKH	: Mezenkimal Kök Hücreler
MMDİ	: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
OA	: Osteoartrit
PF	: Patellofemoral

PGE2	: Prostaglandin E2
RA	: Romatoid Artrit
RES	: Resveratrol
RNÜ	: Reaktif Nitrojen Ürünleri
ROÜ	: Reaktif Oksijen Ürünleri
SBF	: Sinir Büyüme Faktörü
SOAEİ	: Steroid Olmayan Antienflamatuar İlaçlar
SOX	: Siklooksijenaz
TBR	: Toll Benzeri Reseptörler
TF	: Tibiofemoral
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
VEBF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YHGPB1	: Yüksek Hareketlilik Grubu Proteini B1
YMAHA	: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Hyaluronik Asit
PI3K	: Fosfatidilinositol-3-Kinaz

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Osteoartrit Risk Faktörleri	8
Şekil 2.	Radyolojik Osteoartrit Evreleri	10
Şekil 3.	Osteoartritin Patogenezi	12
Şekil 4.	Osteoartritte Sinovyal Enflamasyon Şeması	14
Şekil 5.	Osteoartritte Ağrı Yolakları	15
Şekil 6.	Osteoartrit Tedavi Algoritması	20
Şekil 7.	Osteoartritte Yeni Tedavi Hedefleri.....	21
Şekil 8.	Resveratrol farmakokinetiği.....	25
Şekil 9.	Resveratrol Etki Mekanizmaları	26
Şekil 10.	Anestezi İçin Kullanılan Preperatlar	29
Şekil 11.	Monosodyum İyodoasetat (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO).....	30
Şekil 12.	Monosodyum İyodoasetat Eklem İçİ Enjeksiyonu	30
Şekil 13.	Resveratrol (Solgar Ronkonkoma, New York, U.S.).....	31
Şekil 14.	Gavaj ile Resveratrol Uygulaması	31
Şekil 15.	Biovisc Ortho Single 90®, (Biotech Health Switzerland).....	32
Şekil 16.	Eklem İçİ Hyaluronik Asit Uygulaması.....	32
Şekil 17.	Kontrol Grubu Hematoksilen - Eozin Boyama Sonucu, Normal Eklem Yapısı.....	37
Şekil 18.	Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi.....	37
Şekil 19.	a. Kontrol Grubu Hematoksilen - Eozin Boyama Sonucu, Normal Eklem Yapısı, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi.....	38
Şekil 20.	Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı	38
Şekil 21.	a. Kontrol Grubu, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi, c. Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı	39
Şekil 22.	Hyaluronik Asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı.....	39
Şekil 23.	a. Kontrol Grubu, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi, c. Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem	

Yapısı, d. Hyaluronik Asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı	40
Şekil 24. Hyaluronik Asit ve Resveratarol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı.....	40
Şekil 25. a. Kontrol Grubu, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi, c. Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı, d. Hyaluronik Asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı, e. Resveratrol ve Hyaluronik asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı.....	41
Şekil 26. Gruplara Göre OARSI Skoru Değerleri.....	42
Şekil 27. Gruplar Göre Mankin Derecelendirme Skorları	42
Şekil 28. Gruplara Göre TNF-a Değerlendirme Sonuçları	43
Şekil 29. Gruplara Göre IL-1 Değerlendirme Sonuçları	43
Şekil 30. Gruplara Göre IL-6 Değerlendirme Sonuçları	44
Şekil 31. Gruplara Göre MMP-2 Değerlendirme Sonuçları	44
Şekil 32. Gruplara Göre MMP-9 Değerlendirme Sonuçları	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	İdiyopatik Osteoartrit Sınıflaması	9
Tablo 2.	Sekonder Osteoartrit Sınıflaması	9
Tablo 3.	Kellgren-Lawrence Sınıflandırması	10
Tablo 4.	Osteoartrit Tedavisinde Sık Kullanılan Oral ve Topikal Farmakolojik Ajanlar İçin Kılavuz Önerileri	17
Tablo 5.	Osteoartrit Tedavisinde En Sık kullanılan Eklem İçi Seçenekler İçin Kılavuz Önerileri.....	19
Tablo 6.	Deneydeki Ratların Grup Dağılım Tablosu	28
Tablo 7.	Osteoartritte Mankin Derecelendirme Sistemi	33
Tablo 8.	OARSI Skorlaması.....	34
Tablo 9.	Ratların Kategorik Değişkenlerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistik	46
Tablo 10.	Kontrol ve Monosodyum İyodoasetat Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 11.	Kontrol ve Resveratrol Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 12.	Kontrol ve Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 13.	Kontrol ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 14.	Monosodyum İyodoasetat ve Resveratrol Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 15.	Monosodyum İyodoasetat ve Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 16.	Monosodyum İyodoasetat ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 17.	Resveratrol ve Hyaluronik AsitGruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 18.	Resveratrol ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 19.	Hyaluronik Asit ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması	56
Tablo 20.	Korelasyon Analizi Sonuçları	58

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada osteoartrit (OA) modeli oluşturulan ratlarda resveratrol (RES) ve hyaluronik asit (HA)'ın birlikte ve ayrı ayrı kullanımlarının kondrosit ve subkondral kemik doku ile sinovyal sıvıdaki enflamatuar sistem üzerindeki tedavi edici etkinliğin histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda her grupta 10 adet olmak üzere toplam 50 adet 8 haftalık 250-300 mg ağırlığında Wistar Albino suşu erkek ratlar kullanıldı. Osteoartrit modeli intraartiküler (İA) olarak uygulanan 3 mg monosodyum iyodoasetat (MİA) ile oluşturuldu. Ratlar; kontrol grubunda oral dimetil sülfoksit (DMSO) ve eklem içi serum fizyolojik uygulanan, sadece MİA uygulanan, MİA + oral 10 mg/kg gün RES alan, MİA+ haftada 1 kez 3 hafta boyunca eklem içine 30 µl HA uygulanan, MİA + oral 10 mg/kg gün resveratrol + haftada 1 kez 3 hafta boyunca eklem içine 30 µl HA uygulanan olmak üzere 5 gruba ayrıldı. RES, MİA ile osteoartrit indüklemesinden hemen sonra verilmeye başlandı. HA, MİA verilmesinin ardında 1 hafta sonra uygulanmaya başlandı. 4. hafta sonunda ratlar histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme yapılmak üzere kurban edildi. Histopatolojik değerlendirme için Mankin ve OARSI skorlama sistemi kullanıldı. İmmünohistokimyasal olarak tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), interlökin 1 (IL-1), IL-6, matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve MMP-9 değerlendirildi.

Bulgular: MİA grubunda, kontrol grubuna kıyasla Mankin ve OARSI skorları ile TNF-a, IL-1, IL-6, MMP-2 ve MMP-9 gibi enflamatuar mediatörlerin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir ($p<0.001$). Histopatolojik olarak RES, HA ve RES+HA gruplarında eklem kıkırdak dokusunda dejenerasyonların izlendiği ancak MİA grubuna göre daha hafif seyrettiği gözlemlendi. RES, HA ve RES+HA uygulanan tedavi grupları içinde Mankin ve OARSI skorları ile TNF-a, IL-1, IL-6, MMP-2 ve MMP-9 gibi enflamatuar mediatörlerde MİA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ($p<0.001$).

Sonuç: Yaptığımız alışma ile MİA ile ratlarda oluşturulan OA modelinde kullanılan RES'in HA'ya göre sinovyal enflamasyonda daha fazla gerilemeye yol açtığını kemik ve kıkırdak doku üzerindeki etkinliğin benzer olduğunu ancak birlikte kullanımlarında sinovyal enflamasyonda ayrı ayrı kullanımlarına göre daha fazla azalma olduğunu, subkondral kemik ve kıkırdak doku üzerinde belirgin iyileşme sağladığını saptadık.

Anahtar kelimeler: Hyaluronik asit, Osteoartritte modifiye edici tedavi, Ratlarda osteoartrit modeli, Resveratrol



ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate histopathologically and immunohistochemically the therapeutic effectiveness of combined and separate use of resveratrol (RES) and hyaluronic acid (HA) on the inflammatory system in chondrocytes and subchondral bone tissue and synovial fluid in osteoarthritis (OA) model rats.

Materials and Methods: In our study, a total of 50 8-week-old Wistar Albino strain male rats weighing 250-300 mg were used, 10 in each group. The osteoarthritis model was created with 3 mg monosodium iodoacetate (MIA) administered intra-articularly (IA). Rats; Control group was administered oral Dimethyl sulfoxide (DMSO) and intra-articular saline, only CBD was administered, CBD + oral 10 mg/kg per day RES was administered, CBD + 30 µl HA was administered intra-articularly once a week for 3 weeks, CBD + oral 10 mg/kg was administered intra-articularly. They were divided into 5 groups: kg resveratrol per day + 30 µl HA administered intra-jointly once a week for 3 weeks. RES started to be given immediately after osteoarthritis induction with CBD. HA started to be administered 1 week after CBD administration. At the end of the 4th week, the rats were sacrificed for histopathological and immunohistochemical evaluation. Mankin and OARSI scoring systems were used for histopathological evaluation. Immunohistochemically, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), IL-6, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 were evaluated.

Results: It was determined that Mankin and OARSI scores and inflammatory mediators such as TNF- α , IL-1, IL-6, MMP-2 and MMP-9 increased statistically significantly in the MIA group compared to the control group ($p < 0.001$). Histopathologically, it was observed that degenerations were observed in the joint cartilage tissue in the RES, HA and RES+HA groups, but they were milder than the MIA group. It was determined that Mankin and OARSI scores and inflammatory mediators such as TNF- α , IL-1, IL-6, MMP-2 and MMP-9 were significantly reduced in the RES, HA and RES+HA treatment groups compared to the MIA group ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, we found that RES used in the OA model created in rats with MIA caused a greater regression in synovial inflammation than HA, that the effectiveness on bone and cartilage tissue was similar, but when used together, there was a greater reduction in synovial inflammation than when used separately, and that the effect on subchondral bone and cartilage was reduced. We found that it provided significant improvement on the tissue.

Key words: Hyaluronic acid, Modifying therapy in osteoarthritis, Osteoarthritis model in rats, Resveratrol



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit kıkırdak dejenerasyonu, sinovyal enflamasyon ve subkondral kemik dokuda farklılıklara yol açarak menisküs ve çevre bağ dokuların bozulması sonucu tüm eklemi etkileyen kronik bir hastalık sürecidir [1]. OA, artritlerin en yaygın nedenidir. Hastalığı oluşturan semptom ve bulgular geniş bir spektruma sahiptir. Hastaların çoğunluğu eklem ağrısı, kısa süren tutukluluk ve hareket kısıtlılığı ile başvuruda bulunsa da; hastalık için başlangıç yaşı, eklem tutulum bölgelerinin sıralaması ve hastalığın ilerleyişi kişiden kişiye göre farklılık göstermektedir. OA, klinik muayenede asemptomatik bir seyirden, radyolojik görüntülemelerde rastlantısal bir bulgudan sonunda eklem yetmezliği gibi bir durum ile sonuçlanabilecek geniş bir hastalık yelpazesine sahiptir [2].

Klinik olarak takiplerde OA en sık diz eklemi tutar, bu bölgeyi el ve kalça eklemleri takip eder. Diz OA'sı dünya genelinde OA hastalık yükünün %85'ini oluşturmaktadır [3]. Daha önceleri basit tabir ile dejeneratif bir yıpranma süreci olarak kabul edilen OA, bu durumdan ötürü çoğunlukla dejeneratif bir eklem hastalığı olarak tanımlanmıştır. Yapılan son çalışmalar OA patogenezi içinde aşınma ve yıpranmadan çok daha karmaşık değişkenler olduğunu göstermiştir [4]. Mekanik aşırı yüklenme, genetik değişkenler, cinsiyet hormonu azalması, ileri yaş, metabolik dengesizlikler ve düşük seviyede kronik enflamasyon eklem dokularında katabolizma ve anabolizma arasındaki dengesizliğe sebebiyet vererek OA'daki eklem harabiyetine yol açabilir [5]. Etiyoloji içerisindeki heterojenite, OA için etkili olabilecek bir tedavi gelişiminde büyük zorlukları beraberinde getirmektedir. Mevcut tedavi edici seçenekler, OA'nın ilerlemesini değiştirmeyen ve uzun vadede sakatlığı engelleyemeyen sadece semptom azaltıcı uygulamalardır; bu nedenden ötürü OA'ya yönelik hastalık modifiye edici tedavilerin geliştirilmesi gerektiği fikri ortaya çıkarılmıştır [6].

Modifiye edici OA ilaçları altta yatan OA patofizyolojisinde değişikliğe yol açan, uzun vadede yapısal hasarı önleyen ve potansiyel olarak semptomlar için rahatlama oluşturan bir tedavi olarak düşünülmektedir [7]. Diz OA'sında kıkırdak bozulması, enflamasyon ve kemiğin yeniden şekillenmesine neden olan moleküller

ilgi odağı olmaktadır, bu molekülleri baskılayan tedaviler üzerinde yeni çalışmalar yapılmaktadır [8].

Tümör nekroz faktör-a, IL-1 ve IL-6 OA patofizyolojisinde önemli role sahip sitokinlerdendir. OA hastalarında sinovyal membranda, sinovyal sıvı içerisinde ve kıkırdak dokuda yüksek derecede bulunarak kıkırdak yıkımında ve enflamasyon süreci içerisinde önemli bir role sahiptirler [9]. IL-1 β 'nın salınması siklooksijenaz- 2 (SOX-2), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi çeşitli enflamatuar mediatörlerin salınımına yol açarak; kondrosit dokuda fonksiyon bozukluğuna ve ekstrasellüler matriks (ESM) yapısının bozulmasında rol oynayan MMP'lerin üretilmesine neden olur [10].

Enzimlerin ve sitokinlerin üretimi çeşitli transkripsiyon faktörlerince düzenlenir. Nükleer faktör kappa B (NF-kB), IL-1b ve TNF-a genlerinin aktive olmasında önemli bir role sahip transkripsiyon faktörüdür [11]. Bu yüzden NF-kB, OA hastaları için tedavide potansiyel bir hedef haline gelmektedir [12].

Üzüm kabuğu ve yer fıstığında yüksek miktarda bulunan trans-3,4 ϵ ,5-trihidroksistilben formülüne sahip RES, NF-kB için güçlü ve spesifik inhibe edici özelliği olduğu gösterilmiş bir fitoaleksindir [13]. Resveratrol antienflamatuar, antioksidan, antikanser, proapoptotikve immünomodülatör özellikleri mevcut olduğu gösterilmiş, tüm bu özellikler OA tedavisinde RES'in oldukça ilgi uyandıran bir bileşik haline gelmesini sağlamıştır.

Sinovyal sıvı içerisindeki enflamatuar moleküllerin artması HA ayrışmasına ve proteoglikan 4'ün azalmasına neden olur. Bu duruma ikincil olarak, sinovyal sıvıda viskozitede azalma meydana gelir ve bu durum eklem proteoglikan matriksinin bozunmasını kolaylaştırır [14]. HA enjekte edilmesi eklem yüzeylerini fiziksel olarak kayganlaştırarak, kıkırdak dokusunda hasarın azalmasında rol oynar. Eklemde kondrosit dokunun beslenmesini arttırarak eklem hasarının ilerleyişini geciktirebilmektedir [15].

Günümüzde OA tedavisi genellikle patofizyolojideki bir sebebe yönelik uygulanmakta fakat etiyolojideki çeşitlilikler göz önüne alındığında bu durum tedavi şekillerinden kombine tedaviyi ön plana çıkarmaktadır, biz de çalışmamızda RES ve HA'nın birlikte ve ayrı ayrı tedavi edici etkinliğini değerlendirmek istedik. RES'in

antienflamatuar etkisinin eklem aralığındaki enflamatuar molekülleri baskılayarak İA uygulanan HA'nın tedavi edici etkinliğindeki değişimi ve farklı yollar üzerindeki etkileri ile birlikte kullanımdaki diğer etkilerini izlemeyi hedefledik; bununla birlikte RES ve HA'nın etkinliklerini karşılaştırdık. Bu amaçla ratlar üzerinde MİA ile indüklenen OA modeli oluşturdık. Uygulanan İA HA ve oral RES'in OA üzerindeki etkisini sinovyal sıvıdaki enflamasyonu immünohistokimyasal şekilde inceleyerek TNF-a, IL-1, IL-6, MMP-2 ve MMP-9'u değerlendirdik. Subkondral kemik doku ve kondrosit doku üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için histopatolojik olarak Mankin ve OARSI skorlama sistemlerini kullandık.



2. GENEL BİLGİ

2.1. OSTEOARTRİT

2.1.1. Tanım

Osteoartrit eklemden kıkırdak dokusu, subkondral kemik yapısı, sinoviyum, kapsül, ligaman ve eklem çevresi kas dokuyu etkileyebilen sıklıkla fiziksel aktivitede kısıtlılık ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olan kronik bir eklem hastalığıdır. Genellikle günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek yıllar içinde yavaş yavaş gelişmektedir [16]. Süreç çoğunlukla eklem kıkırdağında oluşan mikro yarıklarla başlar ve bu durumun sonucunda kıkırdak, sinoviyum ve diğer eklem çevresindeki yapılar tarafından sürdürülen enflamatuar bir süreç meydana gelir [17].

Önceleri aşınma ve yıpranma sürecinin sonucu ortaya çıkan dejeneratif bir eklem hastalığı olarak düşünülen OA; günümüzde patogenezinde enflamatuar bir sürecin yer aldığı görüşü kabul görmektedir [18]. OA patogenezi içerisinde proenflamatuar mediatörler, biyomekanik faktörler ve proteazlarda dahil olmak üzere önemli çeşitli faktörler rol oynamaktadır. OA'da eklem doku bozunmasını yöneten mekanizmaların anlaşılması ile birlikte anahtar faktörlerin belirlenmesi sonucunda, OA'da semptomatik tedavinin ötesine geçilerek hastalık ilerlemesini yavaşlatmaya veya durdurulmasına yönelik yeni tedavi hedefleri meydana gelmiştir [19].

Osteoartritin başta gelen semptomları eklem bölgesinde ağrı, kısa süren tutukluluk ve hareket kısıtlılığıdır. En yaygın görülen semptomu ağrıdır ve tipik şekilde hareket ile artıp istirahat ile azalmaktadır. Semptomlar çoğunlukla orta ve ileri yaşta görülür [20]. Çoğunlukla asimetrik eklem tutulumu izlenir. En sık tutulan eklemler diz, kalça, el ve omurganın lomber ve servikal bölgeleridir ancak özellikle daha önceden yaşanmış bir travma mevcut ise hemen hemen her eklem etkilenebilmektedir [21].

2.1.2. Epidemiyoloji

Semptomların varlığı, radyografiye yansıyan bulgular, kişinin kendi ifadesiyle bildirdiği veya hekim tarafından teşhis edilen gibi farklı tanımlamalara bağlı olarak OA prevalansı ve insidansı değişmektedir. OA klinik, radyografik ve

patolojik olarak tanımlanabilir. Radyografik OA'da her hastanın semptomlarının oluşmadığına dikkat edilmelidir. OA'da kullanılan çeşitli tanımlar nedeniyle bildirilmekte olan insidans ve prevalans değerleri çalışmalar içinde farklılık göstermektedir. Semptomatik OA'nın genel olarak prevalans tahminleri, radyografik bulgular ile birlikte ağrı ve hareket kısıtlılığı gibi şikayetlerin varlığı ile tanımlandığından, radyografik OA'ya göre daha az sayıda görülmektedir [22].

Obezite, yaşlanma ve eklem yaralanmaları sonucunda dünya üzerinde OA'dan etkilenen insan sayısı 1990 yılından 2019'a kadar yaklaşık olarak %48 artmış olarak bulunmakta bu durum OA'yı günümüzde dünya genelinde engellilikle geçen yaşam süresinde uzamaya neden olan önde gelen hastalık grupları içerisine sokmaktadır [23]. Diz OA'sı uzun süredir izlenmektedir, sonuçlar 20. yüzyılda hastalık prevalansının iki katına çıkacağını bildirmektedir [24].

2019 Küresel hastalık yükü çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, OA'nın tüm yaş grupları ele alınarak standardize edilmiş küresel insidans tahmini 100.000'de 492 vaka olarak düşünülmektedir [25]. Diz OA sıklığı ise tahmini 100.000'de 350 değeri ile en yüksektir, bu durumu el eklemi 100.000'de 80 ile izlemektedir, diğer eklem bölgeleri 100.000'de 43 ve kalça ekleminde ise 100.000'de 19 olarak izlenmektedir [26]. Osteoartrit sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte ve kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla izlenmektedir. Semptomatik hale gelen diz, kalça ve el OA'sı 50 yaş civarında hızla artmaktadır [27]. Küresel hastalık yükü çalışması sonucunda 50 ile 69 yaş arası grupta insidans 100.000'de 1600, 70 yaş ve üzerinde ise 100.000'de 1100 olarak tahmin edilmektedir [25].

2.1.3. Risk Faktörleri

Osteoartrit, etiyolojisi tam olarak açıklanmakta güçlük yaşanan bir hastalıktır. Birçok faktörün OA gelişiminde yeri olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. OA gelişimi veya progresyonunu etkileyen risk faktörlerinin (Şekil 1) öğrenilmesi ve değiştirilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması hastalığın toplum ve birey üzerindeki etkilerini hafifletecektir. Bu nedenle lokal ve sistemik risk faktörlerini tespit etmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Lokal risk faktörleri içerisinde, eklem biyomekaniğini bozan travma ve dizilim bozukluğu gibi faktörler yer alır.

Sistemik risk faktörleri içinde cinsiyet, yaş, ırk ve bunların yanında obezite, sigara, metabolik nedenler, beslenme ve hormonal faktörler yer alır [28].

2.1.3.1. Yaş

Osteoartrit sıklığı yaş ile körele olarak artmaktadır, bu sebepten dolayıdır ki yaşlanma, OA'nın ana risk faktörleri içerisinde yer alır [29]. Yaşlanma sonucu oluşan eklem üzerindeki değişiklikler çok net olarak aydınlatılamamakla birlikte, ileri yaş ile kartilajdaki oksidatif hasarın kondrosit dokuda disfonksiyona yol açabileceği, oluşan hasarın birikimi sonucunda basit travmaların kolaylıkla harabiyet oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu durumla birlikte yaşlılıkta kas zayıflaması, nöromusküler reaksiyonlarda ve propriyosepsiyonda azalma gibi faktörlerin de OA patogenezi içinde rol oynadığı düşünülmektedir [28].

2.1.3.2. Cinsiyet

Kadınlarda el ve diz OA prevalansı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur, özellikle perimenopozal dönem içinde insidansta artış anlamlı bulunmuştur [30]. Bu duruma karşın semptomatik kalça OA'sı erkeklerde daha sık görülür. Hormonal değişimlerin OA gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Östrojen tedavisi alan kadınlarda çelişkili sonuçlar olsada OA'ya bağlı diz ve kalça OA'sı ve dolayısıyla diz ve kalça artroplastisinin daha az yapıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur, ancak östrojen-progesteron kombinasyon tedavisinde artroplasti oranlarında azalma izlenmemiştir [31].

2.1.3.3. Irk

Farklı ırklarda ve etnik gruplarda OA prevalansı farklı oranlarda bildirilmiştir. Bu konu içinde çalışma en fazla diz OA'sı ile ilgilidir. Bazı çalışmalar siyahlarda hem semptomatik hem de radyografik diz OA prevalansı daha yüksek bulmuştur, bu fark özellikle siyah kadınlarda daha anlamlıdır [32]. Aynı yaş grubundaki kadınlar kıyaslandığında, Çinli kadınlar beyaz kadınlara göre semptomatik ve radyografik diz OA'sı anlamlı seviyede yüksek olduğu bildirilmiştir. Çinli kadınlarda vücut kitle indeksi (VKİ) daha düşük olmasına rağmen diz OA'sının daha sık olduğu görülmüş; bu durumun yaşam tarzı içerisinde çömelme ile dize daha fazla yük binmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [33].

2.1.3.4. Obezite

Obezite, güçlü bir şekilde diz OA'sı ile ilişkilidir, bu durum özellikle kadınlarda daha belirgindir. Adipoz doku kemokin, sitokin ve bir çok mediatörün salınımında ana kaynaklarda biridir ve OA patogeneğinde önemli rol oynar [34].

2.1.3.5. Genetik

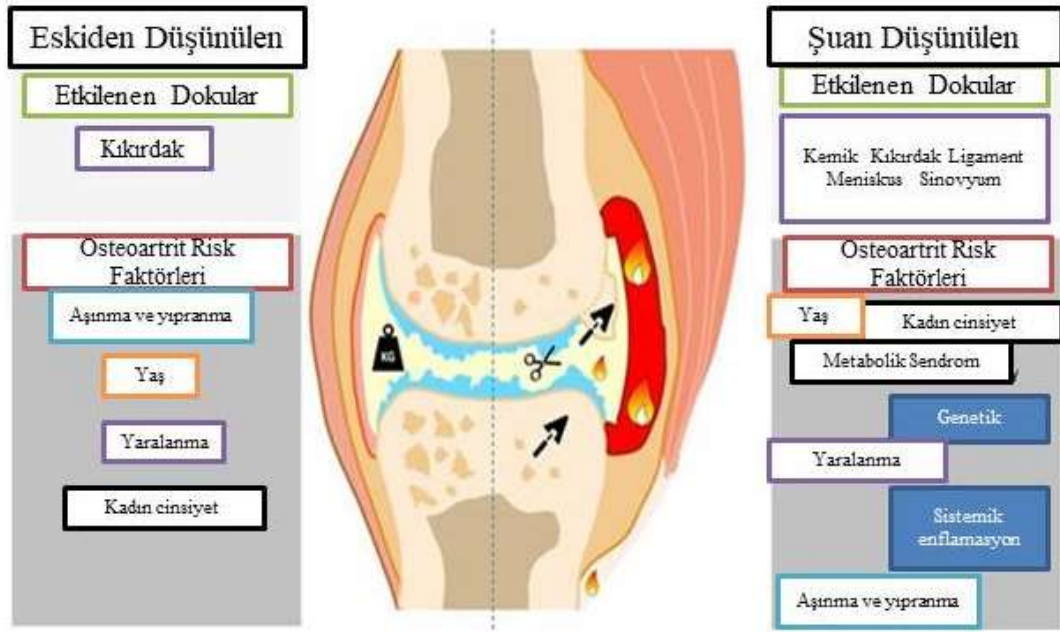
Genetik faktörlerin; kalça ve el OA'sında %60, diz OA'sında %40 oranlarında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kromozomda 2q bölgesi nodal OA'da, 11q bölgesi kalça OA'sında, 7q22 bölgesi diz OA'sında ve büyüme farklılaşma faktörü [growth/differentiation factor (GDF)]-5 (BFF-5) ise kalça ve diz OA'sı ile ilişki bulunmuştur [35].

2.1.3.6. Beslenme

Biriken reaktif oksijen ürünleri yaşla birlikte eklemlerde birikerek hasara neden olabilir [36]. Düşük D vitamini seviyelerinin, kalça ve diz OA progresyonunu ve insidansını artırabileceği gösterilmiştir [37]. C vitamini, düşük düzeyde alınması, diz OA'sında progresyonda artış ile ilişkilidir [36].

2.1.3.7. Travma

Travma, OA için en iyi bilinen etiyolojik faktördür. Kartilaj doku yükü absorbe ederek kemik dokuya daha dengeli iletilmesini sağlar. Günlük hareketlerde yük aktarımı kartilaj yapının fizyolojisi için gereklidir ve beslenmesinde kolaylık sağlar. Ancak aşırı yüklenmelerde direkt olarak kartilaj yapısı hasara uğrar ve devam eden yüklenmeler yükün absorbe edildiği bölgenin periferinde fokal şişme sonrasında harabiyetin artmasına sebep olur [28].



Şekil 1. Osteoartrit Risk Faktörleri

(OARSI Inflammation in osteoarthritis: Our view on its presence and involvement in disease development over the years) [38]

2.1.4. Sınıflandırma

Sınıflandırma OA'nın; tipine, etiolojisine ya da yerine göre farklı şekillerde yapılabilir. En genel sınıflandırma, Amerikan Romatizma Derneği [American College of Rheumatology (ACR)] tarafından 1986 yılında yapılmıştır [39]. Bu sınıflandırma içerisinde OA, idiyopatik ve sekonder olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. İdiyopatik OA, jeneralize ve lokalize (Tablo 1) olarak ikiye ayrılır, aynı zamanda primer OA olarak da isimlendirilir, en sık görülen OA grubudur. Sekonder OA (Tablo 2) ise altta yatan bir nedene bağlı olarak gelişir ancak patolojik açıdan idiyopatik OA ile ayrımı yapılamaz.

Bu genel sınıflandırmaların yanında primer eklem OA'sı içinde de sınıflandırmalar geliştirilmiştir. ACR tarafından klinik veya radyolojik bulguları içeren diz, kalça ve el OA'sı için sınıflandırma kriterleri yayımlanmıştır [40]. Sınıflandırmalar, el OA'da yapıldığı gibi sadece klinik kriterlerden ibaret de olabilir [41]. Kullanılan kriterler tanı kriterleri değildir. OA için yapılacak çalışmalarda standardizasyonu sağlamak amacıyla sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. Bu

sebepten dolayı epidemiyolojik çalışmalar için sadece klinik sınıflandırmalar kullanılabilir.

Tablo 1. İdiyopatik Osteoartrit Sınıflaması

LOKALİZE	JENERALİZE
Eller (heberden ve bouchard nodülleri (nodal), eroziv interfalangeal artrit (nodal olmayan): skafometakarpal, skafotrapezial	Üç ya da daha fazla alanı içerir
Ayak (halluks valgus, halluks rijidus, kontrakte ayak parmakları (çekiç parmak): Talonaviküler	
Diz: Mediyal, lateral ve patellafemoral kompartman(kondromalazi)	
Kalça: Süperior, mediyal ve senil koksa	
Omurga: Özellikle servikal ve lomber apofizyel, intervertebral disk, spondiloz (osteofitler) Ligamentöz (Hiperostoz, Forestier hastalığı veya DISH)	
6. Diğer (Omuz, temporomandibuler, sakroiliak, ayak bileği, el bileği, akromiyoklavikuler)	

Tablo 2. Sekonder Osteoartrit Sınıflaması

Posttravmatik		
Konjenital ya da gelişimsel hastalıklar	Lokelize: Kalça hastalıkları (leg-calve-perthes, konjenital kalça dislokasyonu, kapital femoral epifiz kayması, yüzeyel asetabulum) mekanik ve lokal faktörler (obezite, alt ekstremité bacak uzunluğunda farklılık, valgus/varus deformitesi, hipermobilite sendromu, skolyoz)	Jeneralize: Kemik displazileri (epifizyel displazi, spondiloapofizyel displazi) metabolik hastalıklar (Hemakromatoz, okronozis, gaucher hastalığı, hemoglobinopati, ehler danlos sendromu)
Kalsiyu depo hastalıkları	Kalsiyum pirofosfat depozisyon hastalığı Apatit artropati Destruktif artropati (omuz,diz)	
Diğer kemik ve eklem hastalıkları	Avasküler nekroz, Romatoid artrit, gut artriti, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrozis, osteokondrit	
Diğer hastalıklar	Endokrin (DM, akromgali, hipotiroidi, hiperparatiroidi) Nöropatik artropati (charcot eklemi)	

Radyolojik olarak eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, osteofit, kist ve deformite oluşuna göre eklemi 0 ile 4 arasında skorlayan Kellgren-Lawrence (KL) evreleme sistemi (Tablo 3) kullanılmaktadır. KL evreleme sisteminde kalça ve el eklemleri daha genel değerlendirilirken, diz eklemi için sadece TF bölge referans alınarak değerlendirilir [41]. Günümüzde OA tanımlanmasında manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) standart bir bulgu yoktur, ancak kondrosit lezyonları, kemik iliği lezyonları, osteofitler, efüzyon ve sinovit belirlenebilmektedir [42].



Şekil 2. Radyolojik Osteoartrit Evreleri

(A Contemporary Review on Knee Injuries and Protective Pads) [43]

Tablo 3. Kellgren-Lawrence Sınıflandırması

	Kellgren-Lawrence sınıflandırması
Grade 0	Normal radyolojik bulgular
Grade 1	Şüpheli bulgular ve minimal osteofit
Grade 2	Eklem aralığı normal, belirgin osteofitler
Grade 3	Eklem aralığında orta düzeyde daralma
Grade 4	Subkondral skleroz ve eklem aralığında ileri düzeyde daralma

2.1.5. Patogenez

Osteoartrit kırıldak doku, sinovyal membran, bağlar, subkondral kemik doku ve eklem çevresi kaslarında dahil olduğu tüm eklem yapısında değişikliğe neden olan bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Bu sebepten dolayı OA, farklı etiyolojilere sahip

lokal faktörlerin ve sistemik faktörlerin birlikteliği sonucu oluşan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. OA'da süreç içerisinde farklı değişiklikler izlenir, bu değişimler erken ve geç evre olarak incelenmektedir. Erken evrede minimal enflamasyon ve kıkırdak bozunması, geç evrede ise subkondral skleroz, kemik kisti, osteofit ve kıkırdak dokusunda enflamasyon (Şekil 4) tespit edilir [44].

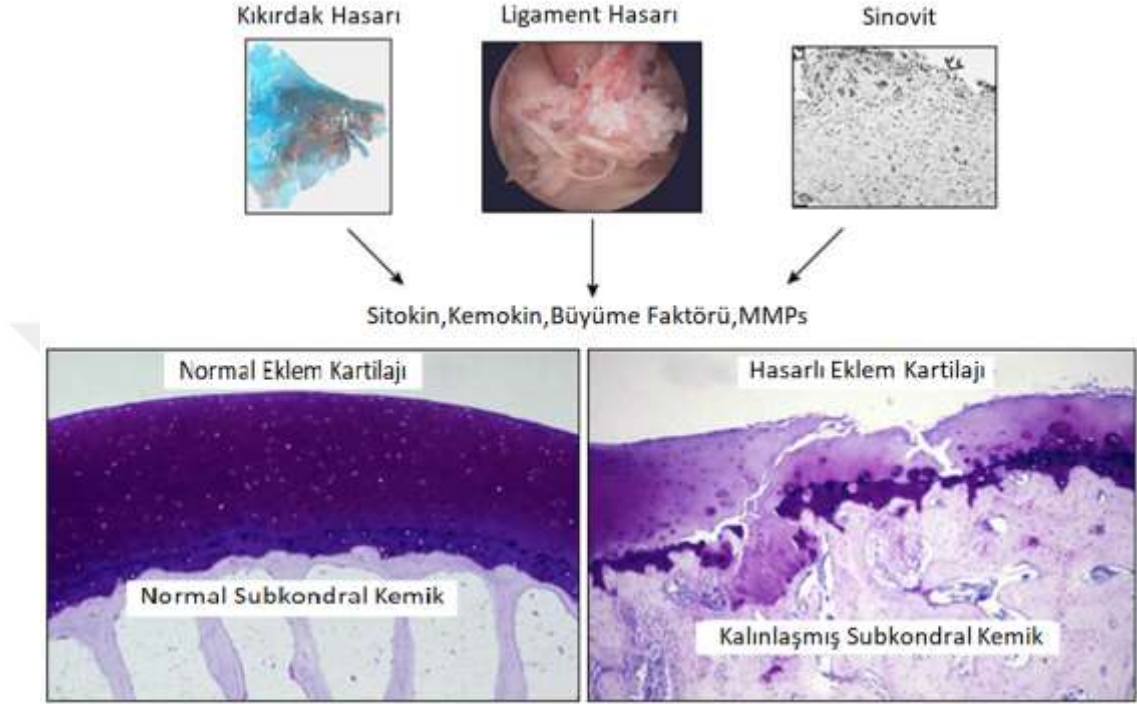
Eklem kıkırdağı: OA'da en erken sürede patolojik değişiklik çoğunlukla eklem kıkırdak dokunun yüzeyinde ve en çok yüklenmeye maruz kalan lokal bölgelerde fibrilasyon hatları ile izlenir. Kollajen yapısı gevşedikçe kıkırdak başlangıçta şişer ve hidrofilik olan proteoglikanların suyu emmesine ve genişlemesine izin verir. Kıkırdak dokuda bulunan tek hücre yapısı olan kondrositler normalde hareketsizdir. Kondrositler, normal anabolik ve katabolik aktiviteler sırasında kıkırdağı korumakta olan aktif hücrelerdir. OA ortaya çıktıkça, kondrosit aktivitesi önemli ölçüde artar; kondrositler çoğalır ve bu durum matriks kaybına cevap olarak kümeler oluşturur.

Osteoartrit ilerlemesi ile birlikte, daha çok proteaz ve sitokin üretimi gerçekleşir. Kondrositleri parakrin ve otokrin olarak geri besleyen ve uyarı oluşturan proenflamatuar sitokinler ve matriks protein parçaları, proteazların sürekli üretimine neden olarak yoğun matrikste bozulma ve kayıp meydana getirir. Kıkırdak dokunun onarım kapasitesi limitlidir ve kollajen yapısı bir kez bozulup kaybolduğunda tekrardan ölçülebilir bir miktara kadar yenilenemez [45].

Kemik: Subkondral kemiğin kalınlaşması yani kemiğin sklerozu, doğru şekilde mineralize olamayan kollajenin çoğalması sonucu oluşur. Osteofitler, eklem kenarlarında, çoğunlukla bağların veya tendonların yapışma kısmında oluşur. OA'da görülen osteofit ve subkondral skleroz anormal mekanik yüklenmelere cevap olarak eklem yapısını stabilize etmek amacıyla, eklem yeniden yapılanma sürecinin bir sonucu olarak meydana gelir [46].

Sinovyum: Semptomları olan OA'lı çoğu hastada, hastalık seyri sırasında belli bir ölçüye kadar sinovyal enflamasyon ve sinovyal hipertrofi görülebilmektedir [47]. Romatoid artrit (RA) ve enflamatuar artrit olarak isimlendirilen diğer hastalıklardan farklı olarak, sinovit primer OA'da başlatıcı faktör olarak düşünülmemektedir. Sinovyal enflamasyonda makrofajların daha çok olduğu farklı

tipte bağışıklık hücreleri bulunmaktadır [48]. OA'da sinovyal enflamasyon, proenflamatuar mediatörler, alarminler ve hasarla ilişkili moleküler yapılar (HİMY'ler) olarak isimlendirilen proteinlerin üretimine neden olarak kıkırdak yıkımı, ağrı ve hastalığın ilerlemesine neden olur [49].



Şekil 3. Osteoartritin Patogenezi

(Reproduced with permission from: Loeser RF. Pathogenesis of osteoarthritis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on [Date].) Copyright © 2019 UpToDate) [50]

2.1.6. Biyokimya

Osteoartrit hastalığında kondrosit dokuda en önemli değişiklikler proteoglikanlar ve kollajen ağında meydana gelmektedir. İlk gelişen değişiklik, eklem kıkırdak dokusunun su içeriğinde bariz şekilde artıştır. Bu olay, agrekan moleküllerinin oluşturduğu osmotik yükün neden olduğu basınca karşı gevşemiş kollajen ağlarının direnç gösterebilme yeteneğinin zayıflamasına bağlıdır. Makroskobik olarak erken dönemde hidrasyonun artması sonucu oluşan şişmiş ve yumuşak kıkırdak izlenir [51]. Başlangıçta proteoglikan yoğunluğu artarken, hastalığın ilerlemesiyle yoğunluğu azalır ve glikozaminoglikan (GAG) zincirlerinin

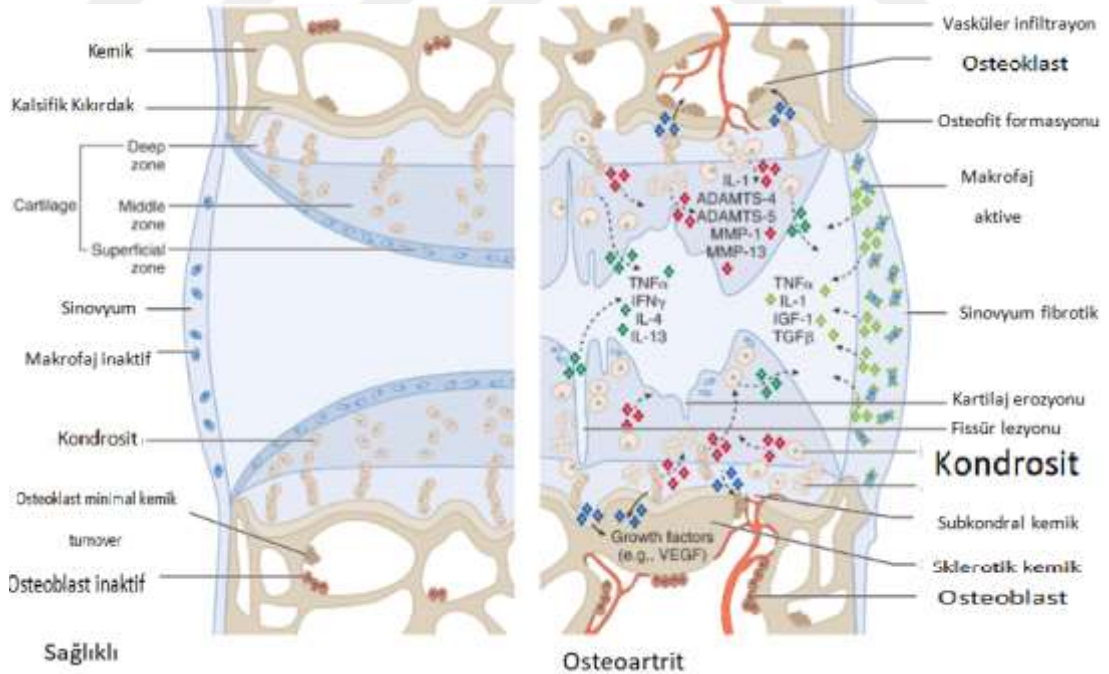
boyları kısalır. Keratan sülfat miktarı azalırken, kondroitin-4 sülfatın kondroitin-6 sülfata oranı artar. Proteoglikan kaybı sınır değere ulaştığında, kıkırdak dokuda artmış olan su normal hacimsel değer altına düşer. Başlangıç bulgularından bir diğeri de ekstraselüler matrikste agrekan tükenmesidir bu durumu kıkırdak laserasyonu ve fibrilasyonuna sebep olan kollajenlerin yıkımı izler. MMP, bir disintegrin ve metalloproteinaz (BDVM) üretimleri matriks yıkımına neden olduğu düşünülmekte, matriks yıkımına öncülük eden mediatörün MMP-13 olduğu görülmüştür. BDVM-4, BDVM-5 ve MMP-2 proteoglikan yıkımına neden olur [52]. OA'da serum ve sinovyal sıvıda kıkırdak oligomerik matriks proteini (KOMP) seviyelerinde artış izlenmiştir. KOMP seviyeleri OA gelişimi ve progresyonunun değerlendiriliminde anlamlıdır ve sağlıklı kişilere göre OA hastalarında serumda KOMP seviyeleri artmıştır [53].

Enflamasyonun (Şekil 5) varlığı OA'da hastalığı tetikleyici en önemli sebeplerin başında gelmektedir. En çok bilinen ve en fazla rol oynayan mediatörler TNF- α ve IL-1'dir. IL-1, MMP sentezinde artışa neden olup matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (MMDI) sentezini azaltmaktadır. Kondrositlerde reaktif nitrojen ürünleri (RNÜ) ve reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) üretimi ve proenflamatuar yolların aktivasyonu sürecinde IL-1, IL-6 ve Toll benzeri reseptörler (TBR) de aktive olur. Bu aktivasyonlar sonucunda kıkırdak yıkımına neden olan MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 ve BDVM 4-5 salınımları artar.

İnterlökin 1, enflamasyon ve kemik rezorpsiyonunu çoğaltan PGE2 sentezini artırır. TNF- α , IL-1 yapımını artırır bu durum agrekan ve kollajen sentezini inhibe ederek doku yıkımına sebep olur. Matriks zarar görmeye başladığında KOMP, fibronektin, proteoglikan, fibromodulin hasarlı dokudan salınır ve sonrasında integrinler ve TBR'ler aktive olur.

Enflamatuar yollar katabolik olan NF-K β aktivasyonuna neden olur. ROÜ apoptoz, MMP ve sitokin salınması gibi birçok olayda rol oynamaktadır. Kıkırdak dokunun avasküler yapıda olması kondrositlerin göreceli olarak hipoksik bir ortamda yaşamasını neden olmaktadır. Bu duruma sebep olan ana faktör hipoksi ile indüklenen faktör-2alfa (HIF-2 α)'dır. OA'da ROÜ'nün üretiminde artış DNA hasarına neden olmaktadır. Bu duruma RNÜ salınımindaki artış da katkı sağlamaktadır. RNÜ'lerin

üretimi NO'dan gerçekleştirilir. NO'nun kondrosit apoptozu üzerine önemli etkileri mevcuttur. Osteoartritli eklemlerde bulunan kondrositlerde ve sinovyal enflamasyonda iNOS enzimi, proteoglikanların ve kollajen yapımının sentezini inhibe eder, katabolik bir enzim olan MMP aktivasyonunu neden olur. RNÜ ve NO, adenosin trifosfat (ATP) üretimini ve matriks üretimini baskılayarak hücre ölümünü artırır bunun sonucu olarak kıkırdak dokuda yıkım artar [54]. Yapılan yeni çalışmalarda, kondrosit dokunun oksidatif strese karşı yanıtlarında majör antioksidan molekül olan hem-oksijenaz 1 (HO-1) ön plana çıkmaktadır. Deneysel çalışmalar sonucunda HO-1 salınımında artışın kıkırdak yıkımında azalmaya neden olacağı gösterilmiştir [55]. Ayrıca kıkırdak yıkım parçalarından olan agrekanın da proenflamasyonda etkin olduğu ve hasar ilişkili moleküler yapılara (HİMY) benzerlik gösterdiği ve bunların TBR reseptörlerinde artışa neden olarak enflamatuar sitokin üretimini artırdığı belirtilmiştir. Diğer enflamatuar mediatörler içinde alarminler yer almaktadır. Bu mediatörler, kondrositlerde TBR-4 üzerinden katabolik sürece ve sinovyal enflamasyona katkıda bulunurlar [56].



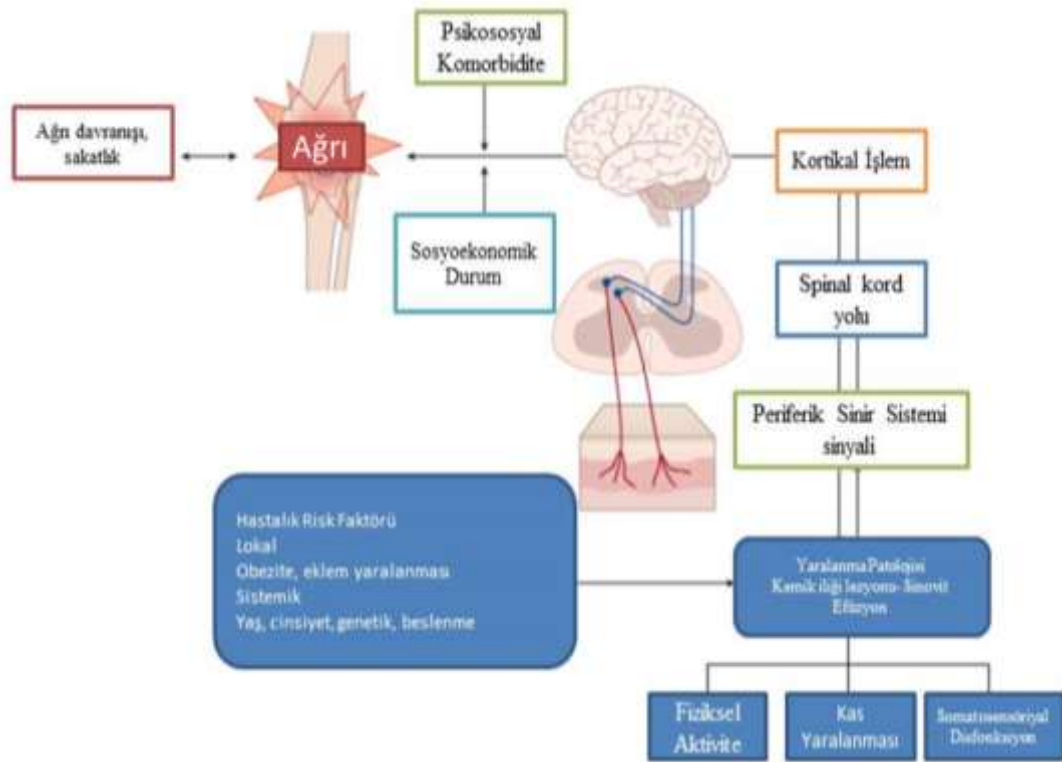
Şekil 4. Osteoartritte Sinovyal Enflamasyon Şeması

(Harnessing the multifunctionality of lipid-based drug delivery systems for the local treatment of osteoarthritis) [57]

2.1.7. Ağrı Yolakları

Osteoartritte ağrı, klasik şekilde nosiseptif ağrı paterni olarak kabul edilmektedir, doğası gereği ağrı mekanik vasıfta tanımlanır. OA'lı hastaların önemli bir kısmında periferik nosiseptif ağrı yanında merkezi ağrı sisteminde duyarlılığa neden olarak nöropatik ağrıda görülmektedir [58]. Merkezi yollardaki duyarlılaşma, hastalar arasında heterojenite gösteren ağrı algısını ortaya çıkarır.

Osteoartritteki patolojik dokuların bir takım mekanizmalar (Şekil 6) ile ağrıya neden olduğu düşünülmektedir. Subkondral kemik dokudaki patolojilerden kaynaklanan ağrı, mikro kırıklara ve medüller hipertansiyon bağlı olabilir, osteofitler periost ile eklem kapsülünü gerebilir ve enflamasyona neden olabilir. Sinovyum enflamasyonu ağrıya katkı sağlayan mediatörlerin üretimine neden olabilir. Kıkırdak dokunun büyük oranda nöral yapı içermemesi nedeniyle, OA'da primer ağrı kaynağı olması pek olası değildir [59].



Şekil 5. Osteoartritte Ağrı Yolakları

(Osteoarthritis David J Hunter, Sita Bierma-Zeinstra) [60]

2.1.8. Tedavi

Yukarıda da belirtildiği gibi OA, değişik şiddetlerde farklı farklı dokuları etkileyebilen kompleks bir hastalık olarak düşünülebilir. Bu yüzden her OA hastası için standardize edilebilecek tek bir tedavi seçeneği bulmak zordur, bundan dolayı hastalığı altta yatan sebeplere göre sınıflandırılarak nedene yönelik tedavi yapılması gereği ön plana çıkmaktadır.

Yapısal hastalık modifikasyonu için hedeflenen ilaçlarda, hastalık patogenetik mekanizmalar ve yapısal tezahürlere dayanarak üç ana fenotipe ayrılmaktadır; bunlar enflamasyon, kemik ve kıkırdak kaynaklı olanlardır [61]. Hastalıkta farklı evrelerde değişen seviyelerde birden çok patogenetik mekanizmanın birlikte olabileceği ve bir fenotipin nadiren izole olarak izlenebileceği unutulmamalıdır [62].

Osteoartritte ağrının azaltılması, hastalık seyrinin yavaşlatılması, yapısal hasarın ilerlemesinin durdurulması ve fonksiyonun artırılması hedeflenmektedir, ne yazık ki günümüzde bu özelliklere sahip onaylanmış hastalık modifiye edici bir ilaç yoktur [63].

Mevcut OA tedavi yönetimi (Şekil 7) farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedaviler olarak sınıflandırılır ve çok modlu tedaviye dikkat çeker. Farmakolojik olmayan tedaviler arasında hastanın hastalığı ile ilgili bilgilendirilmesi ve eğitim, eklem hareket açıklığı, germe ve güçlendirme egzersizleri, kilo verme, fizik tedavi ve iş uğraşı terapisi yer alır. Semptomlara yönelik ilaç tedavileri arasında parasetamol, steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (SOAEİ) opioid analjezikler ve eklem içi uygulanan ilaçlar yer almaktadır [64]. Cerrahi müdahaleler, semptomatik tedaviden fayda görmeyen son dönem OA'lı hastalar için düşünülebilir [65].

Aerobik, nöromüsküler ve güçlendirme egzersizleri bunlarla birlikte Tai Chi ve yoga gibi beden-zihin egzersizleri de dahil olmak üzere çeşitli farklı egzersiz türleri terapötik olarak diz OA'lı hastalarda yararlıdır. Kaslarda zayıflama diz OA'sında görülen bir durum olduğundan özellikle kuadriseps kasına yönelik güçlendirme programları faydalı olabilmektedir. Diz OA'lı hastalarda düşme riskinde artış olabildiğinden denge egzersizleri terapötik olarak egzersiz programına eklenmesi yarar sağlamaktadır [66].

Osteoartrit hastalarında ağrı sıklıkla basit analjeziklerle istenilen düzeyde azalmazken, yeterli dozda SOAEİ'ler ile önemli düzeyde iyileşme gösterebilir. SOAEİ'lerin kullanımındaki sınırlayıcı faktörler olası mide patolojileri, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve kardiyak etkilenimlerdir. OA yaşlı popülasyonda görülme sıklığı artmakta, bu durum komorbite riskinin çoğaltmasından kaynaklı medikal tedavide kullanılan ilaçların yan etki geliştirme riskinin fazlalaşmasına neden olmaktadır. Ayrıca trombosit inhibe edici ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. 75 yaş ve üzeri hastalarda daha az yan etkileri göz önüne bulundurulduğunda, topikal SOAEİ'lerin oral tedavi yerine kullanımı tavsiye edilir [67]. SOAEİ kullanan hastalarda %30'a varan yan etki profili görülmekte ve %1-2'sinde gastrointestinal komplikasyonlar görülebilmektedir [68]. Bu yüzden SOAEİ'lar minimum etkili olacak dozda alınmalı ve mümkün olduğunca uzun süre kullanılmamalıdır [69].

Opioid kullanımı ile baş dönmesi, uyuşukluk ve mide bulantısı gibi yan etki profili görülme sıklığı artmakta, uzun süre kullanımında özellikle yaşlı hastalarda zarar verme potansiyeli nedeniyle mümkün olduğunca kullanımdan kaçınılmalıdır [70].

Osteoartrit tedavisinde oral ve topikal olarak kullanılan farmakolojik tedavilerin çeşitli klavuzlarda kullanım önerileri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Osteoartrit Tedavisinde Sık Kullanılan Oral ve Topikal Farmakolojik Ajanlar İçin Kılavuz Önerileri

Kılavuz	Asetaminofen	Tramadol	Oral SOAEİ	OYEİ	Topikal SOAEİ
AAOS (2013)	Hiçbir öneri vermiyor	Olumlu tavsiye	Olumlu tavsiye	Kullanıma karşı Güçlü tavsiye	Olumlu tavsiye
ACR/AF (2020)	Koşullu öneri	Koşullu öneri	İlk basamak tedavi olarak tavsiye	Kullanıma karşı Güçlü tavsiye	Oral SOAEİ'lerden önce kullanım için güçlü öneri
OARSI (2019)	Karşı şartlı tavsiye	Karşı Güçlü öneri	İlk basamak tedavi olarak tavsiye	Dahil değil	İlk basamak tedavi

Tablo 4. (Devamı) Osteoartrit Tedavisinde Sık Kullanılan Oral ve Topikal Farmakolojik Ajanlar İçin Kılavuz Önerileri

Kılavuz	Asetaminofen	Tramadol	Oral SOAEİ	OYEİ	Topikal SOAEİ
ESCEO (2019)	Tekli tedaviye karşı zayıf öneri, OYEİ ile birinci basamak tedaviye ek olarak kurtarma ilacı olarak kullanılmalıdır	Üçüncü basamak tedavi olarak şartlı öneri	İlk basamak kısa süreli tavsiye	Birinci basamak uzun süreli tedavi için önerilir	Oral SOAEİ'lerden önce OYEİ ve asetaminofene ek olarak önerilir

Kısaltmalar: AAOS-American Academy of Orthopedic Surgeons; ACR/AF-American College of Rheumatology/Arthritis Foundation; OARSI-Osteoarthritis Research Society International; ESCEO-European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; SOAEİ-Steroid olmayan antienflamatuar ilaç; OYEİ-Osteoartrit yavaş etkili ilaç

Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu güçlü antienflamatuar özelliktedir, kısa vadede ağrıyı azaltmakta ve kısa süreli orta derecede semptomatik yarar sağlamaktadır. Kortikosteroid enjeksiyonu kıkırdak dokuya zarar verebileceği ve dolayısıyla OA'nın ilerlemesine neden olabileceği konusunda endişeler sürmektedir [71]. Tedaviden orta ile şiddetli ağrısı, efüzyonu veya lokal enflamasyon belirtileri olan hastalar daha fazla fayda görebilir [72].

Eklem içi HA enjeksiyonları, diz OA'sında tedavi olarak 1997'de onaylanmıştır. HA'nın etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, fakat patolojik olarak değişmiş sinovyal yapının normal viskoelastik özelliklerini geri kazandığı düşünülmektedir. Diğer faydalı etkileri arasında kondrosit dokunun korunması, antienflamatuar etkiler ve eklem hareket mekaniğinde iyileşmeler yer alır. Eklem içi HA ürünlerinin dezavantajları arasında maliyeti, morbid obezitesi ve şiddetli OA'sı olan hastalarda daha az etkinliğe sahip olması sayılabilir. Eklem içi HA uygulaması geleneksel tedaviye yanıt alınamayan hasta gruplarında uygulanabilir [73].

Trombositten zengin plazma (TZP) anjiyogenezi, enflamasyonu, hücre migrasyonunu, hücre farklılaşmasını ve metabolizmayı azaltmada önemli role sahip büyüme faktörlerinin ve biyolojik olarak aktif proteinlerin otolog ve zengin kaynağını oluşturur. Araştırmalar bu kan ürünlerinin bağların, tendonların,

kemiklerin ve kasların onarım sürecinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. OA'da TZP, mezenkimal kök hücre ve kırıkta dokunun çoğalmasını indükleyerek kırıkta onarımını destekler. Ayrıca proenflamatuar mediatörleri azaltarak enflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlamaktadır [74].

Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) yağ dokusu veya kemik iliğinden toplanır.[vasküler endotelial growth factor (VEGF)] vasküler endotel büyüme faktörü (VEBF), [transforming growth factor (TGF)] dönüştürücü büyüme faktörü (DBF) ve [fibroblast growth factor (FGF)] fibroblast büyüme faktörü (FBF) gibi büyüme faktörlerini arttırarak kırıkta dokusuna farklılaşma potansiyeli olan hücre tiplerini uyatarak doku onarımına katkı sağlar [75].

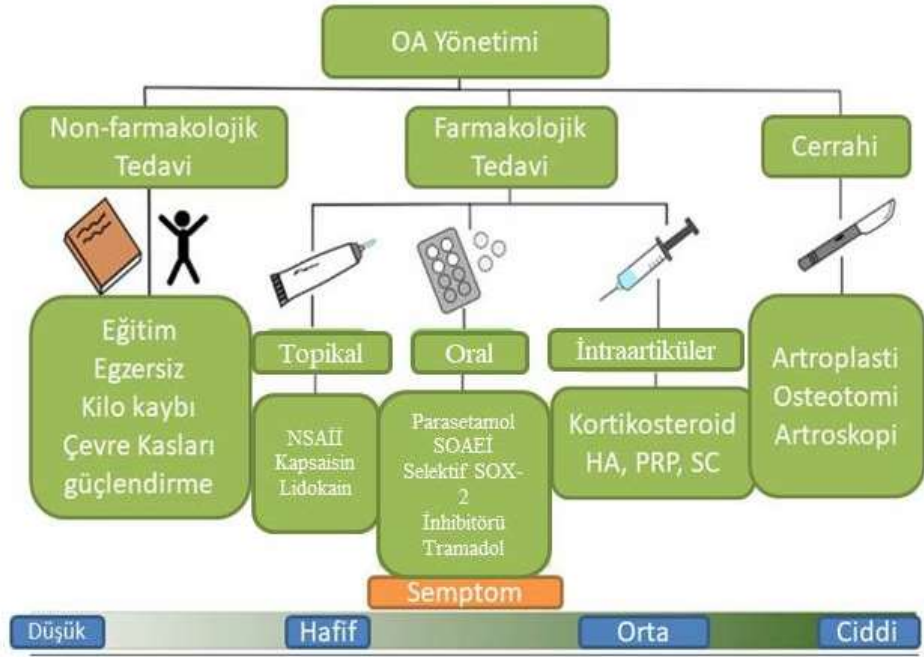
Konservatif tedavilerin semptomları azaltmada fayda sağlamadığı ileri evre OA hastaları için cerrahi tedavi bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi seçeneği olarak total eklem artroplastisi sıklıkla uygulanmaktadır [76].

Osteoartrit tedavisinde kullanılan eklem içi farmakolojik ajanlar için farklı kılavuzlara ait öneriler tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Osteoartrit Tedavisinde En Sık kullanılan Eklem İçi Seçenekler İçin Kılavuz Önerileri

Kılavuz	İAKS	İAHA	TZP	MKH
AAOS (2013)	Herhangi bir tavsiyede bulunulmuyor	Tavsiye edilmez	Öneri vermiyor	Dahil değil
ACR/AF (2020)	Kısa dönem için güçlü tavsiye eksikliği	Şartlı tavsiye	Karşıt güçlü tavsiye	Karşıt güçlü tavsiye
OARSI (2019)	Şartlı öneri kısa süreli analjezi	Şartlı tavsiye İAKS kontraendikasyon varsa	Karşıt güçlü tavsiye	Karşıt güçlü tavsiye
ESCEO (2019)	Kısa vadede zayıf öneri SOAEİ kullanılamıyorsa	Zayıf öneri ilaç kullanımı için kontraendikasyon durumunda	Dahil değil	Dahil değil

Kısaltmalar: AAOS-American Academy of Orthopedic Surgeons; ACR/AF-American College of Rheumatology/Arthritis Foundation; OARSI-Osteoarthritis Research Society International; ESCEO-European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; İAKS-intraartiküler kortikosteroidler; İAHA-intraartiküler hyaluronik asit; TZP-trombositten zengin plazma; MKH-mezenkimal kök hücreler; SOAEİ-steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar



Şekil 6. Osteoartrit Tedavi Algoritması

(Active viscosupplements for osteoarthritis treatment, Seminars in Arthritis and Rheumatism) [77]

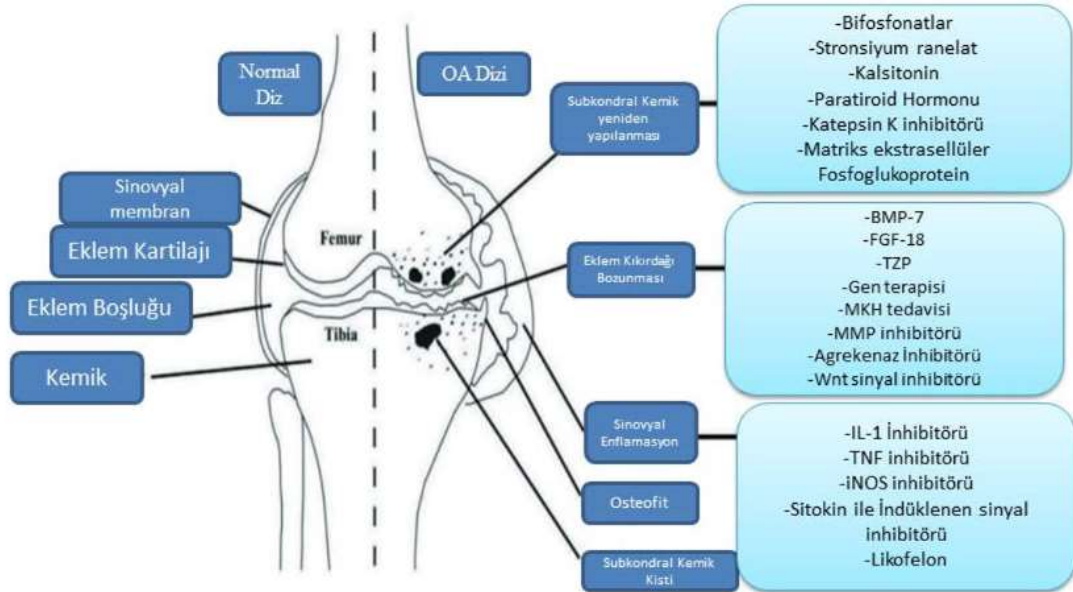
Diz OA'sının oluşumunda altta yatan mekanizmalara ilişkin yeni bulgular potansiyel hastalık modifiye edici OA ilaçlarının (HMEOAİ'ler) araştırılmasına neden olmuştur. Kıkırdak bozulması, enflamasyon ve kemik yeniden şekillenmesinde rol oynayan moleküler yollara etki gösterebilen bununla birlikte, potansiyel hastalık modifiye edici özelliklere sahip tedavi edici ajanların çoğu, klinik çalışmalarda diz OA'sının ilerlemesini yavaşlatmadaki etkinliklerini henüz kanıtlamamıştır [78].

Güncel çalışmalardaki tedavi hedefleri, OA'yı fenotiplere ayırarak patofizyolojisinde rol oynayan spesifik yollara yönelik olarak gerçekleştirilmektedir. OA kıkırdak doku, subkondral kemik yapı ve sinoviyal enflamasyon kaynaklı olarak 3 ayrı fenotip alt başlığında incelenmektedir [79]. Kıkırdak dejenerasyonunun baskılamasını hedef alan ilaçlar arasında MMP inhibitörleri, BDVM inhibitörleri, Wnt ve Katepsin K inhibitörleri yer almakta, kıkırdak rejenerasyonunu destekleyen ilaçlar arasında ise osteogenik protein-1, sprifermin, TZP, MKH, Gen terapisi ve TPX-100 bulunmaktadır [80].

Subkondral kemik yapı değişiklikleriyle ilgili tedaviler osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonunun yanı sıra yeni anjiyogenez ve ağrının başlamasından sorumlu belirli nöral mekanizmaların baskılanmasında amaçlamaktadır. Subkondral kemik yapıda anormal yapım üzerinde etkinliği çalışılan moleküller bifosfonatlar, kalsitonin, paratiroid hormonu, DBF-Beta inhibitörü, TPX-100, denosumab ve romosozumabdır. Subkondral anjiyogenez inhibisyonu üzerinde bevacizumab ve halofuginon üzerinde çalışılmakta, SBF inhibitörü olarak tanezumab ve fasinumab çalışmaları bulunmaktadır [81].

Osteoartrit patogenezinde rol oynayan en belirgin özelliklerden biri, düşük dereceli enflamasyondur. Bu duruma yönelik çalışılan tedavi edici ajanlar arasında proenflamatuar sitokinleri hedefleyen biyolojikler, nitrik oksit ve arasıdonik asit inhibitörleri ile glukokortikoid molekülleri bulunmakta ayrıca TZP, HA ve Ozon tedavisi bu sınıfta çalışılan diğer ilaçlar arasında yer almaktadır [82].

Tedavide yeni hedefler şekil 8’ de özetlenmiştir.



Şekil 7. Osteoartritte Yeni Tedavi Hedefleri

(Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics) [83]

2.2. HYALURONİK ASİT

2.2.1. Tarihçe

Hyaluronik asit, fiziksel özelliğini anlatmakta kullanılan Yunancada cam anlamına karşılık gelen hyalos sözcüğünden türetilmiştir. 1934'te John Palmers ve Karl Meyer HA'yı ilk defa sığır vitrozünden üretmişlerdir. HA, β -(1-3) ve β -(1-4) glikozitler ile bağlanan N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit moleküllerini içeren, tekrarlayan disakkarit yapılardan meydana gelen bir biyopolimerdir. GAG ailesinde mukopolisakkarit adı verilen bir grup içerisinde yer almaktadır. Bu grubun içerisinde keratan sülfat I ve II, kondroitin sülfat, heparan sülfat, heparin ve dermatan sülfat gibi önemli ve iyi bilinen diğer bileşikler de yer almaktadır [84].

70 kilogram ağırlığındaki sağlıklı bir insanın vücudunda 15 gr HA bulunmaktadır. Vücuttaki HA'nın yaklaşık yarısı deride bulunmaktadır, geri kalanı sinovyal sıvı, göbek kordonu ve vitreus gövdesinde bulunmaktadır. Sürtünmenin çokça meydana geldiği bölgelerde de bulunur bu yapılar tendonlar, eklemler, kılıflar, plevra ve perikarttır.

Hyaluronik asit çok fazla sayıda su molekülünün bağlanmasına fırsat veren spesifik özellikleri sebebiyle doku hidrasyonuna yardım ederek mekanik hasara karşı olan direncini artırır.

HA vücutta meydana gelen çok sayıda tepkimede rol oynamaktadır. Serbest radikallerin temizlenmesi, yumurtlama, döllenme, yara iyileşmesi, sinyal iletimi ve tümör fizyolojisi bunlardan bir kaçıdır [85]. Hem bakterilerde hem de omurgalılarda yapısı aynıdır. Bu durum bileşiğin elde edilmesinde avantaj sağlamaktadır; bununla birlikte bazı bakterilerin çevresinde hyaluronan yapının bulunması, bileşiği insan bağışıklık sisteminde tanınmaz duruma getirmektedir. Biyouyumluluk, göz ardı edilebilecek kadar az olan yan etki profili, kolay elde edilebiliyor oluşu ve tamamen emilebilebilme özelliğine sahip olması nedeniyle HA 21. yüzyılda tıbbın birçok dalında kullanılan bileşiklerden biri haline gelmiştir [86].

2.2.2. Etki mekanizması

Hyaluronik asit sinovyal sıvıda, eklem kıkırdağında ve eklem kapsülünde doğal olarak bulunması sebebiyle OA hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır [87].

OA'da gözlenen eklem içerisindeki değişiklikler arasında GAG azalması, kollajen parçalayıcı enzimler ve proteoglikanlarda artış ayrıca kondrosit dokuda su artışı yer alır. Bu değişim eklem içindeki endojen HA konsantrasyonunun ve moleküler kütesinin azalmasına neden olur [88]. Enflamasyonun bir sonucu olarak HA, kollajen ve laminin parçalanmasına neden olan reaktif oksijen moleküllerinin üretimi artar [89]. Sinovyal sıvıda fizyolojik olarak meydana gelen HA, serbest radikalleri nötralize etme özelliğine sahip, yüksek molekül ağırlıklı bir bileşiktir [90].

Yüksek moleküler ağırlığa sahip olan hyaluronik asit, enflamasyon sürecinde iyi bir bariyer görevi görüp, serbest radikallerin etkilerine karşı korumakta ve enflamasyon hücrelerinin göçünü ve kemotaksisini azaltmaktadır [91]. OA'nın etyopatogenezinde önem arz eden yollar incelendiğinde, HA'nın proteoglikan sentezinde uyarıcı etkisi ve kondrosit dokunun apoptozunda inhibitör etkisi tedavide önemli rol oynar [92].

İnterlökin-1 β 'nin proenflamatuar etkinlik gösterdiği bilinmektedir. HA'nın antienflamatuar etkisinde IL-1 β 'yi inhibe etmesi önemli bir araçtır ve HA-CD44 bağlantısıyla bu durum düzenlenmektedir. IL-1 β 'nin inhibe edilmesi MMP'lerin azalmasına neden olmakta, bu durum aynı zamanda HA'nın antienflamatuar etkinliğine yardımcı olmaktadır [93]. Yüksek molekül ağırlıklı HA'nın, TBR-2 ve TBR-4'e bağlanması sonucunda MMP-13, TNF-a, IL-17, IL-1- β ve iNOS dahil olmak üzere çok sayıda enflamatuar belirtecin baskılandığı gösterilmiştir [94]. Moleküler ağırlık ile antienflamatuar etkinlik arasındaki korelasyon IL-6 ve PGE2 inhibisyonunda daha belirgin olarak izlenmiştir [95].

Osteoartrit eklemlerde eklem kıkırdığı kondrositleri ve subkondral kemik osteoblastları arasındaki etkileşim sonucunda MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13 ve BDVM-4/5'te artış izlenmiştir [96]. IA uygulanan HA CD44'e bağlanarak IL-6'yı ve MMP-13'ü baskılar bunun sonucunda subkondral kemikte potansiyel olarak oluşabilecek anormal kemik doku metabolizması önler [97].

İntraartiküler olarak uygulanan HA tedavisinde, çok sayıda gözlemlenen kondroprotektif etki mevcuttur; bunların çoğunluğu, CD44 reseptörlerine bağlanma sonucu gerçekleşir. HA'nın CD44'e bağlantısı IL-1 β ekspresyonunu inhibe ederek MMP -1, 2, 3, 9 ve 13 üretiminde azalmayan eden olur [98].

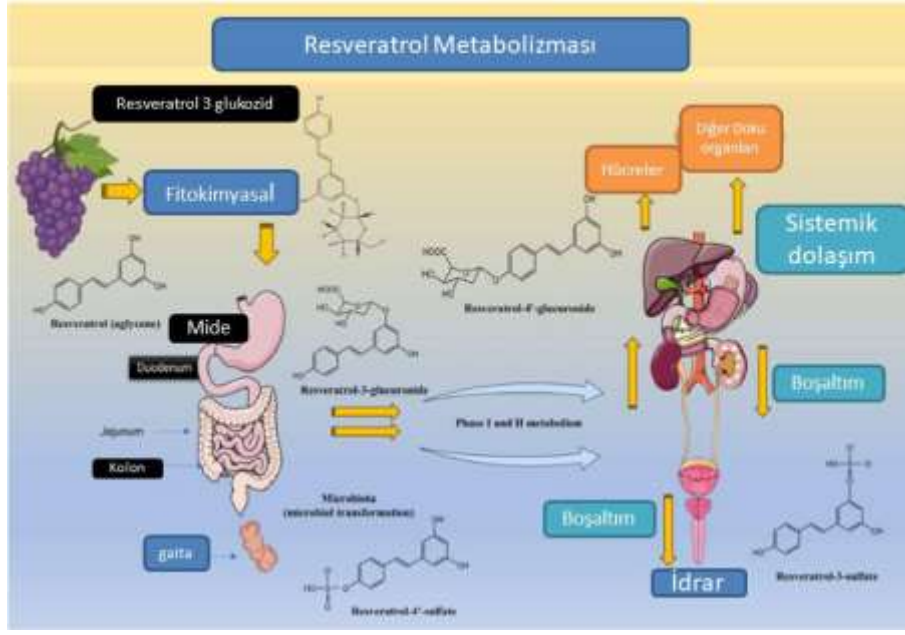
2.3. RESVERATROL

2.3.1. Tarihçe

Resveratrol trans-3,4',5-trihidroksistilben bileşiği olarak, ilk 1940 yılında Dr. Michio Takaoka tarafından isimlendirilmiş, *Veratrum grandiflorum* köklerinden elde edilmiştir [99]. 1963 yılındaysa Japon ve Çin ilacı olarak tanınan *Polygonum cuspidatum* kökleri RES elde edilmesinde kullanılmıştır [100]. Asma yaprağının sentezlediği bir bileşik olan trans-resveratrol olarak 1976 yılında Langcake ve Pryce tarafından tanımlanmıştır [101]. Siemann ve Creasy isimli araştırmacılar 1992 yılında resveratrolün kırmızı şarapta bulunduğu ve “Fransız Paradoksu” olayından mesul olduğunu iddia etmişlerdir [102]. Fransız Paradoksunda, güney Fransa bölgesinde sigara tüketiminin fazla olması ve yağlı diyetle rağmen şarap içiminin çok olması nedeniyle kardiyak hastalıkların nadir görülmesine farkındalık oluşturulmuş bu paradoksun nedeni olarak RES gösterilmiştir [103]. Siyah üzümün çekirdeğinde ve kabuğunda yer fıstığında, kırmızı şarapta, dutta, birçok sebze ve meyvede bulunan antiinflamatuvar, antioksidan, metabolik ve yaşlanma karşıtı özellikler gösteren bir fitoaleksinin bileşiğidir [104]. Fitoaleksinin Yunanca bir kelime olup, phyton; bitki, “alexein”; koruyucu anlamına gelmektedir. Bu bileşik, bitkileri soğuk hava koşullarına, fungal infeksiyonlara, ultraviyole ışığa ve patojen mikroorganizmalara karşı koruma amacı ile sentezlenmektedir [105].

2.3.2. Farmakokinetik

Resveratrol, çeşitli bitkilerde bulunan cis-RES ve trans-RES olarak bulunan flavonoid olmayan bir polifenol bileşiğidir ve trans-RES hali aktif formudur. Cis-peptit ve trans-peptit bağırsak ve karaciğerde bulunan faz II enzimleri tarafından hızlıca metabolize edilir [106]. Eliminasyonunu etkileyen enzimatik yapısı RES’i suda düşük çözünürlüklü bir yapı haline getirmektedir [107]. RES duodenum, böbrek, safra, karaciğer ve akciğerde sistemik dağılım hacmine sahiptir (Şekil 9). RES plazmada maksimum konsantrasyona oral alımdan 30 ile 90 dakika sonra ulaşmaktadır. İkinci pik, RES alınmasından 6 saat sonra ortaya çıkmaktadır, bu durum konjuge metabolitlerin bağırsaktan geri emildiğini göstermektedir [108]. RES’in maksimum plazma konsantrasyonu < 10 ng/ml iken, toplamda plazma konsantrasyonu bariz şekilde daha fazla olarak 400-500 ng/ml civarındadır [109].



Şekil 8. Resveratrol farmakokinetiği

(The Pharmacological Properties of Red Grape Polyphenol Resveratrol: Clinical Trials and Obstacles in Drug Development) [110]

2.3.3. Etki Mekanizması

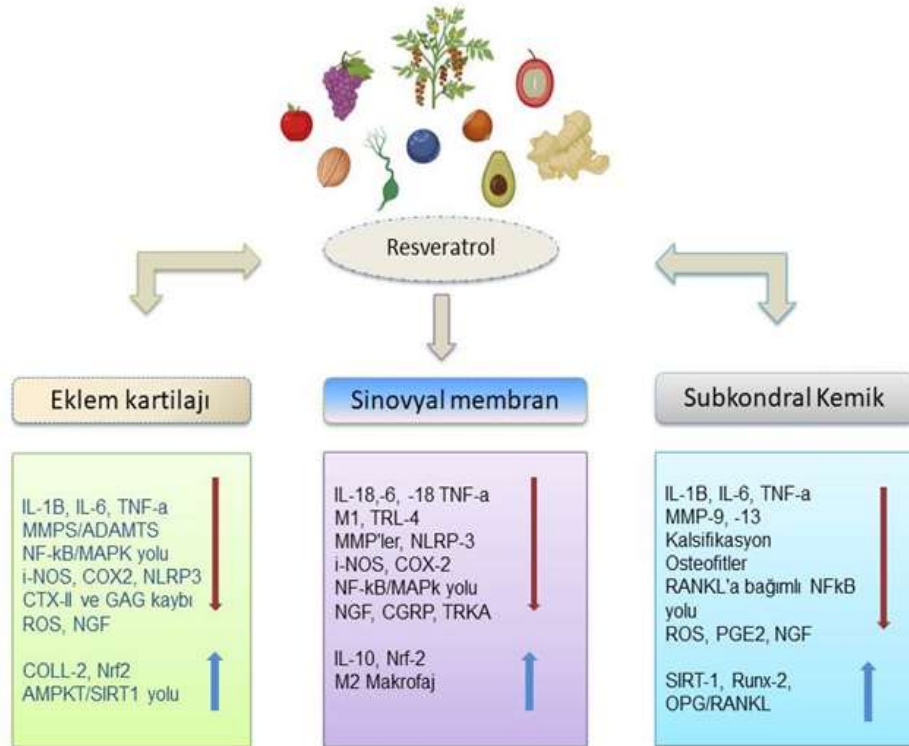
Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda, RES'in antienflamasyon, antiapoptoz, hücrel otofajide dengeleme ve kıkırdak homeostazının sürdürülmesi yoluyla OA ilerlemesini engelleyebileceği gösterilmiştir [111]. Çalışmalar, diz OA'sında eklemde patolojik olaylar gerçekleştiğinde sinovyal enflamasyon ve kondrositlerin kıkırdak dejenerasyonunda hızlanmaya yol açan TNF- α , IL-1 β , SOX-2 gibi enflamatuvar mediatörleri aşırı ürettiği gösterilmiştir [112]. Bunların içinde NF-kB, esas olarak enflamasyon ile ilişkili yollarda görev alarak OA gelişimine neden olur [113]. Farklı çalışmalar, RES'in OA'yı tedavi etmek için antienflamatuvar etkinliğini temel olarak NF-kB yolunu modüle etmesiyle göstermiştir. RES'in diğer bir etkisi IL-1 β 'nın indüklediği NF-kB yolunu inhibe ederek kondrositlerdeki enflamatuvar yanıtı azaltmasıdır [114].

Toll benzeri reseptör-4 yolağı, sistemik olarak düşük yoğunluklu enflamasyon ile ilgili olduğu düşünülen obezite ile ilişkili OA'da önemli bir işleve sahiptir. RES, OA'da kondrosit doku onarımı için TBR-4 ile ilişkili yolağı inhibe ederek OA karşıtı bir bileşik olarak görev yapar [115]. RES'in, TBR-4

bağlanmasında azalma ve TBR4/miyeloid farklılaşma faktörü 88 (MyD88)/NF- κ B yolu ile kırık dokuda enflamatuar yanıtı iyileştirdiği gösterilmiştir [116]. RES tedavisinin fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolağını önemli derecede aktive ederek kondrositlerde IL-1 β 'nin indüklediği enflamatuar cevabı azalttığı gösterilmiştir [117].

RES'in potansiyel olarak OA'dan nasıl koruduğuna dair yapılan çalışmalarda bu durumun, kondrosit dokuda IL-1 β ile indüklenen enflamasyonun sebep olduğu kondrosit apoptozunu inhibe etme yeteneği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [118]. Antiapoptotik etkilerine ayrıca kaspaz-3 aktivitesindeki azalma eşlik etmektedir [119].

RES ayrıca IL-1 β , NO ve IL-17 kaynaklı kondrosit dokuda apoptozu düzenlediği bilinen NF- κ B'nin TNF- α ve IL-1 β kaynaklı aktivasyonu da inhibe eder [120]. Sonuç olarak RES'in antienflamatuar etkinliği esas olarak NF- κ B yolağının modülasyonu ile olduğu söylenebilir [114].



Şekil 9. Resveratrol Etki Mekanizmaları

(Overview of Anti-Inflammatory and Anti-Nociceptive Effects of Polyphenols to Halt Osteoarthritis: From Preclinical Studies to New Clinical Insights) [121]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel etik kurulunun 29.01.2024 tarihli 0079 nolu toplantısında verdiği etik kurul onayı ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Proje Süreçleri Yönetim Sistemi maddi desteğiyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında gerçekleştirildi.

Çalışmamız içerisinde deney hayvanı olarak ratların kullanılma nedeni ilk olarak düşük maliyetli ve boyutlarının küçük olmasıdır, bu durumun yanında insan anatomisine ve fizyolojisine benzerliği ile uygulanan tedavinin insanlar üzerindeki etkinliğini ön görebilmeye yol gösterici olmasıdır.

Yapılan araştırmalar sonucunda insan diz anatomisine benzerliğin en fazla olduğu deney hayvanının köpek olduğu gösterilmiş, ancak etik kurallar ve maliyetlerin etkin olmaması sebebiyle çalışmamız içerisinde ratlara yer verilmiştir.

3.1. ÇALIŞMA PLANLAMASI VE DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI

Çalışmamızda Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 50 adet Wistar Albino suşu 250-300 gr ağırlığında 8 haftalık olan erkek ratlar kullanıldı. Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Hayvanlar üst kısımları tel, alt kısımları plastik olan besin ve suya ulaşabilmelerinin kolay olduğu kafesler içerisinde, her bir kafeste 4 hayvan bulunduğu laboratuvar ortamında izlendiler. Çalışma süresince ratlara sınırsız miktarda olacak şekilde çeşme suyu (ad libitum) ve standart olan kemirgen yemi verildi. Hayvanlar oda şartları 22°C sıcaklık ve nem oranı %50-60 arasında olacak şekilde 12 saatlik karanlık ve aydınlık döngüsünde takip edildiler. Ratlar birbirlerine uyum için 2 hafta beklendikten sonra gruplara ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen ratlar her grupta 10 rat olacak şekilde 5 gruba (Tablo 6) ayrıldı; **Birinci grup** kontrol grubuydu deney süresince bakım hizmetleri dışında

1. Haftada, haftalık olarak sağ diz lateralinden serum fizyolojik 3 hafta boyunca uygulandı ve günlük oral DMSO verildi. **İkinci grup** MİA grubuydu deneyin ilk günü OA modeli oluşturma amacıyla sağ diz lateralinden IA olarak MİA enjeksiyonu yapıldı. **Üçüncü grup** RES grubuydu, deneyin ilk günü OA modeli oluşturma amacı ile sağ diz lateralinden IA olarak MİA enjeksiyonu yapıldı ve günlük olarak oral RES deney süresince uygulandı. **Dördüncü grup** HA grubuydu, deneyin ilk günü OA modeli oluşturma amacı ile sağ diz lateralinden IA olarak MİA enjeksiyonu uygulandı ve 1 hafta beklendikten sonra deneyin sonuna kadar bu kez tedavi süreci için haftada 1 sağ diz lateralinden IA olarak HA enjeksiyonu 3 doz yapıldı. **Beşinci grup** RES+HA grubuydu, deneyin ilk günü OA modeli oluşturmak amacı ile sağ diz lateralinden IA olarak MİA enjeksiyonu yapıldı ve 1 hafta beklendikten sonra deneyin sonuna kadar haftada bir yine sağ diz lateralinden IA olarak HA enjeksiyonu uygulandı bununla birlikte MİA enjeksiyonu sonrası günlük oral RES deney sonuna kadar verildi.

Tablo 6. Deneydeki Ratların Grup Dağılım Tablosu

Gruplar	Rat Sayısı
1.Grup Kontrol	10
2.Grup MİA	10
3.Grup MİA+ RES	10
4.Grup MİA+ HA	10
5.Grup MİA+HA+RES	10

4. haftanın sonunda ratlara yüksek doz Xylazine ve Ketamin HCL uygulanarak anestezi yapıldı sonrasında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Daha sonra sağ diz eklemine medial parapatellar olarak anteriordan girilerek femur kondilleri, patella, tibia üst ucu eklem içinde açığa çıkarıldı sonrasında sağ diz bölgesi immünohistokimyasal ve histopatolojik inceleme amacıyla diseke edildi. Diz eklemleri %10'luk formal içerisinde 72 saatlik fiksasyona alındı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Anestezi uygulaması

Ratlar kafese alındıktan 2 hafta sonra, sağ dizlerinde OA modeli oluşturmak için IA olarak MİA verilmeden önce elektronik hassas tartı ile ağırlıkları ölçüldü. Ölçüm sonuçlarına göre anestezi ilaçların dozları ayarlanması yapıldı. Kontrol gruplarında dahil tüm gruplara anestezi için (Şekil 10) 50 mg/kg ketamin hidroklorir (Ketalar®Pfizer, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun®, Bayer, Ankara, Türkiye) intramüsküler uygulandı. Anestezi eklem içi uygulama ve diseksiyon öncesi tüm ratlara verildi.



Şekil 10. Anestezi İçin Kullanılan Preperatlar

3.2.2. Ratlarda Osteoartrit Modeli Oluşturma

Ratlar anestezi etkisi beklendikten sonra sağ diz bölgeleri tıraşlanıp povidon iodür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile dezenfekte edildikten sonra dört dakika beklendi. Enjeksiyon alanı açıkta kalacak şekilde dezenfekte edilen bölge bez ile steril örtüldü. Diz eklemi 90° fleksiyona getirilerek patellar ligaman tespit edildi. Patella lateralinden 26 G (gauge) 1cc'li enjektör ile eklem içi enjeksiyon (şekil12) yapıldı. Uygulaması sırasında iğne fazla ilerletilip krusiyat ligamanlara ulaşmamasına dikkat edildi. Enjeksiyon sonrası dize eklem hareket açıklığı, esneme ve germe hareketleri yapılarak MİA çözeltisinin eklem içerisine homojen yayılması

sağlandı. MİA 2-3-4-5. Gruplara uygulandı. 3 mg monosodyum iyodoasetat (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (Şekil 11) 30 µl hacminde serum fizyolojik ile sulandırılarak uygulandı.

Literatürde yapılan birçok çalışmada ratlar için çok sayıda OA modeli tanımlamıştır. MİA ile oluşturulan OA modeli, enfeksiyon ihtimalinin düşük olması ve oluşabilecek cerrahi ihtiyacı azalttığı için avantajlı bir yöntemdir. Ratlarda, MİA bileşiği ile oluşan OA'da, ağrıya bağlı davranışlar ve histoloji açısından insandaki OA'ya benzerlik göstermektedir [122]. Bu nedenle, ratlarda OA geliştirme amacıyla MİA tercih edilmiştir.



Şekil 11. Monosodyum İyodoasetat (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)



Şekil 12. Monosodyum İyodoasetat Eklem İçi Enjeksiyonu

3.2.3. Resveratrol Uygulaması

Deney modellememizde 28 gün boyunca 3. gruba günlük 10 mg/kg resveratrol (Solgar Ronkonkoma, New York, U.S.) (şekil 13) oral olarak gavaj (şekil 14) ile uygulandı. 5. Gruba HA yanında günlük 10 mg/kg resveratrol oral olarak gavaj ile uygulandı. Resveratrol 0.6 ml hacminde dimetilsülfoksit (DMSO) ile sulandırılarak homojenize çözelti şeklinde verildi. 1. gruba ise günlük sadece aynı miktarda 0.6 ml DMSO oral olarak gavaj ile uygulandı. 28 gün boyunca gavaj uygulamasına bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi.



Şekil 13. Resveratrol (Solgar Ronkonkoma, New York, U.S.)



Şekil 14. Gavaj ile Resveratrol Uygulaması

3.2.4. Hyaluronik Asit Uygulaması

Monosodyum İyodoasetat ile OA modeli oluşturulduktan 1 hafta sonra gerekli dezenfeksiyon işlemleri yapıp, sağ dize haftalık olarak 3 doz şeklinde 4. ve 5. Gruplara 30 µl hacminde mililitresinde 30 mg bulunan yüksek molekül ağırlıklı HA (BIOVISC ORTHO SINGLE 90®, Biotech Health Switzerland) (Şekil 15) intraartiküler (Şekil 16) şekilde uygulandı. Uygulama sonrası sağ dize eklem hareket açıklığı ve germe hareketleri uygulandı. Uygulama sonrası herhangi bir komplikasyon gerçekleşmedi.

Farklı molekül ağırlıklarına sahip HA'ların etkilerine ilişkin yapılan çalışmalardan birinde, düşük molekül ağırlığına sahip HA'nındaha fazla kondroprotektif özellikler sergilediği, yüksek molekül ağırlığa sahip preperatların daha yüksek antienflamatuar özellik sergilediğini göstermiştir [123]. Bu çalışmadan yola çıkarak yüksek molekül ağırlıklı HA enjeksiyonu çalışmamızda tercih edilmiştir.



Şekil 15. Biovisc Ortho Single 90®, (Biotech Health Switzerland)



Şekil 16. Eklem İçi Hyaluronik Asit Uygulaması

3.3. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

28 günün sonunda ratlardan elde edilen eklem numuneleri Harran Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Bölümünde incelendi. Diseke edilen numuneler % 10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda 7 gün boyunca oda ısısında tespit edildi. Fiksasyon aşamasından sonra demineralizasyon için 12 saat boyunca %10'luk formik asit çözeltisi içinde bekletildi. Demineralizasyon aşamasının ardından dokudan suyun uzaklaştırılması etanol ile gerçekleştirildi. Etanolün dokudan uzaklaştırılması için ksilen kullanıldı. Dokular oda ısısında ksilen içerisinde, solüsyon iki kez yenilenerek 30'ar dk bekletildi. Bloklama işlemi yapılması için önceden eritilmiş yumuşak parafin içerisinde 12 saat bekletilip sert parafine gömülme işlemi yapılarak doku blokları elde edildi. Parafin bloklardan immünohistokimyasal ve histopatolojik incelemeler için kesitler elde edildi. Histopatolojik inceleme için kullanılacak doku kesitleri hematoksilen ve eozin (H&E), toluidin mavisi ve Safranin O & Fast Green FCF ile boyandı. Histolojik preparatlar ışık mikroskobu altında analiz edildi. Semikantitatif histopatolojik evreleme sistemi olan Mankin derecelendirme sistemi (Tablo 7) ve OARSI Skorlama sistemi (Tablo 8) histopatolojik lezyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı [124]. Her parametre için elde edilen değerler toplandı total skor değeri belirlendi.

Tablo 7. Osteoartritte Mankin Derecelendirme Sistemi

Kategori	Alt kategori	Skor
Kıkırdak yapısı	Normal	0
	Yüzey düzensizlikleri	1
	Pannus ve yüzey düzensizlikleri	2
	Yüzey kartilaj tabakasında kayıplar	3
	Radyal zona kadar fistül oluşumu ve düzensizlikler	4
	Kalsifiye kartilaj zona kadar fissür oluşumu	5
	Tam organizasyon kaybı	6
Hücreler	Normal	0
	Diffüz hiperselülarite	1
	Hücre kümeleri	2
	Hiposelülarite	3
Safranin O boyaması (Matriks boyaması)	Normal	0
	Hafif azalma	1
	Orta azalma	2
	Şiddetli azalma	3
	Boyanma yok	4
Tidemark devamlılığı	İntakt	0
	Destrüksiyon	1

Tablo 8.OARSI Skorlaması

Derece	Alt Derece(opsiyonel)	İlgili Kriter (doku reaksiyonu)
Derece 0: Yüzey ve kıkırdak düzenli	Alt grup yok	Düzenli, kıkırdak etkilenmemiş
Derece 1: Yüzey sağlam	Hücreler sağlam 1.5 Hücre ölümü	Matriks: yüzeyel zon intakt, ödem veya fibrilasyon (abrazyon) Hücreler: proliferasyon (kümeler), hipertrofi Reaksiyon superfisyel fibrilasyon fazla olmalı
Derece 2: Yüzey kesikliliği	2.0 Yüzeyel zonda fibrilasyon 2.5 Yüzeyel zonda matriks kaybıyla birlikte yüzey abrazyonu	Yukarıdakilere ek olarak; +Yüzeyel zonda kesintiler +- katyonik boyada kıkırdağın üst 1/3'ünde (mid-zon) matriks tükenmesi (Safranin O veya tol mavisi ile)
Derece 3: Vertikal fissürler	3.0 Basit fissürler 3.5 Dallanmış/kompleks fissürler	Yukarıdakilere ek olarak; +- Katyonik boyada (Safranin O veya Toluidin mavisi) kıkırdağın 2/3 altında (derin zon) kayıp +-Yeni kollagen oluşumu
Derece 4: Erozyon	4.0 Yüzeyel zon delaminasyonu 4.5 Orta zonda kaviteleşme	Kıkırdak matriks kaybı, kıkırdak matrikste kist oluşumu
Derece 5: Denudasyon	5.0 Kemik yüzey intakt 5.5 Onarım dokusu mevcut	Yüzey sklerotik kemik veya fibrokıkırdağı içeren onarım dokusundan oluşmakta Kemik yeniden modellenmesi: eklem yüzey konturunda deformasyon (osteofitlerden fazlası) Mikrofraktürler ve onarım
Derece 6: Deformasyon	6.0 Eklem kenarında osteofitler 6.5 Eklem kenarı veya santralde osteofitler	Yüzey sklerotik kemik veya fibrokıkırdağı içeren onarım dokusundan oluşmakta Kemik yeniden modellenmesi: eklem yüzey konturunda deformasyon (osteofitten fazlası) Mikrofraktürler ve onarım

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

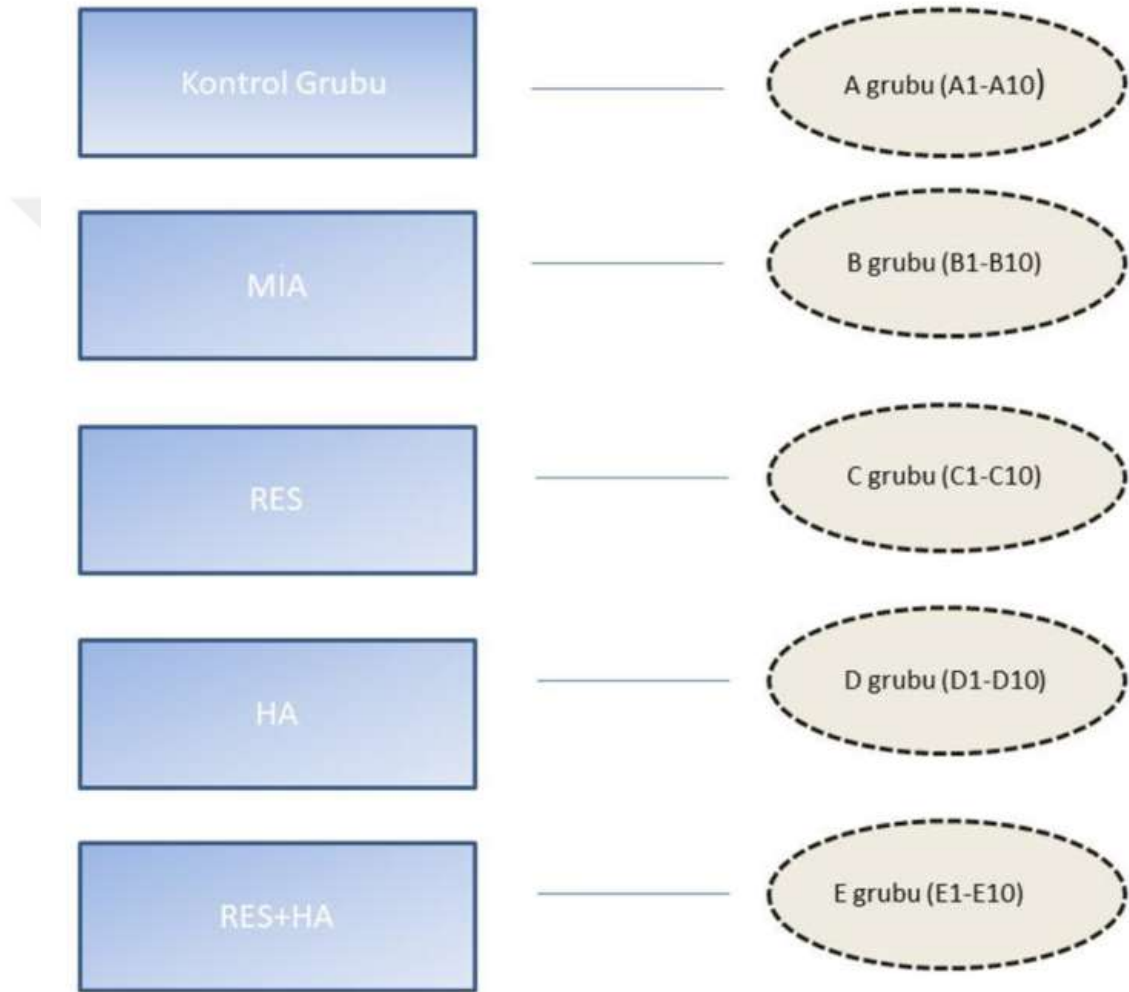
Diz eklemleri Harran Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Bölümünde incelendi. Eklem kesitleri 2 kez 10 dk ksilol içerisinde bekletilerek parafinden arındırıldıktan sonra yoğunluğu azalan alkol çözeltilerinden geçirilerek deparafinize ve rehidre olması sağlandı. PBS (Phosphate buffered saline) tamponu ile 2 kez 3 er dk yıkanan kesitler, antijen geri kazanımı sitrat tamponu ile kaynatılarak gerçekleştirildi. Kesitlerin soğuması beklenerek hidrojen peroksit kullanılarak endojen peroksit baskılama işlemi gerçekleştirildi. Kesitlere laboratuvar sıcaklığında bir saat bloklama işlemi gerçekleştirildikten sonra bir saat süreyle primer antikor inkübasyonu uygulandı. Primer antikor inkübasyonu sonrası biotinli ve streptavidinli sekonder antikorlar ile işaretleme yapıldı. Pozitif reaksiyonlarda kırmızı renklendiren AEC (3- Amino-9-ethylcarbazole, Thermo Fisher Scientific, TL-015-HAJ) kromojen olarak kullanıldı. Mayers hematoksilin ile Zıt-zemin boyaması yapıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar sonrasında TNF- α , IL-1, IL-6, MMP-2 ve MMP-9 MMP-2; Rat TNF- α enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) kiti (İnvitrogen Thermo Fisher Scientific, USA. Kat. No: BMS622), Rat IL-6 ELISA kiti (İnvitrogen Thermo Fisher Scientific, USA. Kat. No: BMS625), Rat IL-1 β ELISA kiti (İnvitrogen Thermo Fisher Scientific, USA. Kat.No: BMS630), (4D3): c-53630 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), MMP-9 (7-11C): sc-13520 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) ile değerlendirildi. Boyanma oranlarına göre **0:** Boyanma yok **1:** %0-25 **2:** %25-%50 **3:** %50-%75 **4:** %75-%100 boyanma ile 0-4 arasında puanlama yapıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 27.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikili gruplar için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin ilişkisi için korelasyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız 28 gün süre ile 10'u (%20) Kontrol, 10'u (%20) sadece MİA kullanılan, 10'u (%20) RES tedavi alan, 10'u (%20) HA tedavisi alan, 10'u (%20) RES+HA tedavisi alan olmak üzere 5 grup altında toplam 50 rat ile yapılmıştır. Gruplar 10'ar rattan toplam 50 adet olacak şekilde 5 grupta değerlendirildi.

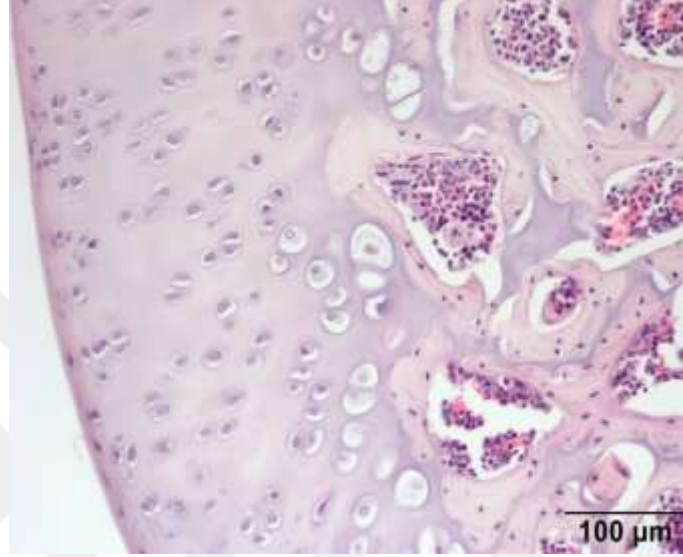


Çalışma boyunca gruplara ayrılan ratlarda her grup içerisinde 1'den 10'a kadar numaralandırma işlemi yapıldı.

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

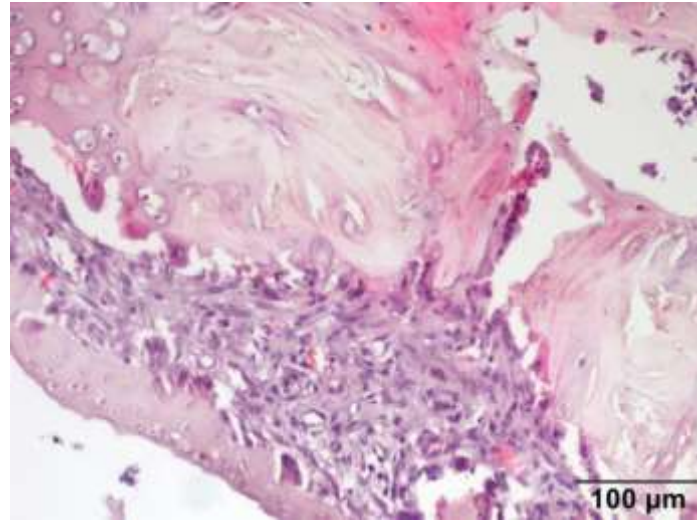
4.1.1. Mikroskopik Bulgular

Hematoksilen – Eozin boyaması ile yapılan inceleme sonucunda kontrol grubundaki eklem yapısının hücre morfoloji ve sayıları ile eklem yüzeyleri sağlıklı dokulardaki yapılara benzer olduğu görülmüştür (Şekil 17).



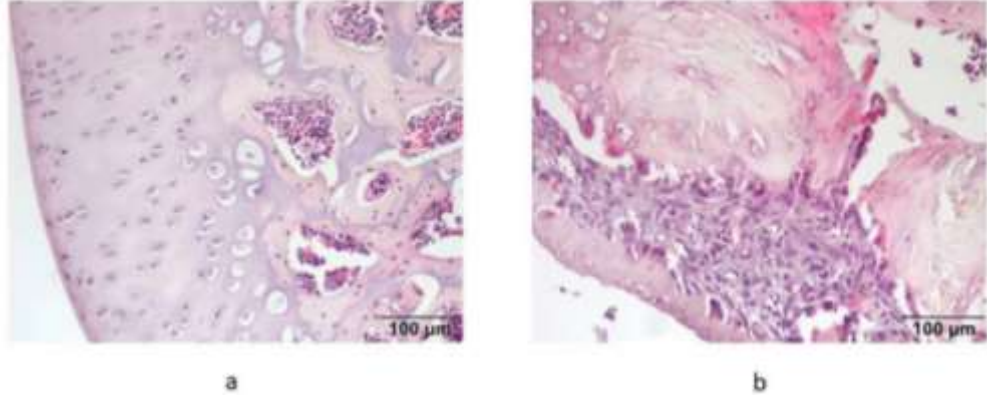
Şekil 17. Kontrol Grubu Hematoksilen - Eozin Boyama Sonucu, Normal Eklem Yapısı

Monosodyum iyodoasetat grubunda kırıldak tabakasının incelendiği, kondrosit sayısının azaldığı, eklem yüzeylerinin bozulduğu ve hücresel yoğunluklarında azalma olduğu izlendi (Şekil 18).



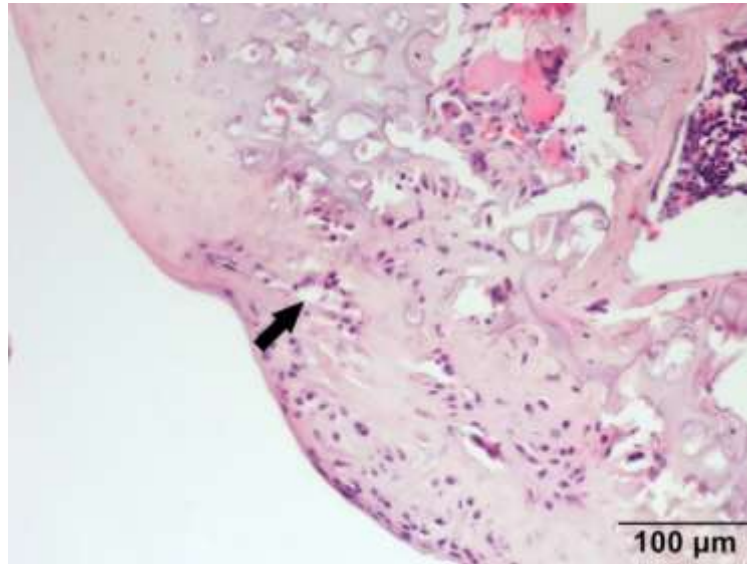
Şekil 18. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi

Şekil 19’da ise kontrol grubu ve monosodyum iyodoasetat grubundaki mikroskopik inceleme arasındaki farklar görülmektedir.



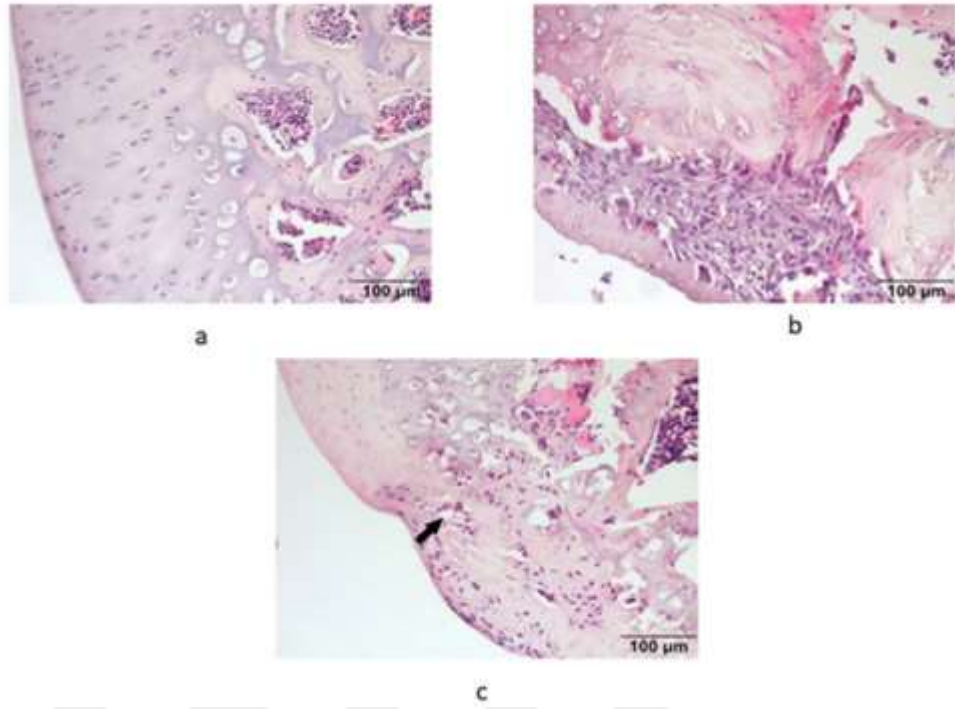
Şekil 19. a. Kontrol Grubu Hematoksilen - Eozin Boyama Sonucu, Normal Eklem Yapısı, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi

Resveratrol grubundaki doku yapısı MİA grubuna kıyasla daha normal olarak görüldü. Kıkırdak hücre yoğunluğunun artış ve eklem yüzeyindeki iyileşme belirgin olarak izlendi. Mikroskopik görüntülemeye görülen ok, hafif kıkırdak hasarını göstermektedir (Şekil 20).



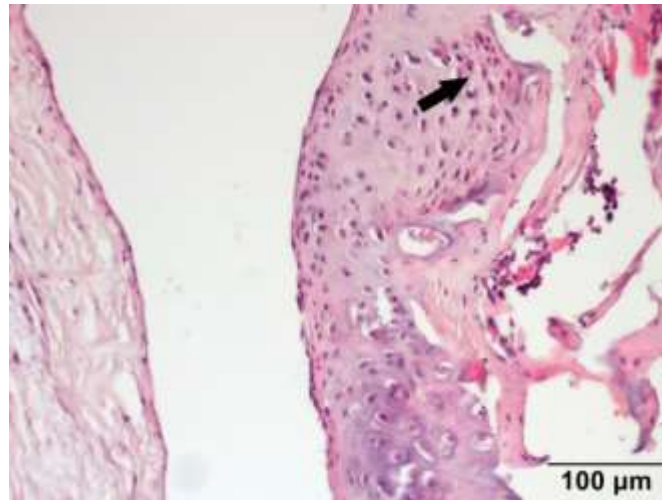
Şekil 20. Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı

Şekil 21’de kontrol grubu, monosodyum iyodoasetat ve RES grubundaki mikroskopik inceleme arasındaki farklar görülmektedir.



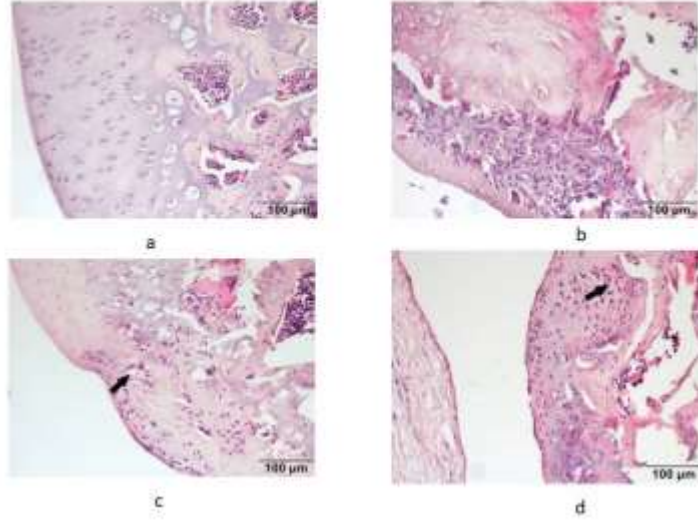
Şekil 21. a. Kontrol Grubu, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi, c. Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı

Hyaluronik asit tedavisi uygulanan grupta eklem yüzeyindeki iyileşme RES uygulanan gruba göre daha az ancak MİA grubuna göre anlamlı iyileşme olduğu görüldü. Mikroskopik görüntüleme ok, hafif kırıldak hasarını göstermektedir (Şekil 22).



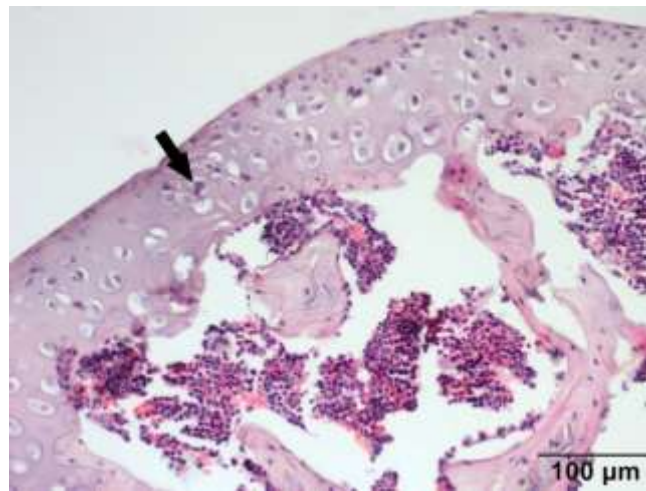
Şekil 22. Hyaluronik Asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı

Şekil 23’de kontrol grubu, monosodyum iyodoasetat, RES ve HA grubundaki mikroskopik inceleme arasındaki farklar görülmektedir.



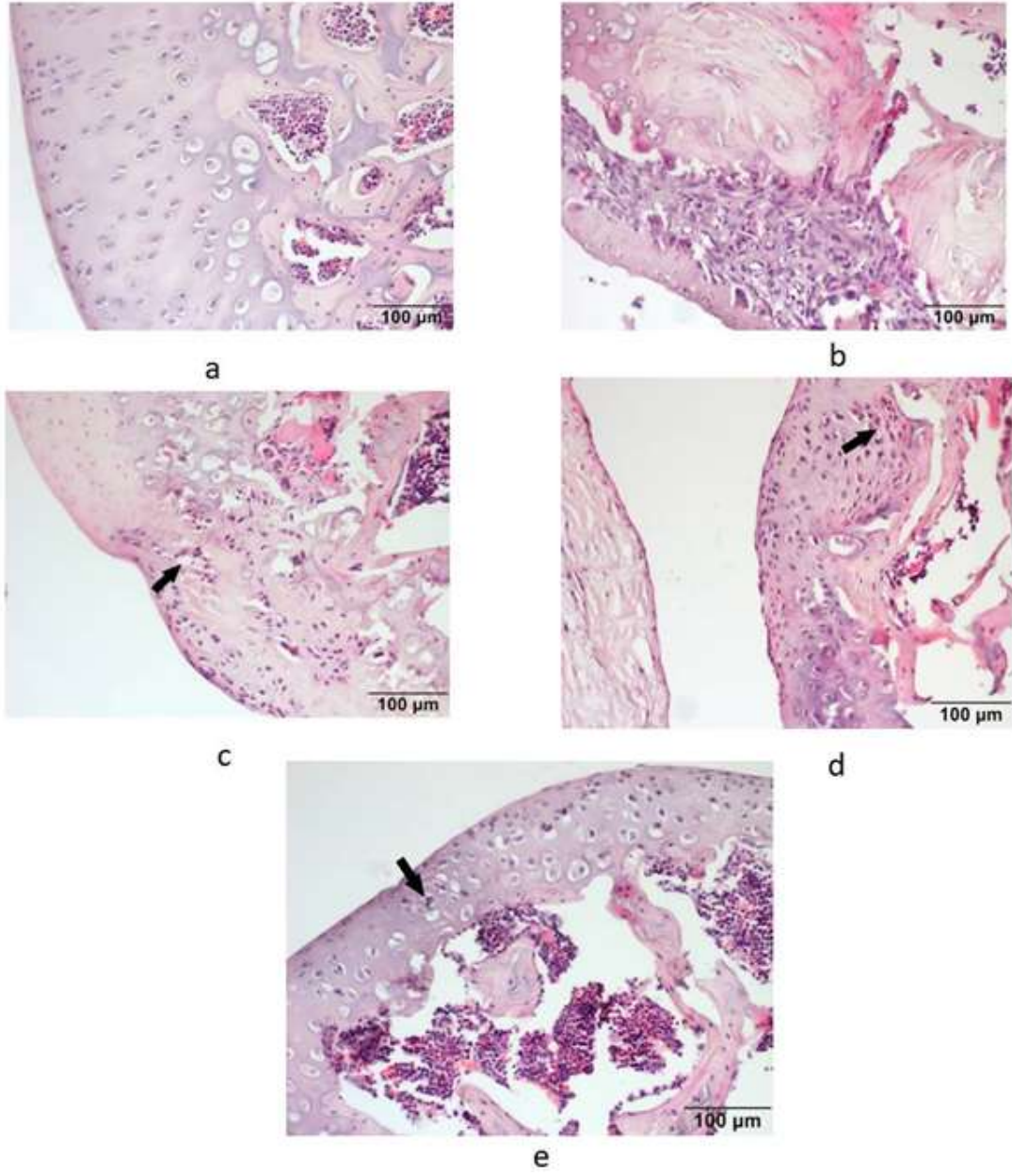
Şekil 23. a. Kontrol Grubu, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi, c. Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı, d. Hyaluronik Asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı

Hyaluronik asit ve resveratrol tedavisi uygulanan grupta eklem yüzeyindeki iyileşme yalnızca RES uygulanan gruba ve yalnızca HA uygulanan gruba göre daha iyi olduğu görüldü. Aynı zamanda MİA grubuna kıyasla dokuda genel anlamda bir iyileşme olduğu görüldü. Mikroskopik görüntüleme ok, çok hafif kırıldak hasarını göstermektedir (Şekil 24).



Şekil 24. Hyaluronik Asit ve Resveratarol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı

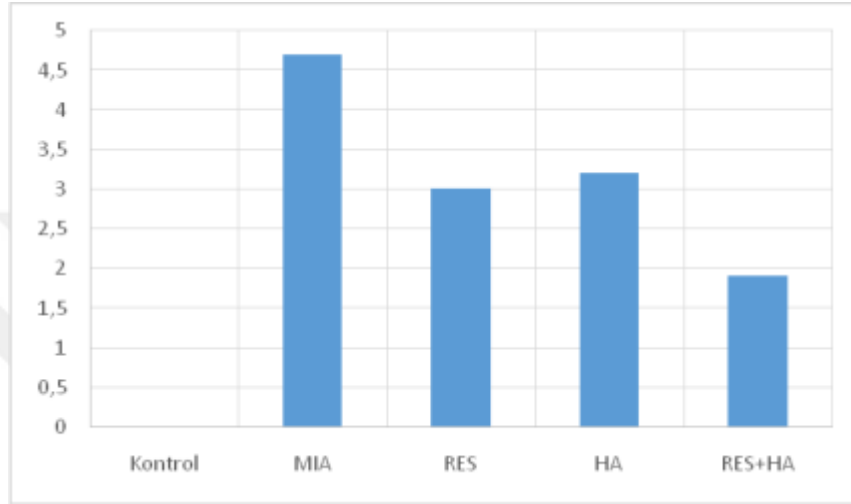
Şekil 25’de tüm gruptaki mikroskopik inceleme arasındaki farklar görülmektedir.



Şekil 25. a. Kontrol Grubu, b. Monosodyum İyodoasetat Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi, c. Resveratrol Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı, d. Hyaluronik Asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı, e. Resveratrol ve Hyaluronik asit Uygulaması Yapılan Gruptaki Eklem Yapısı

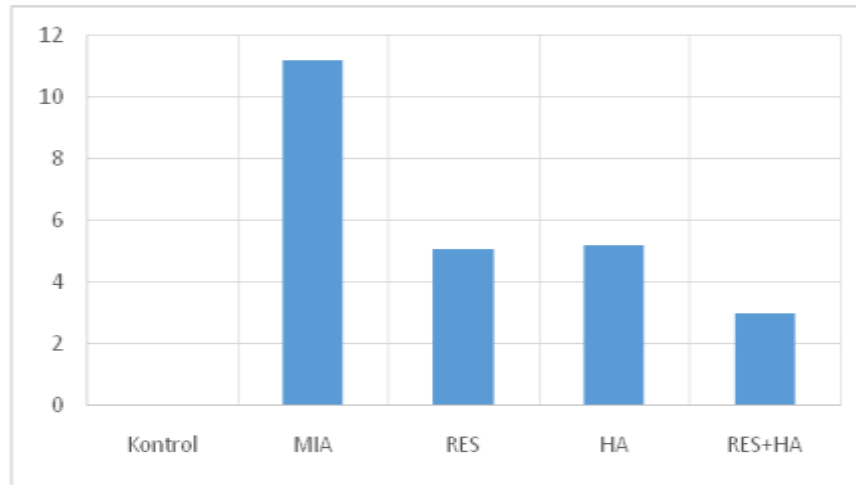
4.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VERİLERİN GRAFİ İLE GÖSTERİMİ

OARSI skrlama sistemi puan ortalamaları kontrol grubunda (0 ± 0), MİA grubunda ($4,7\pm0,67$), RES grubunda (3 ± 0), HA grubunda ($3,2\pm0,42$), RES+HA grubunda ise ($1,9\pm0,32$) olarak hesaplandı. Gruplara göre OARSI skrlama sistemi puan ortalamaları Şekil 26’da gösterilmiştir.



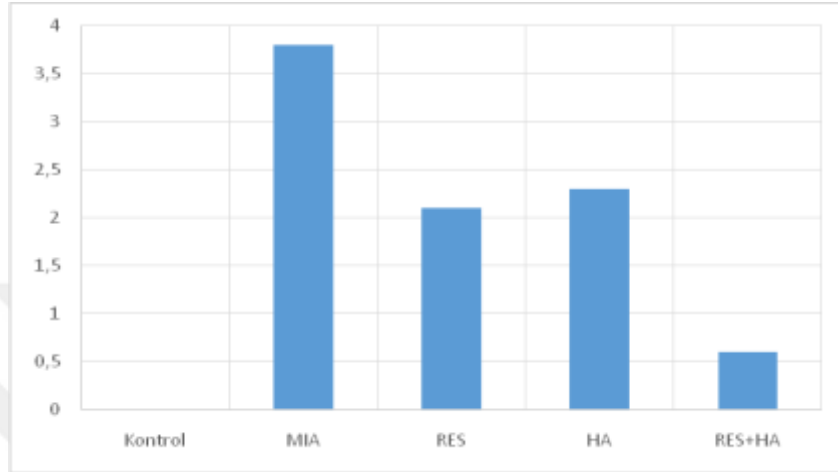
Şekil 26. Gruplara Göre OARSI Skoru Değerleri

Mankin derecelendirme sistemi skorları ortalaması kontrol grubunda (0 ± 0), MİA grubunda ($11,2\pm1,03$), RES grubunda ($5,1\pm0,32$), HA grubunda ($5,2\pm0,42$), RES+HA grubunda (3 ± 0) olarak hesaplandı. Gruplara göre Mankin derecelendirme sistemi skorları ortalaması Şekil 27’de gösterilmiştir.



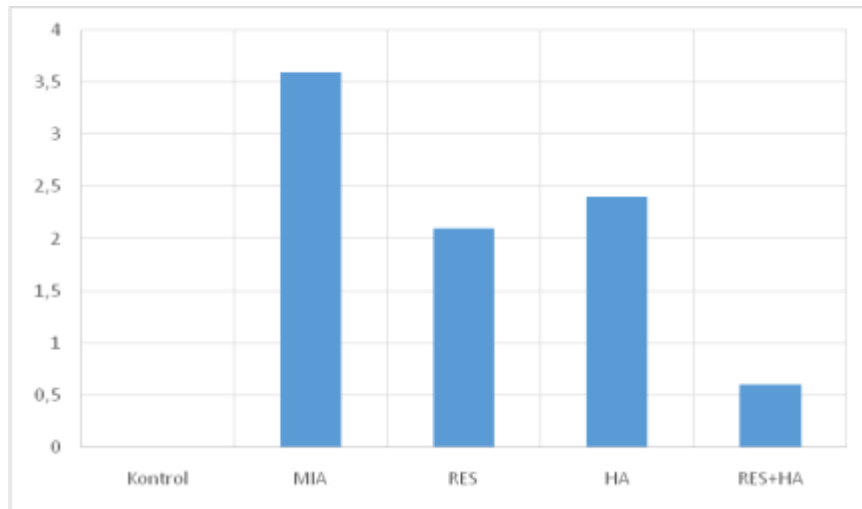
Şekil 27. Gruplar Göre Mankin Derecelendirme Skorları

Grupların TNF-a boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları kontrol grubunda (0 ± 0), MIA grubunda ($3,8\pm0,42$), RES grubunda ($2,1\pm0,32$), HA grubunda ($2,3\pm0,48$), RES+HA grubunda ise ($0,6\pm0,7$) olarak tespit edildi. TNF-a boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları ile ilgili veriler 0 ile 4 puan arasında grafik ile Şekil 28’de gösterilmiştir.



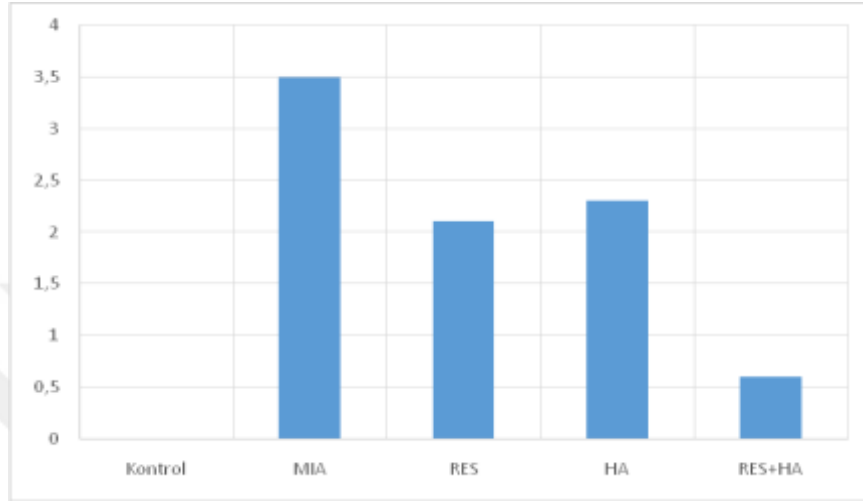
Şekil 28. Gruplara Göre TNF-a Değerlendirme Sonuçları

Grupların IL-1 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları kontrol grubunda (0 ± 0), MIA grubunda ($3,6\pm0,52$), RES grubunda ($2,1\pm0,32$), HA grubunda ($2,4\pm0,52$), RES+HA grubunda ($0,6\pm0,7$) olarak tespit edildi. Şekil 29’da IL-1 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları ile ilgili veriler 0 ile 4 puan arasında olacak şekilde, grafi ile gösterilmiştir.



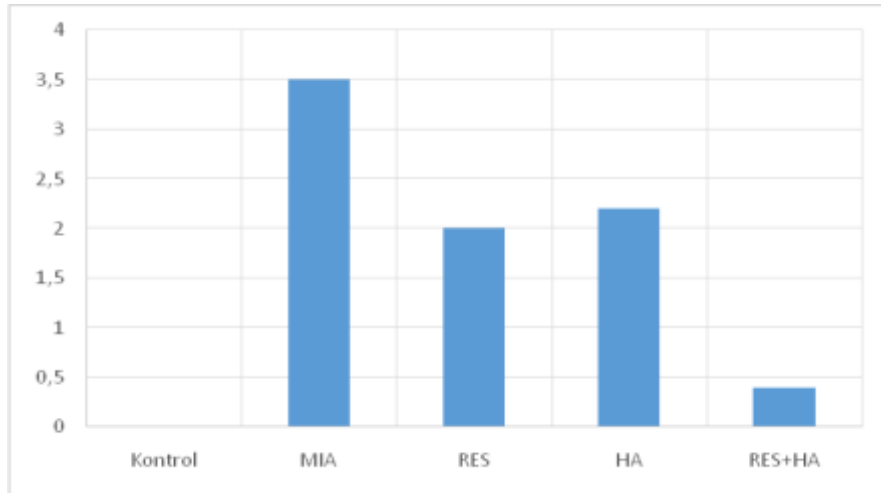
Şekil 29. Gruplara Göre IL-1 Değerlendirme Sonuçları

Grupların IL-6 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları kontrol grubunda (0 ± 0), MIA grubunda ($3,5 \pm 0,53$), RES grubunda ($2,1 \pm 0,32$), HA grubunda ($2,3 \pm 0,48$) ve RES+HA grubunda ise ($0,6 \pm 0,7$) olarak tespit edildi. IL-6 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları ile ilgili veriler 0 ile 4 puan arasında grafi ile Şekil 30'da gösterilmiştir.



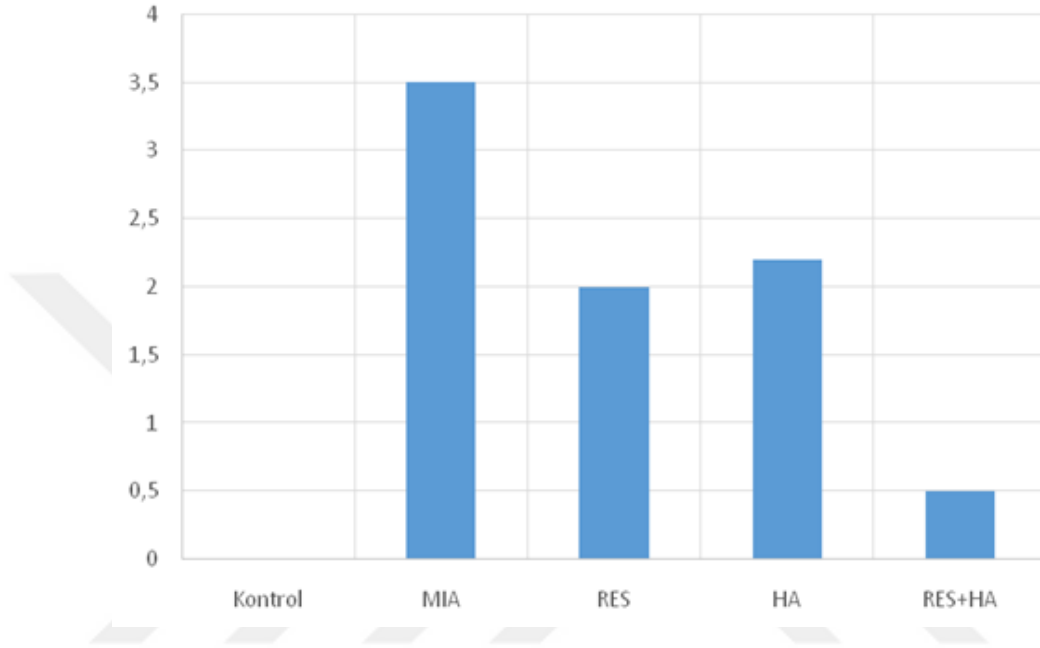
Şekil 30. Gruplara Göre IL-6 Değerlendirme Sonuçları

Grupların MMP-2 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları kontrol grubunda (0 ± 0), MIA grubunda ($3,5 \pm 0,53$), RES grubunda (2 ± 0), HA grubunda ($2,2 \pm 0,42$) ve RES+HA grubunda ise ($0,4 \pm 0,52$) olarak tespit edildi. Şekil 31'de IL-6 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları ile ilgili veriler gösterilmiştir.



Şekil 31. Gruplara Göre MMP-2 Değerlendirme Sonuçları

Grupların MMP-9 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları kontrol grubunda (0 ± 0), MIA grubunda ($3,5\pm0,53$), RES grubunda (2 ± 0), HA grubunda ($2,2\pm0,42$) ve RES+HA grubunda ise ($0,5\pm0,71$) olarak tespit edildi. MMP-9 boyanma oranlarına göre puanlama ortalamaları ile ilgili veriler 0 ile 4 puan arasında olacak şekilde, grafi ile Şekil 32’de gösterilmiştir.



Şekil 32. Gruplara Göre MMP-9 Değerlendirme Sonuçları

4.3. GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME

Tüm ratlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 9’da verilmiştir. Ratlar %20’şer (n:10) olmak üzere her grupta (Kontrol, MIA, RES, HA ve RES+HA) eşit dağılıma sahiptir.

Ratların ölçümlerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla kırkırdak ve kemik yıkımı ($1,84\pm1,25$), enflamasyon ($1,74\pm1,37$), OARSI ($2,56\pm1,62$), Mankin ($4,9\pm3,74$), TNF-a ($1,76\pm1,42$), IL-1 ($1,74\pm1,38$), IL-6 ($201,68\pm1413,83$), MMP-2 ($1,62\pm1,34$) ve MMP-9 ($1,64\pm1,34$) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9. Ratların Kategorik Değişkenlerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistik

Grup	n (%)	
Kontrol	10 (%20)	
MİA	10 (%20)	
RES	10 (%20)	
HA	10 (%20)	
RES+HA	10 (%20)	
Ölçümler	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	1,84±1,25	2 (0-4)
Enflamasyon	1,74±1,37	2 (0-4)
OARSI	2,56±1,62	3 (0-6)
Mankin	4,9±3,74	5 (0-12)
TNF-a	1,76±1,42	2 (0-4)
IL-1	1,74±1,38	2 (0-4)
IL-6	1,7±1,34	2 (0-4)
MMP-2	1,62±1,34	2 (0-4)
MMP-9	1,64±1,34	2 (0-4)

Kısaltmalar: MİA: Monosodyum İyodoasetat; RES: Resveratrol; HA: Hyaluronik Asit; TNF-a: Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1: Interlokin; IL-6: Interlokin 6; MMP-2: Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9: Matriks Metalloproteinaz 9; Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum

Kontrol grubu ve MİA uygulanan gruptaki ratların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri, enflamasyon değerleri, OARSI skorlama sistemi skoru, Mankin derecelendirme sistemi skoru, TNF-a, IL-1, IL-6, MMP-2 ve MMP-9 değerleri açısından karşılaştırma Tablo 10’da verilmiştir.

Kontrol grubundaki ratlar (**ortalama: 0±0**) ile MİA uygulanan gruptaki ratların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: 3,6±0,52, Z=-4,119; p<0,001**), enflamasyon değerleri (**ort: (3,5±0,71) Z=-4,108; p<0,001**), OARSI değerleri (**ort: (4,7±0,67) Z=-4,108; p<0,001**), Mankin değerleri (**ort: (11,2±1,03) Z=-4,119; p<0,001**), TNF-a değerleri (**ort: (3,8±0,42), Z=-4,194; p<0,001**), IL-1 değerleri (**ort: (3,6±0,52) Z=-4,119; p<0,001**), IL-6 değerleri (**ort: (3,5±0,53), Z=-3,963; p<0,001**), MMP-2 değerleri (**ort: (3,5±0,53) Z=-4,110; p<0,001**), MMP-9 değerleri (**ort: (3,5±0,53) Z=-4,110; p<0,001**) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 10. Kontrol ve Monosodyum İyodoasetat Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol			MİA			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	0±0	0 (0-0)	5,5	3,6±0,52	4 (3-4)	15,5	-4,119	<0,001
Enflamasyon	0±0	0 (0-0)	5,5	3,5±0,71	4 (2-4)	15,5	-4,108	<0,001
OARSI	0±0	0 (0-0)	5,5	4,7±0,67	5 (4-6)	15,5	-4,091	<0,001
Mankin	0±0	0 (0-0)	5,5	11,2±1,03	12 (10-12)	15,5	-4,119	<0,001
TNF-a	0±0	0 (0-0)	5,5	3,8±0,42	4 (3-4)	15,5	-4,194	<0,001
IL-1	0±0	0 (0-0)	5,5	3,6±0,52	4 (3-4)	15,5	-4,119	<0,001
IL-6	0±0	0 (0-0)	5,0	3,5±0,53	3,5 (3-4)	14,5	-3,963	<0,001
MMP-2	0±0	0 (0-0)	5,5	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,5	-4,110	<0,001
MMP-9	0±0	0 (0-0)	5,5	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,5	-4,110	<0,001

Kısaltmalar:MİA:Monosodyum İyodoasetat; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:İnterlokın; IL-6:İnterlokın 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9;Ort.:Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Kontrol grubu ve RES tedavisi alan grupların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Ratlardan kontrol grubunda olanlar (**0±0**) ile RES grubunda olanların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-4,264; p<0,001**), enflamasyon değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-4,264; p<0,001**), OARSI değerleri (**ort: (3±0) Z=-4,359; p<0,001**), Mankin değerleri (**ort: (5,1±0,32) Z=-4,264; p<0,001**), TNF-a değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-4,264; p<0,001**), IL-1 değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-4,264; p<0,001**), IL-6 değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-4,135; p<0,001**), MMP-2 değerleri (**ort: (2±0) Z=-4,359; p<0,001**) ve MMP-9 değerleri (**ort: (2±0) Z=-4,359; p<0,001**) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 11. Kontrol ve Resveratrol Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol			RES			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,- Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,- Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	0±0	0 (0-0)	5,5	2,1±0,32	2 (2-3)	15,5	-4,264	<0,001
Enflamasyon	0±0	0 (0-0)	5,5	2,1±0,32	2 (2-3)	15,5	-4,264	<0,001
OARSI	0±0	0 (0-0)	5,5	3±0	3 (3-3)	15,5	-4,359	<0,001
Mankin	0±0	0 (0-0)	5,5	5,1±0,32	5 (5-6)	15,5	-4,264	<0,001
TNF-a	0±0	0 (0-0)	5,5	2,1±0,32	2 (2-3)	15,5	-4,264	<0,001
IL-1	0±0	0 (0-0)	5,5	2,1±0,32	2 (2-3)	15,5	-4,264	<0,001
IL-6	0±0	0 (0-0)	5,0	2,1±0,32	2 (2-3)	14,5	-4,135	<0,001
MMP-2	0±0	0 (0-0)	5,5	2±0	2 (2-2)	15,5	-4,359	<0,001
MMP-9	0±0	0 (0-0)	5,5	2±0	2 (2-2)	15,5	-4,359	<0,001

Kısaltmalar: RES: Resveratrol; TNF-a: Tumor Nekroz Faktör Alfa; IL-1: Interlokin; IL-6: Interlokin 6; MMP-2: Matris Metalloproteinaz 2; MMP-9: Matris Metalloproteinaz 9; Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık (<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Kontrol ve HA tedavisi alan grupların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

Kontrol grubunda olan ratlar (0±0) ile HA grubunda olan ratların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (ort:(2,2±0,42) Z=-4,194; p<0,001), enflamasyon değerleri (ort: (2,4±0,52) Z=-4,119; p<0,001), OARSI değerleri (ort: (3,2±0,42) Z=-4,194; p<0,001), Mankin değerleri (ort:(5,2±0,42) Z=-4,194; p<0,001), TNF-a değerleri (ort: (2,3±0,48) Z=-4,147; p<0,001), IL-1 değerleri (ort: (2,4±0,52) Z=-4,119; p<0,001), IL-6 değerleri (ort: (2,3±0,48) Z=-4,004; p<0,001), MMP-2 değerleri (ort: (2,2±0,42) Z=-4,194; p<0,001) ve MMP-9 değerleri (ort: (2,2±0,42) Z=-4,194; p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 12. Kontrol ve Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol			HA			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	0±0	0 (0-0)	5,5	2,2±0,42	2 (2-3)	15,5	-4,194	<0,001
Enflamasyon	0±0	0 (0-0)	5,5	2,4±0,52	2 (2-3)	15,5	-4,119	<0,001
OARSI	0±0	0 (0-0)	5,5	3,2±0,42	3 (3-4)	15,5	-4,194	<0,001
Mankin	0±0	0 (0-0)	5,5	5,2±0,42	5 (5-6)	15,5	-4,194	<0,001
TNF-a	0±0	0 (0-0)	5,5	2,3±0,48	2 (2-3)	15,5	-4,147	<0,001
IL-1	0±0	0 (0-0)	5,5	2,4±0,52	2 (2-3)	15,5	-4,119	<0,001
IL-6	0±0	0 (0-0)	5,0	2,3±0,48	2 (2-3)	14,5	-4,004	<0,001
MMP-2	0±0	0 (0-0)	5,5	2,2±0,42	2 (2-3)	15,5	-4,194	<0,001
MMP-9	0±0	0 (0-0)	5,5	2,2±0,42	2 (2-3)	15,5	-4,194	<0,001

Kısaltmalar: HA:Hyaluronik Asit; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6:Interlokin 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9;Ort.:Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Kontrol ve RES+HA tedavisi alan grupların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir.

Ratlardan Kontrol grubunda olanlar (**0±0**) ile RES+HA grubunda olanların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: (1,3±0,48) Z=-4,147; p<0,001**), enflamasyon değerleri (**ort: (0,7±0,82) Z=-2,492; p=0,013**), OARSI değerleri (**ort: (1,9±0,32) Z=-4,264; p<0,001**), Mankin değerleri (**ort: (3±0)Z=-4,359; p<0,001**), TNF-a değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-2,500; p=0,012**), IL-1 değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-2,500; p=0,012**), IL-6 değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-2,387; p=0,017**), MMP-2 değerleri (**ort: (0,4±0,52) Z=-2,179; p=0,029**) ve MMP-9 değerleri (**ort: (0,5±0,71) Z=-2,169; p=0,030**) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 13. Kontrol ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol			RES+HA			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	0±0	0 (0-0)	5,5	1,3±0,48	1 (1-2)	15,5	-4,147	<0,001
Enflamasyon	0±0	0 (0-0)	8,0	0,7±0,82	0,5 (0-2)	13,0	-2,492	0,013
OARSI	0±0	0 (0-0)	5,5	1,9±0,32	2 (1-2)	15,5	-4,264	<0,001
Mankin	0±0	0 (0-0)	5,5	3±0	3 (3-3)	15,5	-4,359	<0,001
TNF-a	0±0	0 (0-0)	8,0	0,6±0,7	0,5 (0-2)	13,0	-2,500	0,012
IL-1	0±0	0 (0-0)	8,0	0,6±0,7	0,5 (0-2)	13,0	-2,500	0,012
IL-6	0±0	0 (0-0)	7,5	0,6±0,7	0,5 (0-2)	12,250	-2,387	0,017
MMP-2	0±0	0 (0-0)	8,5	0,4±0,52	0 (0-1)	12,5	-2,179	0,029
MMP-9	0±0	0 (0-0)	8,5	0,5±0,71	0 (0-2)	12,5	-2,169	0,030

Kısaltmalar: RES: Resveratrol; HA: Hyaluronik Asit; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6: Interlokin 6; MMP-2: Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9: Matriks Metalloproteinaz 9;Ort.:Ortalama;S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık (<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Monosodyum iyodoasetat uygulanan ve RES tedavisi alan ratların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 14’de verilmiştir.

Ratlardan MİA grubunda olanlar (**3,6±0,52**) ile RES grubunda olanların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-3,894; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,71**) ile RES grubunda olanların enflamasyon değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-3,542; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**4,7±0,67**) ile RES grubunda olanların OARSI değerleri (**ort: (3±0) Z=-4,091; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**11,2±1,03**) ile RES grubunda olanların Mankin değerleri (**ortalama: (5,1±0,32) Z=-4,038; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,8±0,42**) ile RES grubunda olanların TNF-a değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-4,033; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,6±0,52**) ile RES grubunda olanların IL-1 değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-3,894; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile RES grubunda olanların IL-6 değerleri (**ort: (2,1±0,32) Z=-3,853; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile RES grubunda

olanların MMP-2 değerleri (**ortalama: (2±0) Z=-4,110; p<0,001**) ve MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile RES grubunda olanların MMP-9 değerleri (**ort: (2±0) Z=-4,110; p<0,001**) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 14. Monosodyum İyodoasetat ve Resveratrol Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	MİA			RES			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	3,6±0,52	4 (3-4)	15,3	2,1±0,32	2 (2-3)	5,7	-3,894	<0,001
Enflamasyon	3,5±0,71	4 (2-4)	14,8	2,1±0,32	2 (2-3)	6,2	-3,542	<0,001
OARSI	4,7±0,67	5 (4-6)	15,5	3±0	3 (3-3)	5,5	-4,091	<0,001
Mankin	11,2±1,03	12 (10-12)	15,5	5,1±0,32	5 (5-6)	5,5	-4,038	<0,001
TNF-a	3,8±0,42	4 (3-4)	15,4	2,1±0,32	2 (2-3)	5,6	-4,033	<0,001
IL-1	3,6±0,52	4 (3-4)	15,3	2,1±0,32	2 (2-3)	5,7	-3,894	<0,001
IL-6	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,250	2,1±0,32	2 (2-3)	5,750	-3,853	<0,001
MMP-2	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,5	2±0	2 (2-2)	5,5	-4,110	<0,001
MMP-9	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,5	2±0	2 (2-2)	5,5	-4,110	<0,001

Kısaltmalar:MİA:Monosodyum İyodoasetat; RES:Resveratrol; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6:Interlokin 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9;Ort.:Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Monosodyum iyodoasetat uygulanan ve HA tedavisi alanların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 15’de verilmiştir.

Ratlardan MİA grubunda olanlar (**3,6±0,52**) ile HA grubunda olanların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: (2,2±0,42) Z=-3,698; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,71**) ile HA grubunda olanların enflamasyon değerleri (**ort:(2,4±0,52) Z=-2,966; p=0,003**), MİA grubunda olanlar (**4,7±0,67**) ile HA grubunda olanların OARSI değerleri (**ort: (3,2±0,42) Z=-3,675; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**11,2±1,03**) ile HA grubunda olanların Mankin değerleri (**ort: (5,2±0,42) Z=-3,979; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,8±0,42**) ile HA grubunda olanların TNF-a değerleri (**ort: (2,3±0,48) Z=-3,788; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,6±0,52**) ile HA grubunda olanların IL-1 değerleri (**ort: (2,4±0,52) Z=-3,376; p=0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile HA grubunda olanların IL-6

değerleri (**ort: (2,3±0,48) Z=-3,425; p=0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile HA grubunda olanların MMP-2 değerleri (**ort: (2,2±0,42) Z=-3,627; p<0,001**) ve MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile HA grubunda olanların MMP-9 değerleri (**ort: (2,2±0,42) Z=-3,627; p<0,001**) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 15. Monosodyum İyodoasetat ve Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	MİA			HA			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	3,6±0,52	4 (3-4)	15,1	2,2±0,42	2 (2-3)	5,9	-3,698	<0,001
Enflamasyon	3,5±0,71	4 (2-4)	14,2	2,4±0,52	2 (2-3)	6,8	-2,966	0,003
OARSI	4,7±0,67	5 (4-6)	15,1	3,2±0,42	3 (3-4)	5,9	-3,675	<0,001
Mankin	11,2±1,03	12 (10-12)	15,5	5,2±0,42	5 (5-6)	5,5	-3,979	<0,001
TNF-a	3,8±0,42	4 (3-4)	15,2	2,3±0,48	2 (2-3)	5,8	-3,788	<0,001
IL-1	3,6±0,52	4 (3-4)	14,7	2,4±0,52	2 (2-3)	6,3	-3,376	0,001
IL-6	3,5±0,53	3,5 (3-4)	14,75	2,3±0,48	2 (2-3)	6,25	-3,425	0,001
MMP-2	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,0	2,2±0,42	2 (2-3)	6,0	-3,627	<0,001
MMP-9	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,0	2,2±0,42	2 (2-3)	6,0	-3,627	<0,001

Kısaltmalar:MİA:Monosodyum İyodoasetat; HA:Hyaluronik Asit; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6:Interlokin 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9;Ort.:Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Monosodyum iyodoasetat uygulanan ve RES+HA tedavisi alan ratların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir.

Ratlardan MİA grubunda olanlar (**3,6±0,52**) ile RES+HA grubunda olanların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: (1,3±0,48) Z=-3,938; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,71**) ile RES+HA grubunda olanların enflamasyon değerleri (**ort: (0,7±0,82) Z=-3,801; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**4,7±0,67**) ile RES+HA grubunda olanların OARSI değerleri (**ort: (1,9±0,32) Z=-4,013; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**11,2±1,03**) ile RES+HA grubunda olanların Mankin değerleri (**ort: (3±0) Z=-4,119; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,8±0,42**) ile RES+HA grubunda olanların TNF-a değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-3,954; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,6±0,52**) ile RES+HA grubunda olanların IL-1 değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-3,891; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile RES+HA

grubunda olanların IL-6 değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-3,883; p<0,001**), MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile RES+HA grubunda olanların MMP-2 değerleri (**ort: (0,4±0,52) Z=-3,907; p<0,001**) ve MİA grubunda olanlar (**3,5±0,53**) ile RES+HA grubunda olanların MMP-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (**ort: (0,5±0,71) Z=-3,897; p<0,001**) istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 16. Monosodyum İyodoasetat ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	MİA			RES+HA			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,- Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,- Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	3,6±0,52	4 (3-4)	15,5	1,3±0,48	1 (1-2)	5,5	-3,938	<0,001
Enflamasyon	3,5±0,71	4 (2-4)	15,4	0,7±0,82	0,5 (0-2)	5,6	-3,801	<0,001
OARSI	4,7±0,67	5 (4-6)	15,5	1,9±0,32	2 (1-2)	5,5	-4,013	<0,001
Mankin	11,2±1,03	12 (10-12)	15,5	3±0	3 (3-3)	5,5	-4,119	<0,001
TNF-a	3,8±0,42	4 (3-4)	15,5	0,6±0,7	0,5 (0-2)	5,5	-3,954	<0,001
IL-1	3,6±0,52	4 (3-4)	15,5	0,6±0,7	0,5 (0-2)	5,5	-3,891	<0,001
IL-6	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,5	0,6±0,7	0,5 (0-2)	5,5	-3,883	<0,001
MMP-2	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,5	0,4±0,52	0 (0-1)	5,5	-3,907	<0,001
MMP-9	3,5±0,53	3,5 (3-4)	15,5	0,5±0,71	0 (0-2)	5,5	-3,897	<0,001

Kısaltmalar:MİA:Monosodyum İyodoasetat; RES:Resveratrol; HA:Hyaluronik Asit; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6:Interlokin 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9;Ort.:Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Resveratrol ve HA tedavisi alan ratların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir. Resveratrol ve HA gruplarının ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 17. Resveratrol ve Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	RES			HA			Z	p
	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,- Mak,)	Mean Rank	Ort,±S,S,	Ortanca (Min,- Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	2,1±0,32	2 (2-3)	10,0	2,2±0,42	2 (2-3)	11,0	-0,610	0,542
Enflamasyon	2,1±0,32	2 (2-3)	9,0	2,4±0,52	2 (2-3)	12,0	-1,510	0,131
OARSI	3±0	3 (3-3)	9,5	3,2±0,42	3 (3-4)	11,5	-1,453	0,146
Mankin	5,1±0,32	5 (5-6)	10,0	5,2±0,42	5 (5-6)	11,0	-0,610	0,542
TNF-a	2,1±0,32	2 (2-3)	9,5	2,3±0,48	2 (2-3)	11,5	-1,090	0,276
IL-1	2,1±0,32	2 (2-3)	9,0	2,4±0,52	2 (2-3)	12,0	-1,510	0,131
IL-6	2,1±0,32	2 (2-3)	9,5	2,3±0,48	2 (2-3)	11,5	-1,090	0,276
MMP-2	2±0	2 (2-2)	9,5	2,2±0,42	2 (2-3)	11,5	-1,453	0,146
MMP-9	2±0	2 (2-2)	9,5	2,2±0,42	2 (2-3)	11,5	-1,453	0,146

Kısaltmalar: RES: Resveratrol; HA: Hyaluronik Asit; TNF-a: Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1: Interlokin; IL-6: Interlokin 6; MMP-2: Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9: Matriks Metalloproteinaz 9; Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,005); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Resveratrol ve RES+HA tedavisi alanların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir.

Ratlardan RES grubunda olanlar (**2,1±0,32**) ile RES+HA grubunda olanların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: (1,3±0,48) Z=-3,201; p=0.001**), RES grubunda olanlar (**2,1±0,32**) ile RES+HA grubunda olanların enflamasyon değerleri (**ort: (0,7±0,82) Z=-3,430; p=0,001**), RES grubunda olanlar (**3±0**) ile RES+HA grubunda olanların OARSI değerleri (**ort: (1,9±0,32) Z=-4,264; p<0,001**), RES grubunda olanlar (**5,1±0,32**) ile RES+HA grubunda olanların Mankin değerleri (**ort: (3±0) Z=-4,264; p<0,001**), RES grubunda olanlar (**2,1±0,32**) ile RES+HA grubunda olanların TNF-a değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-3,723; p<0,001**), RES grubunda olanlar (**2,1±0,32**) ile RES+HA grubunda olanların IL-1 değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-3,723; p<0,001**), RES grubunda olanlar (**2,1±0,32**) ile RES+HA grubunda olanların IL-6 değerleri (**ort: (0,6±0,7) Z=-3,723; p<0,001**), RES grubunda olanlar (**2±0**) ile RES+HA grubunda olanların MMP-2 değerleri (**ort: (0,4±0,52) Z=-4,119; p<0,001**)

ve RES grubunda olanlar (2 ± 0) ile RES+HA grubunda olanların) MMP-9 değerleri (**ort: ($0,5\pm0,71$) Z=-3,791; $p<0,001$)** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 18. Resveratrol ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	RES			RES+HA			Z	p
	Ort, $\pm$ S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank	Ort, $\pm$ S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	2,1 $\pm$ 0,32	2 (2-3)	14,150	1,3 $\pm$ 0,48	1 (1-2)	6,85	-3,201	<0,001
Enflamasyon	2,1 $\pm$ 0,32	2 (2-3)	14,6	0,7 $\pm$ 0,82	0,5 (0-2)	6,4	-3,430	0,001
OARSI	3 $\pm$ 0	3 (3-3)	15,5	1,9 $\pm$ 0,32	2 (1-2)	5,5	-4,264	<0,001
Mankin	5,1 $\pm$ 0,32	5 (5-6)	15,5	3 $\pm$ 0	3 (3-3)	5,5	-4,264	<0,001
TNF-a	2,1 $\pm$ 0,32	2 (2-3)	15,05	0,6 $\pm$ 0,7	0,5 (0-2)	5,95	-3,723	<0,001
IL-1	2,1 $\pm$ 0,32	2 (2-3)	15,05	0,6 $\pm$ 0,7	0,5 (0-2)	5,95	-3,723	<0,001
IL-6	2,1 $\pm$ 0,32	2 (2-3)	15,05	0,6 $\pm$ 0,7	0,5 (0-2)	5,95	-3,723	<0,001
MMP-2	2 $\pm$ 0	2 (2-2)	15,5	0,4 $\pm$ 0,52	0 (0-1)	5,5	-4,119	<0,001
MMP-9	2 $\pm$ 0	2 (2-2)	15,0	0,5 $\pm$ 0,71	0 (0-2)	6,0	-3,791	<0,001

Kısaltmalar: RES:Resveratrol; HA:Hyaluronik Asit; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6:Interlokin 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9; Ort.:Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

Hyaluronik asit ve RES+HA tedavisi alanların ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 19’da verilmiştir.

Ratlardan HA grubunda olanlar (**2,2 $\pm$ 0,42**) ile RES+HA grubunda olanların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri (**ort: (1,3 $\pm$ 0,48) Z=-3,228; $p=0,001$), HA grubunda olanlar (**2,4 $\pm$ 0,52**) ile RES+HA grubunda olanların enflamasyon değerleri (**ort: (0,7 $\pm$ 0,82) Z=-3,484; $p<0,001$), HA grubunda olanlar (**3,2 $\pm$ 0,42**) ile RES+HA grubunda olanların OARSI değerleri (**ort: (1,9 $\pm$ 0,32) Z=-4,110; $p<0,001$), HA grubunda olanlar ile RES+HA grubunda olanların (**3 $\pm$ 0**) Mankin değerleri (**ort: (5,2 $\pm$ 0,42) Z=-4,194; $p<0,001$), HA grubunda olanlar (**2,3 $\pm$ 0,48**) ile RES+HA grubunda olanların TNF-a değerleri (**ort: (0,6 $\pm$ 0,7) Z=-3,682; $p<0,001$), HA**********

grubunda olanlar ($2,4\pm0,52$) ile RES+HA grubunda olanların IL-1 değerleri (**ort: ($0,6\pm0,7$) $Z=-3,688$; $p<0,001$)**, HA grubunda olanlar ($2,3\pm0,48$) ile RES+HA grubunda olanların IL-6 değerleri (**ort: ($0,6\pm0,7$) $Z=-3,682$; $p<0,001$)**, HA grubunda olanlar ($2,2\pm0,42$) ile RES+HA grubunda olanların MMP-2 değerleri (**ort: ($0,4\pm0,52$) $Z=-3,979$; $p<0,001$)** ve HA grubunda olanlar ($2,2\pm0,42$) ile RES+HA grubunda olanların MMP-9 değerleri (**ort: ($0,5\pm0,71$) $Z=-3,707$; $p<0,001$)** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 19. Hyaluronik Asit ve Resveratrol+Hyaluronik Asit Gruplarının Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	HA			RES+HA			Z	p
	Ort, $\pm$ S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank	Ort, $\pm$ S,S,	Ortanca (Min,-Mak,)	Mean Rank		
Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	$2,2\pm0,42$	2 (2-3)	14,3	$1,3\pm0,48$	1 (1-2)	6,7	-3,228	0,001
Enflamasyon	$2,4\pm0,52$	2 (2-3)	14,9	$0,7\pm0,82$	0,5 (0-2)	6,1	-3,484	<0,001
OARSI	$3,2\pm0,42$	3 (3-4)	15,5	$1,9\pm0,32$	2 (1-2)	5,5	-4,110	<0,001
Mankin	$5,2\pm0,42$	5 (5-6)	15,5	3 ± 0	3 (3-3)	5,5	-4,194	<0,001
TNF-a	$2,3\pm0,48$	2 (2-3)	15,15	$0,6\pm0,7$	0,5 (0-2)	5,85	-3,682	<0,001
IL-1	$2,4\pm0,52$	2 (2-3)	15,2	$0,6\pm0,7$	0,5 (0-2)	5,8	-3,688	<0,001
IL-6	$2,3\pm0,48$	2 (2-3)	15,15	$0,6\pm0,7$	0,5 (0-2)	5,85	-3,682	<0,001
MMP-2	$2,2\pm0,42$	2 (2-3)	15,5	$0,4\pm0,52$	0 (0-1)	5,5	-3,979	<0,001
MMP-9	$2,2\pm0,42$	2 (2-3)	15,1	$0,5\pm0,71$	0 (0-2)	5,9	-3,707	<0,001

Kısaltmalar: RES:Resveratrol; HA:Hyaluronik Asit; TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6:Interlokin 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9; Ort.:Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: MannWhitney U-testi; p: anlamlılık(<0,001); Mean Rank: Sıra Numaralarının Ortalamaları

4.3. KORELASYON ANALİZİ

Yapılan ölçümlerin korelasyon analizi Tablo 20’de verilmiştir.

Ratların kıkırdak ve kemik yıkımı değerleri ile enflamasyon değerleri (**$r=0.929$; $p<0,001$**), OARSI değerleri (**$r=0.972$; $p<0,001$**), Mankin değerleri (**$r=0.959$; $p<0,001$**), TNF-a değerleri (**$r=0.918$; $p<0,001$**), IL-1 değerleri (**$r=0.908$; $p<0,001$**), IL-6 değerleri (**$r=0.915$; $p<0,001$**), MMP-2 değerleri (**$r=0.889$; $p<0,001$**)

ve MMP-9 değerleri (**$r=0.892$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

Enflamasyon değerleri ile OARSI değerleri (**$r=0.916$; $p<0,001$**), Mankin değerleri (**$r=0.9$; $p<0,001$**), TNF-a değerleri (**$r=0.954$; $p<0,001$**), IL-1 değerleri (**$r=0.946$; $p<0,001$**), IL-6 değerleri (**$r=0.966$; $p<0,001$**), MMP-2 değerleri (**$r=0.937$; $p<0,001$**) ve MMP-9 değerleri (**$r=0.942$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

OARSI değerleri ile Mankin değerleri (**$r=0.953$; $p<0,001$**), TNF-a değerleri (**$r=0.911$; $p<0,001$**), IL-1 değerleri (**$r=0.906$; $p<0,001$**), IL-6 değerleri (**$r=0.911$; $p<0,001$**), MMP-2 değerleri (**$r=0.901$; $p<0,001$**) ve MMP-9 değerleri (**$r=0.888$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

Mankin değerleri ile TNF-a değerleri (**$r=0.927$; $p<0,001$**), IL-1 değerleri (**$r=0.906$; $p<0,001$**), IL-6 değerleri (**$r=0.908$; $p<0,001$**), MMP-2 değerleri (**$r=0.917$; $p<0,001$**) ve MMP-9 değerleri (**$r=0.911$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

TNF-a değerleri ile **IL-1 değerleri** (**$r=0.985$; $p<0,001$**), IL-6 değerleri (**$r=0.986$; $p<0,001$**), MMP-2 değerleri (**$r=0.97$; $p<0,001$**) ve MMP-9 değerleri (**$r=0.974$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

IL-1 değerleri ile IL-6 değerleri (**$r=0.99$; $p<0,001$**), MMP-2 değerleri (**$r=0.949$; $p<0,001$**) ve MMP-9 değerleri (**$r=0.954$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

IL-6 değerleri ile MMP-2 değerleri (**$r=0.955$; $p<0,001$**) ve MMP-9 değerleri (**$r=0.96$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

MMP-2 değerleri ile MMP-9 değerleri (**$r=0.983$; $p<0,001$**) arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde ve pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

Tablo 20. Korelasyon Analizi Sonuçları

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Kıkırdak ve Kemik Yıkımı	r	1								
	p									
2.Enflamasyon	r	0.929	1							
	p	<0.001								
3. OARSI	r	0.972	0.916	1						
	p	<0.001	<0.001							
4. Mankin	r	0.959	0.900	0.953	1					
	p	<0.001	<0.001	<0.001						
5. TNF-a	r	0.918	0.954	0.911	0.927	1				
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001					
6. IL-1	r	0.908	0.946	0.906	0.906	0.985	1			
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
7. IL-6	r	0.915	0.966	0.911	0.908	0.986	0.990	1		
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
8. MMP-2	r	0.889	0.937	0.901	0.917	0.970	0.949	0.955	1	
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
9. MMP-9	r	0.892	0.942	0.888	0.911	0.974	0.954	0.960	0.983	1
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

Kısaltmalar: TNF-a:Tümör Nekroz Faktör Alfa; IL-1:Interlokin; IL-6:Interlokin 6; MMP-2:Matriks Metalloproteinaz 2; MMP-9:Matriks Metalloproteinaz 9;p: anlamlılık(<0,001)

5. TARTIŞMA

Eklem, innervasyonu ve vaskülarize olan sinovyal sıvı üretimi yapan sinovyal membran, subkondral kemik yapı, kapsül, bağlar ve eklem çevresindeki kaslar ile hidrate ve avasküler bir doku olan fonksiyonel olarak aktif kıkırdığın yer aldığı kompleks bir mekanik yapıdır [125]. Eklem içindeki yapılar, ağrısız ve sürtünmesiz olarak aralarındaki mekanik kuvvetleri aktarmak, dağıtmak ve absorbe etmek için dokuların mekanik özelliklerini gösteren spesifik hücre dışı matrikslerin organizasyonundan sorumlu yük taşıyan hücresel maddelerle donatılmıştır [126]. OA mekanik olarak indüklenen enzim ve sitokinlerin aracı oluğu çeşitli enflamatuar, biyokimyasal ve genetik imzalara sahip, farklı evrelerden ve fenotiplerden geçen eklemde tüm dokularını içeren, hastalığın klinik ve biyokimyasal olarak ayırt edici özelliklerinin ağrı ve enflamasyon olduğu bir hastalıktır [127].

Eklemde biyofiziksel, biyokimyasal ve mekanik yüklenmelere bağlı olarak kondrositlerin, osteoblastların ve sinoviyositlerin mikro ortamları sürekli adapte olmaktadır [128]. ESM'ye gelen sinyaller hücre yanıtlarını yönlendirerek ESM bileşenlerini devam eden mekanik zorluklara karşı korumak için anabolik ve katabolik dengeyi sıkı bir şekilde ayarlar böylece bazı suprafizyolojik uyaranların zararlı etkilerine karşı koruma sağlar [129]. Çeşitli şekillerde ortaya çıkan travma, obezite, dizin yapısal bozukluklarının yanı sıra metabolik hastalıklardan kaynaklanan anormal mekanik stres ve biyokimyasal mediatörler dizin dinamik stabilitesini bozar, sonuç olarak eklemdeki hücrelerin ve dokuların homeostazı etkilenir. Bu durum biyolojik olayları tetikleyerek matriksin bozulmasına yol açan süregelen düşük dereceli enflamatuar bir kaskatı aktive eder [130]. Bu durum kondrosit matriksin bozunmasının ardından aggreganların tükenmesine ve tip 2 kollajenin parçalanmasına neden olur, bu durum kartilajın erozyonuna yol açarak yük taşıma kapasitesini de zayıflatır [131]. ESM'nin zarar görmesi kıkırdak hücrelerinin mikro mekanik ortamını ciddi ölçüde etkilemekte ve kıkırdak dinamik yapısında büyük değişikliğe yol açmaktadır. Kıkırdak dokunun etkilenmesi alttaki kemiğe aktarılan sıkıştırıcı kuvvetleri artırmakta, kondrosit ve osteoblastların NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu durum

artmış osteoklastogenez yoluyla proenflamatuar gen ekspresyonu ile kemik dokunun yeniden şekillenmesine ve skleroz artışına yol açmaktadır [128].

Osteoartrit patogeneğinde ve ilerlemesinde sinovyal enflamasyonunun rolüne dair kanıtlar artmaktadır [132]. Sinovyal sıvıda fibronektin, yüksek hareketlilik grubu proteini-B1 (YHGPB1), tenascin-C ve düşük moleküler ağırlıklı hyaluronik asit (DMAHA) gibi matriks yıkım ürünleri bulunmaktadır [133]. Bu yıkım ürünleri TBR ligandları ve HİMY'lar gibi hareket ederek TBR-2 ve TBR-4'ü aktive eder. Bu durum sinovyal makrofajları ve fibroblastları uyarak hücre içi sinyal yolağı NF-κB aktivasyonuna yol açar [127]. NF-κB sinyal yolu aktivasyonu çeşitli enflamatuar genlerin ekspresyonuna ve IL-1B, IL-6 ile IL-10 sentezine aracılık eder. NO, PGE2, TNF-a, IFN- gama ve diğer enflamatuar sitokinlerin yanı sıra sinir büyüme faktörü (SBF) salınımında artar [134]. NF-κB'nin transkripsiyonundaki artış ile kondrosit doku, sinovyal membran ve subkondral kemik dokudaki mekanobiyojik ve enflamatuar yanıtlar arasında işlevsel bir bağlantı olduğu varsayılmıştır, bu durum NF-κB sinyal yolağının OA patogeneğinde potansiyel olarak çok yönlü bir hedef haline gelmesine neden olmuştur [135].

Matriks metalloproteinazlar ve aggreganazlar, OA'da matriks degradasyonundan sorumlu ana proteinazlar olarak bilinmektedir [136]. Çinko bağımlı bir enzim ailesi olan MMP'ler, ESM dejenerasyonundaki rolleriyle bilinmektedir [80]. Kollajenazlar (MMP-1 ve MMP-13), stromelysinler (MMP-3), jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), matrilysin (MMP-7), metalloelastaz (MMP-12), ve membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler) olarak sınıflandırılır [137]. OA patogeneğinde rol oynayan MMP inhibitörleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Klinik ve yapısal belirtilerdeki heterojenite, OA hastalık sürecinin patobiyojik mekanizmasındaki karmaşa nedeni ile OA popülasyonunun belirli bir alt tipini hedefleyerek ilaç geliştirme çabaları devam etmektedir [138]. Genel olarak, OA gözlemlenebilir özelliklere dayanarak fenotiplere (örneğin risk faktörleri ve etiyolojik faktörler gibi klinik olarak gözlemlenebilir özelliklere dayanan) ya da moleküler, hücresel ve biyomekanik sinyal yolları ile farklı bir patofizyolojik mekanizmaya sahip endotiplere ayrılabilir [139]. Bu durum hastalığı modifiye eden ilaç geliştirme bakış açısıyla değerlendirildiğinde OA'nın sinovit odaklı endotip,

kıkırdak odaklı endotip ve kemik odaklı endotip olmak üzere 3 endotipinin bulunduğu söylenebilir [140].

Osteoartrit, 2020 senesinde 40 yaş üstündeki kişilerde tahmini küresel prevalans değeri %22,9 olarak en yaygın artrit grubudur. Bu duruma karşılık gelen kişi sayısı 654,1 milyondur [141]. OA hastalarında hastalık yükü etkileri olarak fonksiyonel kısıtlılık, kaliteli yaşam üzerinde önemli olup, engellilikle yaşanan sürenin dünya genelinde 15. en sık nedeni olarak görülmüştür. Bu duruma ek olarak, OA'nın doğrudan ve dolaylı olarak maliyet hesabı çoğu ülkenin gayri safi milli hasılanda %1'i ile %2,5'i arasında bir değere denk gelmektedir [142]. Osteoartrit popülasyonlarındaki bu büyük hastalık yüküne rağmen, şu anda onaylanmış olan hiçbir hastalık modifiye edici osteoartrit ilacı (HMEOAİ) bulunmamaktadır [83].

Mevcut olan farmakolojik veya nonfarmakolojik tedavi belli ölçüde etkinlik göstermektedir [143]. Kullanılan analjeziklerde çoğunlukla komorbid hastalıkları olan yaşlı hastalarda uzun süreli kullanımına ilişkin güvenlik endişeleri bulunmaktadır [83]. Orta ve şiddetli OA'lı hastaların yarısından fazlasında ağrının istenilen düzeyde gerilemediği bildirilmiştir [144]. Bu durum mevcut tedaviler için karşılanmamış büyük bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu sebeple, yaşlı nüfusun küresel artışı ve obezitedeki artış gözönünde bulundurulduğunda, OA hastaları için yeniliğe açık etkili HMEOAİ tedavileri için olan araştırmaların önemi artmaktadır [145].

Hastalık modifiye edici osteoartrit ilacı, eklemlerdeki yapısal hasarın ilerlemesini geciktirecek veya tersine döndürecek, ağrıda azalma gösteren fiziksel işlevlerde fayda sağlayan, semptomlarda hastalık kliniğinde anlamlı değişimin olduğu farmasötik ajan olarak tanımlanabilir [19]. Son yıllarda, yeni tedavi çalışmaları OA'yı sadece kıkırdak ve sinovyum parametreleri ile değil, eklemün tümünü içeren çok yönlü bir hastalık olarak ele almaktadır. Bu durum güncel tedavilerin belirlenmesi ve geliştirilmesi ile yenilikçi ilaçların tanımlanmasında yeni seçenekler sunmaktadır. OA patolojisi içindeki son gelişmeler, hedef alınabilecek yeni yolların kilit rollerini göstermiştir, fakat OA oldukça heterojen bir hastalık olduğu için, tek bir eklem dokusunu hedef alan tek bir tedavi yeterli olmayabilir ve hiçbir zaman herkese uyan tek bir ilaç geliştirilemeyecektir [146]. OA patogenezindeki yollara bütüncül bakış tedavide etkinliği arttırmaktadır. Bu durum

göz önünde bulundurulduğunda OA patofizyolojisinde farklı ve birden fazla yolak üzerinde etkinlik gösteren tedavilerin daha iyi sonuçlar verdiği söylenebilir. Biz de tez çalışmamızda RES ve HA moleküllerini ayrı ayrı ve birlikte kullanımlarının etkinliğini değerlendirdik. İmmünohistokimyasal açıdan değerlendirilen TNF-a, IL-1, IL-6, MMP-2 ve MMP-9 parametrelerinde RES ve HA kullanımı sonrasında azalma olduğu görüldü, tek başına RES kullanımında ise tek başına HA kullanımına göre daha fazla azalma izlendi, histopatolojik açıdan değerlendirmede kullanılan OARSI ve Mankin skorlarında RES ve HA kullanımı ile benzer şekilde düşüş izlendi. Birlikte kullanımlarında ise immünohistokimyasal parametrelerde daha fazla düşüş görülerek kıkırdak ve subkondral kemik dokuda genel olarak daha iyi bir iyileşme gözlemlendi.

Planladığımız çalışma içerisinde küçük hayvan tasarımını temel alarak hastalık sürecindeki patofizyolojiyi oluşturup HA ve RES'in ayrı ayrı ve birlikte kullanarak etkinliklerini incelemeyi amaçladık. Küçük hayvan tasarımı, büyük hayvan tasarımlarına göre biraz daha hızlı, maliyeti daha uygun, incelenmesi ve uygulanması daha kolay tasarımlardır. Hastalık için terapötik müdahale sonuçlarını gözlemlemede tarama modeli olarak ilk kullanılan yöntemdir. Küçük hayvan tasarımları tedavilerin veya ilaçların etkinliğini izlemede, insanlarda yapılacak olan klinik çalışmalardan önce daha fazla test ve uygulama yapılmasına yardımcı olur [147].

Ratlarda OA modeli oluşturmak için çalışmalarda birçok model tanımlanmıştır. Hayvanlarda deneysel OA modelinde çalışma yaparken maliyet, deneysel hayvanların bakımı, verilecek tedaviye yanıt, çalışma kolaylığı ile OA geliştirilmesi gibi parametreler göz önünde bulundurulmalıdır [148]. Deneklerin sayısının fazla olması, kolay ve hızlı şekilde temin edilebilmesi, çalışma ortamına adaptasyon süreçlerinin iyi olması ve önemli bir durum olan gelişebilecek enfeksiyonlara dirençli olmaları nedeniyle çalışmamızda ratları kullandık.

Çalışmalar kondrosit dokudaki bozukluğun hücre dışı matriksinde katabolizma ve anabolizma arasındaki dengeyi bozarak OA'nın ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir [149]. OA primer ve sekonder olarak düşünüldüğünde primer OA oluşumu için kendiliğinden indüklenen modeller kullanılırken, sekonder OA modeli için non-invaziv ve invaziv yöntemler model

oluşturulmasında kullanılmıştır [150]. MİA ile indüklenen OA modeli kimyasal olarak indüklenmiş invaziv OA modelidir. Günümüzdeki OA çalışmalarında sıklıkla kullanılan bileşik MİA'dır [151]. Guzman RE ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda uygulanan eklem içi MİA uygulamasının OA'ya benzer şekilde eklemde kıkırdak doku harabiyetine sebep verdiği, basit ve hızlı bir girişimsel yöntem olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte MİA'nın subkondral kemik dokuda lezyonlara neden olduğu, kıkırdak doku metabolizmasını inhibe ettiği ve kondrosit hücrelerinin ölümünü indüklediğini görmekteyiz. Bu patolojik süreç ROS seviyelerinde artışa neden olmaktadır [152]. MİA Krebs döngüsünde gliseralehit-3-fosfat dehidrojenazını inhibe ederek kondrositlerin ölümüne neden olur. Bu durum eklem kıkırdağında bozulmaya ve osteofit oluşumuna neden olur [153]. Yapılan birçok deney, MİA'nın in vitro ve in vivo olarak kıkırdak dokuda matriks bozulması ve kondrosit apoptozuna neden olacağını kanıtlamıştır [154, 155]. Aytekin ve ark. ratlarda diz eklem içi uygulamalarında uygulanacak ilacın optimal etkinlikte olması için dozun ne olması gerektiği arayışında olmuşlar ve bu bakış açısı ile yaptıkları çalışmada canlı sıçanlarda 100 µL, 50 µL ve 40 µL hacimlerinde kontrast solüsyonu kullanmışlardır. Dize uygulanan intraartiküler enjeksiyonlarda subdermal bölgede taşma olduğunu fark etmişler, 30 µL hacmindeki kontrast solüsyonunun eklem içi enjeksiyonunda ise taşma olmadığını gözlemlemişlerdir. Biz de uygulamamızda ratlarda sağ diz eklem içerisine 3 mg MİA'yı 30 µL SF içerisinde sulandırarak uyguladık [156]. IA MİA uygulaması Vieira de Morais ve ark. uygulamasındaki gibi IM uygulanan 50 mg/kg ketamin hidroklorir ve 10 mg/kg xylazine hidroklorid sonrası, enjeksiyon bölgesi tibial tüberositanın palpasyonu ile lokalize edilerek tüberositanın hemen üzerinde enjeksiyon bölgesini temsil eden bir çöküntü referans alındı. İğne yerleştirilmesi femur interkondiler bölgesinin palpasyonu ile gerçekleştirildi. Diz 90 derece fleksiyonda iken patellar ligamentten 26 G iğne ile tibia ve femur arasındaki boşluğa uygulandı [157]. Biz de literatürlere uygun olacak şekilde ratlarda eklem içi 3 mg olacak şekilde MİA uygulaması ile insan OA'sına benzer bir OA modeli oluşturduk [158]. Patolojik süreçteki insan OA'sına benzerlik ve avantajlar küçük hayvan modelinde MİA ile indüklenen OA modelini, çalışmamızda kullanmamızı sağlamıştır. Çalışmamızın sonucunda MİA uygulanan diz eklemlerinde OA ile uyumlu değişimleri Şekil 18'de de görüldüğü gibi kıkırdak

tabakasının incilmesi, kondrosit sayısının azalması, eklem yüzeylerinin bozulması ve hücrel yoğunluklarındaki azalma ile tespit ettik.

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) çok sayıda sebze ve meyvede özellikle de siyah üzüm kabuğu ve çekirdeğinde yer alan polifenol grubu bir bileşiktir. RES bitkilerin kendilerini fungal enfeksiyonlardan ve ultraviyole ışıktan korumak amacıyla meydana getirdiği bir fitoaleksindir [159]. Yapılan çalışmalar neticesinde RES'in çok fazla sayıda biyolojik aktivitede rol oynadığını göstermiştir. Bunlar arasında antienflamatuar aktivite, serbest radikallerin temizlenmesi, eicosanoid sentezinde değişiklikler, lipid peroksidasyonunun önlenmesi, lipid metabolizması modülasyonu, trombosit agregasyonunun engellenmesi, vazodilatasyon, antikanser ve östrojenik aktivite sayılabilir [160-162].

Moriarty ve ark. siyah Korint (kuş) üzümünden 50 adet yenilmesinin, RES içeren bir kadeh şarap ile benzer düzeyde etkinliği olacağını ifade etmişlerdir. RES sıcaklığa karşı direnci yüksek olduğundan kaynaklı birçok içecek ve yiyecek çeşitleri içerisinde aktif formu olan trans-resveratrolü barındırmakta ve oral yoldan alımda kısa bir süre içinde sindirilmekte ve hızla sistemik dolaşım içerisine katılmaktadır [102, 163, 164]. Biz de çalışmamızda RES'i oral olarak gavaj ile uygulamayı seçtik. Zhu-min Wang ve ark. yaptıkları çalışmada RES ile oral olarak 10 mg/kg dozunda tedavi edilen sıçanlarda eklem aralığına MİA enjekte etmişler, serum ve sinovyal sıvı TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-10, MMP-13 ve osteoklastik aktivite belirteci olan osteokalsini değerlendirmişlerdir. RES uygulaması sonrası bahsedilen parametrelerde azalma ve MİA ile indüklenen kırıldak doku hasarının RES tarafından hafifletildiği tespit edilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde RES, enflamatuar belirteçlerin seviyelerini azaltarak MİA ile indüklenen kırıldak doku hasarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. RES'in OA için potansiyel tedavi edici bir ajan olabileceği görüşü ortaya atılmıştır [158]. Biz de çalışmamızda RES'i oral olarak 10 mg/kg dozunda uyguladık, RES yalnız kullanımı ve HA ile birlikte uygulanmasının sinovyal sıvıda immünohistokimyasal olarak TNF-a, IL-1, IL-6, MMP-2, MMP-9 değişimini inceledik. Çalışmamızda kullanılan RES'in antienflamatuar aktivitesi, serbest radikalleri temizleme özelliği, OA patofizyolojisindeki sinovit tablosunda gerileme sağlayabileceği, HA ile birlikte uygulandığında ise HA'nın etkinliğinin artmasına yardımcı olabileceği düşüncesini

oluşturdu. Çalışmamız sonucunda RES'in HA'ya göre antienflamatuar özelliğın incelendiğı immünohistokimyasal parametrelerde daha fazla azalma sağladığı, birlikte kullanıldıklarında ise immünohistokimyasal parametrelerde enflamatuar belirteçlerin daha belirgin olarak azaldığı ve bu durumun sonucu olarak subkondral kemik ve kıkırdak dokuda daha iyi bir iyileşme olduğunu gözlemledik.

Na Qin ve ark. RES'de kondroprotektif etkinin kondrosit otofajisi ile ilişkisini belirlemek ve sebep olan mekanizmaları aydınlatmak için, farelerde medial menisküs destabilizasyonu ile deneysel OA modeli oluşturmuşlardır. RES'in eklem içi enjeksiyonu sonrası OA'da eklem kıkırdağı bozulması histopatolojik olarak OARSI skorumla sistemleri ve Safranin O ile değerlendirilmiştir. OARSI skoru sonuçlarının, OA grubundaki farelerde RES tedavisinden sonra yaklaşık %50 oranında anlamlı bir azalma olduğu izlenmiştir. Bu sonuçların, RES'in eklem kıkırdak dokusunda bozulmayı tamamen önlemediğini, ancak geciktirdiğini söylemişlerdir [165].

Hailun Gu ve ark. oral RES'in yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerindeki potansiyel OA karşıtı etkilerini araştırmak için tasarladıkları çalışmalarında fareler standart bir diyetle ve yüksek yağlı diyet ile beslemişlerdir. Bununla birlikte farelere değişen dozlarda oral resveratrol verilmiştir. Diz eklemleri histolojik inceleme için diseksiyonla çıkarılmış, 24 saat boyunca %4 paraformaldehitte sabitlenmiş ve oda sıcaklığında %10 EDTA-Na₂ içinde dekalsifiye edilmiştir. Eklemler dehidrasyon ve parafine gömme işlemlerinden sonra, eklem medial kompartmanından sagittal kesitler (5 µm) alınmıştır. Kesitler H&E, Safranin O ve Safranin O/Fast Green ile boyanarak mikroskopik olarak incelenmiş, kıkırdağın histolojik değerlendirmelerinde Modifiye Mankin skorları hesaplanmıştır. Kıkırdak histolojik olarak 1) kıkırdak yapı (altı puan), 2) kıkırdak hücreleri (üç puan), 3) boyanma (dört puan) ve 4) tidemark bütünlüğü (iki puan) açısından incelenmiştir, RES tedavisinin matriks düzeninde, tidemark çizgisinin korunmasında ve kıkırdak lezyonunda bir miktar iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir [166]. Biz de çalışmamızda OARSI ve Mankin skorumla sistemleri ile RES ile HA'nın birlikte ve ayrı ayrı kullanımlarını değerlendirdik. RES ve HA kullanımları sonrasında OARSI ve Mankin skorlamasındaki düşüşün birbirlerine benzer olduğu, birlikte kullanımlarında ise belirgin olarak daha düşük skorların olduğu görüldü.

Aytekin ve ark. ratlarda diz eklemde, eklem aralığına uygulanacak optimal çözelti miktarını 30 µL olarak belirtmişlerdir [156]. Bizde eklem içine uygulanacak HA hacmini 30 µL olacak şekilde belirledik. Carrabba ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 3 kez yapılan haftalık eklem içi HA enjeksiyonlarının tek bir kez uygulanan enjeksiyona üstün olduğu ve semptomlarda daha uzun rahatlama sağladığı gösterilmiştir [167]. Son yıllarda uygulanan HA'ların moleküler ağırlıkları kavramı önem kazanmaya başlamıştır ve farklı moleküler ağırlığa sahip HA ürünlerinin olduğu çalışmalar literatürde yer almaktadır. Bu durumun ortaya atılmasındaki en önemli sebep in vivo ve in vitro çalışmalarda HA ürünlerinde molekül ağırlıklarına göre farklı sonuçların ortaya konmasıdır. Tobetto ve ark. farklı konsantrasyona ve moleküler ağırlığa sahip HA ürünlerini nötrofil aracılığıyla oluşan kıkırdak doku dejenerasyonu üzerindeki etkiler açısından incelemiş, bu amaçla üç farklı moleküler ağırlığa sahip HA preparatı kullanmış ve sonuç olarak yüksek moleküler ağırlığa sahip HA ürünüde, GAG kaybı düşük moleküler ağırlığa sahip HA ürünlere göre daha etkili olduğunu bulmuştur [168]. Biz de çalışmamızda bu nedenlerle yüksek moleküler ağırlığa sahip HA kullandık. HA, eklem kıkırdağında ve sinoviyal sıvıda bulunan ana bileşenlerdendir, eklemde kaymayı sağlayan yağlamayı ve eklem boşluğunu doldurarak bir dolgu maddesi görevi görür [169]. Diz OA'larında eklem içi HA enjeksiyonu 2 farklı mekanizmayla fayda gösterir, diz eklemde viskoelastisitesiyi artırarak şok emici etkiyi ve eklem yağlanmasını artırır ve bununla birlikte dizde HA yapımını da destekler [170]. Altman ve ark. 10 kohort çalışması ve 7 randomize karşılaştırmalı çalışmanın dahil olduğu toplam 17 çalışmada eklem içi HA enjeksiyonların tekrarlanan dozlarda, diz OA'sında etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir. Tekrarlayan dozların ağrıyı azaltmada daha iyi ve etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Bu tekrarlı uygulamaların tedavi güvenliğini olumsuz etkilemediğini söylemişlerdir [171].

Gül ve ark. ratlarda MİA ile oluşturulan temporomandibular eklem OA modelinde yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronik asit (YMAHA) ve laktoferrin enjeksiyonlarının temporomandibular eklem kıkırdağının ve subkondral kemik dokusu üzerindeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. Eklem içi enjeksiyonlar OA modeli oluşturulduktan sonra üç hafta boyunca haftada bir kez uygulanmıştır. Histopatolojik değerlendirmede temporomandibular eklemlerin etrafında enflamatuar

hücre infiltrasyonu olduğu tespit edilmiştir. YMAHA tedavisi sonrası enflamatuvar reaksiyonlar nispeten azalmıştır. Eklem kıkırdak dokularının YMAHA uygulanan grupta normal görünüme benzer olduğu izlenmiştir [172]. Biz de çalışmamızda HA'yı üç hafta boyunca haftada bir kez uyguladık ve histopatolojik olarak OARSI ve Mankin skorlama sistemini kullandık. HA'nın skorlama sistemleri üzerinde gösterdiği gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı.

Etyopatogenezi ve tedavisi konusunda hala birçok bilinmezlikleri barındıran OA'nın; oldukça heterojen bir hastalık olması, eklem dokusundaki tek bir yapıyı hedef alan tedavilerin etkinliğinin düşük olmasına yol açmakta, herkese uyabilecek bir tedavi yönteminin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu düşüncelerden yola çıkarak OA tedavisinde eklem içerisinde farklı yapılar üzerinde etkinlik gösteren RES ve HA moleküllerini kullandık. Bu molekülleri kullanarak kıkırdak, kemik ve sinovyal doku kaynaklı OA endotiplerine bütüncül etki eden bir tedavi planı oluşturmayı amaçladık. Sinovyal enflamasyon alt yapısı ile oluşan OA modelinde RES'in antienflamatuvar ve kıkırdak doku üzerindeki yıkım belirteçlerini azaltma özelliklerinden faydalanarak bu tedavi için kullanılan HA molekülünün eklem aralığındaki kalış süresini sinovit tablosunu baskılayarak arttırmayı hedefledik. Bu durumun sonucu olarak kıkırdak rejenerasyonu ve sinovyal enflamasyonun baskılanmasına olan katkısını arttırdık. RES ve HA'nın birlikte kullanımları ile OA üzerindeki tedavi edici etkinliklerinde artış olduğunu deneyimledik.

6. SONUÇ

Ratlarda MİA uygulaması ile oluşturulan deneysel OA modelinde hem RES hem de HA tedavilerinin kondrosit apoptozunu önemli ölçüde önlediğini histopatolojik sonuçlar ile tespit ettik. İmmünohistokimyasal değerlendirmede hem RES kullanılan grupta hem de HA kullanılan grupta enflamatuvar belirteçlerde anlamlı olarak azalmanın olduğu, ayrıca tek başına RES kullanımının enflamatuvar belirteçlerde tek başına HA kullanılan gruba göre daha fazla azalma sağladığını gözlemledik. Bununla birlikte RES ve HA'nın birlikte kullanılması ile hem histopatolojik hem de immünohistokimyasal sonuçlar değerlendirildiğinde OA üzerindeki tedavi edici etkinliğin daha fazla olduğunu izlemledik. Bu durum OA üzerinde eklem dokusuna bütüncül etki edebilecek kombine moleküller ile daha iyi sonuçlar alabileceğimizi göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Attur M, Krasnokutsky S, Statnikov A, Samuels J, Li Z, Friese O, et al. Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers. 2015;67(11):2905-15.
2. Conditions NCCfC, Excellence NIfC, editors. Osteoarthritis: national clinical guidelines for care and management in adults 2008: Royal College of Physicians.
3. Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. 2020;79(6):819-28.
4. Lane N, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. 2011;19(5):478-82.
5. Chen J, Li J, Li R, Wang H, Yang J, Xu J, Zha ZJPm. Efficacy and safety of tanezumab on osteoarthritis knee and hip pains: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2017;18(2):374-85.
6. Reginster J-Y, Reiter-Niesert S, Bruyère O, Berenbaum F, Brandi M-L, Branco J, et al. Recommendations for an update of the 2010 European regulatory guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis and reflections about related clinically relevant outcomes: expert consensus statement. 2015;23(12):2086-93.
7. Latourte A, Kloppenburg M, Richette PJNRR. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. 2020;16(12):673-88.
8. Rezuş E, Cardoneanu A, Burlui A, Luca A, Codreanu C, Tamba BI, et al. The Link Between Inflammaging and Degenerative Joint Diseases. 2019;20(3):614. PubMed PMID: doi:10.3390/ijms20030614.
9. Martel-Pelletier J, Alaaeddine N, Pelletier J-PJFB. Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. 1999;4(4):d694-703.
10. Shen S, Guo J, Luo Y, Zhang W, Cui Y, Wang Q, et al. Functional proteomics revealed IL-1 β amplifies TNF downstream protein signals in human synoviocytes in a TNF-independent manner. 2014;450(1):538-44.
11. Tak PP, Firestein GSJTJoci. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. 2001;107(1):7-11.
12. Yamamoto Y, Gaynor RBJTJoci. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. 2001;107(2):135-42.

13. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BBJTJoI. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF- κ B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. 2000;164(12):6509-19.
14. Xinmin Y, Jian HJOS, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, Endodontology. Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model. 2005;100(3):e35-e8.
15. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A, editors. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2019: Elsevier.
16. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;2015(11).
17. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *Jama*. 2021;325(6):568-78.
18. Di Nicola V. Degenerative osteoarthritis a reversible chronic disease. *Regenerative therapy*. 2020;15:149-60.
19. Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;2921-45.
20. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997;56(11):641-8.
21. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2012;85(1):49-56.
22. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the world health organization*. 2003;81(9):646-56.
23. Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):819-28.
24. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(35):9332-6.
25. Nascimento BR, Brant LCC, Yadgir S, Oliveira GMM, Roth G, Glenn SD, et al. Trends in prevalence, mortality, and morbidity associated with high systolic blood pressure in Brazil from

- 1990 to 2017: estimates from the “Global Burden of Disease 2017”(GBD 2017) study. *Population Health Metrics*. 2020;18:1-22.
26. Quicke J, Conaghan P, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis and cartilage*. 2022;30(2):196-206.
 27. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(3):355-69.
 28. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British medical bulletin*. 2013;105(1):185-99.
 30. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine*. 2000;133(8):635-46.
 31. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(9):769-81.
 32. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(10):3194-204.
 33. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(1):172-80.
 34. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts: a large-scale population-based study. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(6):779-86.
 35. Muthuri S, McWilliams D, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(11):1286-93.
 36. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2014;28(1):5-15.
 37. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1996;39(4):648-56.

38. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(1):129-36.
39. van den Bosch MH, Blom AB, van der Kraan PM. Inflammation in osteoarthritis: Our view on its presence and involvement in disease development over the years. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2023.
40. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(8):1039-49.
41. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(5):505-14.
42. Kellgren JH. The epidemiology of chronic rheumatism. *Atlas of standard radiographs of arthritis*. 1963;2:22-3.
43. Hunter D, Arden N, Conaghan P, Eckstein F, Gold G, Grainger A, et al. Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise. *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(8):963-9.
44. Anirudh K, Yeole SN. A Contemporary Review on Knee Injuries and Protective Pads. Innovative Design, Analysis and Development Practices in Aerospace and Automotive Engineering: Proceedings of I-DAD 2020. 2021:493-9.
45. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, et al., editors. *Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2005: Elsevier.
46. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, Møller MB, Krogsaard MR, Grum-Schwensen T, et al. Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage. *Science translational medicine*. 2016;8(346):346ra90-ra90.
47. Syx D, Tran PB, Miller RE, Malfait A-M. Peripheral mechanisms contributing to osteoarthritis pain. *Current rheumatology reports*. 2018;20:1-11.
48. Baker K, Grainger A, Niu J, Clancy M, Guermazi A, Crema M, et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;annrheumdis121426.
49. Wood MJ, Leckenby A, Reynolds G, Spiering R, Pratt AG, Rankin KS, et al. Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients. *JCI insight*. 2019;4(2).

50. Wang X, Hunter D, Jin X, Ding C. The importance of synovial inflammation in osteoarthritis: current evidence from imaging assessments and clinical trials. *Osteoarthritis and cartilage*. 2018;26(2):165-74.
51. Richard F Loeser MDH, MD, PhD:Karen Law, MD, FACP. Pathogenesis of osteoarthritis. up to date. 2023.
52. Aigner T, Schmitz N. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis. *Rheumatology*. 2011;414(23):1741-59.
53. Thirumaran AJ, Deveza LA, Atukorala I, Hunter DJ. Assessment of Pain in Osteoarthritis of the Knee. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(7):1139.
54. Arai K, Misumi K, Carter S, Shinbara S, Fujiki M, Sakamoto H. Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) degradation and synthesis in equine joint disease. *Equine veterinary journal*. 2005;37(1):31-6.
55. Loeser RF, Carlson CS, Carlo MD, Cole A. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1 β and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(9):2349-57.
56. Poulet B, Staines KA. New developments in osteoarthritis and cartilage biology. *Current opinion in pharmacology*. 2016;28:8-13.
57. Malfait A-M. Osteoarthritis year in review 2015: biology. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24(1):21-6.
58. Bordon G, Berenbaum F, Distler O, Luciani P. Harnessing the multifunctionality of lipid-based drug delivery systems for the local treatment of osteoarthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;168:115819.
59. Malfait A-M, Miller RE, Miller RJ. Basic mechanisms of pain in osteoarthritis: experimental observations and new perspectives. *Rheumatic Disease Clinics*. 2021;47(2):165-80.
60. RD A. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update; American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1905-15.
61. David J Hunter SB-Z. Osteoarthritis. *Seminar*. 2019;Lancet 2019; 393: 1745–59.
62. Karsdal M, Bay-Jensen A, Lories R, Abramson S, Spector T, Pastoureau P, et al. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;annrheumdis-2013-204111.

63. Karsdal M, Michaelis M, Ladel C, Siebuhr A, Bihlet A, Andersen J, et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis and cartilage*. 2016;24(12):2013-21.
64. Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri NM, Dennison EM, Rizzoli R, Reginster J-Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging clinical and experimental research*. 2018;30:111-7.
65. Aydemir T, Çırpan R, Tekinsoy Kartın P. Diz osteoartriti olan bireylere uygulanan Akupres' in ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesine etkisi: Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi; 2018.
66. Tsertsvadze A, Grove A, Freeman K, Court R, Johnson S, Connock M, et al. Total hip replacement for the treatment of end stage arthritis of the hip: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e99804.
67. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, Hagen KB, Danneskiold-Samsøe B, Dagfinrud H, Lund H. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(3).
68. Santos MM, Santos AM, Carvalho Nascimento JA, Santana CC, Oliveira AMS, Cezar SVS, et al. Devices for osteoarthritis symptoms treatment: a patent review. *Expert Review of Medical Devices*. 2024;21(1-2):91-107.
69. He Z, Wang B, Hu C, Zhao J. An overview of hydrogel-based intra-articular drug delivery for the treatment of osteoarthritis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;154:33-9.
70. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan M, Arden N, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra S, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(3):363-88.
71. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9).
72. Idres FA, Samaan M. Intra-articular platelet-rich plasma vs. corticosteroid injections efficacy in knee osteoarthritis treatment: a systematic review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023;85(2):102-10.
73. Mangal A, Shubhasree M, Devi P, Jadhav A, Prasad SA, Kumar K, et al. Clinical evaluation of Vatari guggulu, Maharasnadi kwatha and Narayan taila in the management of osteoarthritis knee. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*. 2017;8(3):200-4.

74. Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta biomaterialia*. 2013;9(7):7081-92.
75. Ramezanifard R, Kabiri M. Effects of platelet rich plasma and chondrocyte co-culture on MSC chondrogenesis, hypertrophy and pathological responses. *EXCLI journal*. 2017;16:1031.
76. Peeters C, Leijns MJ, Reijman M, van Osch G, Bos P. Safety of intra-articular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: a systematic literature review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(10):1465-73.
77. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, Rasmussen S. A randomized, controlled trial of total knee replacement. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1597-606.
78. Pontes-Quero GM, Garcia-Fernandez L, Aguilar MR, San Román J, Cano JP, Vázquez-Lasa B, editors. *Active viscosupplements for osteoarthritis treatment. Seminars in arthritis and rheumatism*; 2019: Elsevier.
79. Rezuş E, Cardoneanu A, Burlui A, Luca A, Codreanu C, Tamba BI, et al. The link between inflammaging and degenerative joint diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(3):614.
80. Karsdal M, Bay-Jensen A, Lories R, Abramson S, Spector T, Pastoureau P, et al. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(2):336-48.
81. Chow YY, Chin K-Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*. 2020;2020.
82. Hu S, Mao G, Zhang Z, Wu P, Wen X, Liao W, Zhang Z. MicroRNA-320c inhibits development of osteoarthritis through downregulation of canonical Wnt signaling pathway. *Life sciences*. 2019;228:242-50.
83. Atukorala I, Kwoh C, Guermazi A, Roemer F, Boudreau R, Hannon M, Hunter D. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(2):390-5.
84. Oo WM, Yu SP-C, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert opinion on emerging drugs*. 2018;23(4):331-47.
85. Prehm P. Release of hyaluronate from eukaryotic cells. *Biochemical Journal*. 1990;267(1):185-9.
86. Weissmann B, Meyer K. The structure of hyalobiuronic acid and of hyaluronic acid from umbilical Cord1, 2. *Journal of the american chemical society*. 1954;76(7):1753-7.

87. Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(7):528-39.
88. Gupta S, Hawker G, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology*. 2005;44(12):1531-7.
89. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:1-14.
90. Bates E, Harper G, Lowther D, Preston B. Effect of oxygen-derived reactive species on cartilage proteoglycan-hyaluronate aggregates. *Biochemistry international*. 1984;8(5):629-37.
91. Saari H, Konttinen Y. Determination of synovial fluid hyaluronate concentration and polymerisation by high performance liquid chromatography. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(7):565.
92. Barbucci R, Lamponi S, Borzacchiello A, Ambrosio L, Fini M, Torricelli P, Giardino R. Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*. 2002;23(23):4503-13.
93. Belmonte C, Pozo MA, Balazs E. Modulation by hyaluronan and its derivatives (hylans) of sensory nerve activity signalling articular pain. *WENNER GREN INTERNATIONAL SERIES*. 1998:205-18.
94. Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2004;204(2):99-107.
95. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, Micali A, Prestipino V, Vaccaro M, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011;1812(9):1170-81.
96. Lajeunesse D, Delalandre A, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*. 2003;33(4):703-10.
97. Prasadam I, Crawford R, Xiao Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes—possible pathogenic role in osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(3):621-34.
98. Hiraoka N, Takahashi K, Arai Y, Honjo K, Nakagawa S, Tsuchida S, et al. 164 hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 AND il-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;(17):S97.

99. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T. Inhibition of interleukin-1 β -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(2):516-25.
100. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer research*. 2004;24(5A):2783-840.
101. Takaoka M. Of the phenolic substrate of hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *J Fac Sci Hokkaido Imper Univ*. 1940;3:1-16.
102. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clinical biochemistry*. 1997;30(2):91-113.
103. Siemann E, Creasy L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*. 1992;43(1):49-52.
104. de Lorgeril SR. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339(8808):1523-6.
105. Csaki C, Keshishzadeh N, Fischer K, Shakibaei M. Regulation of inflammation signalling by resveratrol in human chondrocytes in vitro. *Biochemical pharmacology*. 2008;75(3):677-87.
106. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature reviews Drug discovery*. 2006;5(6):493-506.
107. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Molecular nutrition & food research*. 2005;49(5):472-81.
108. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Gruoso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015.
109. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug metabolism and disposition*. 2004;32(12):1377-82.
110. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clinical biochemistry*. 2003;36(1):79-87.
111. Farhan M, Rizvi A. The pharmacological properties of red grape polyphenol resveratrol: clinical trials and obstacles in drug development. *Nutrients*. 2023;15(20):4486.

112. Yang S, Sun M, Zhang X. Protective effect of resveratrol on knee osteoarthritis and its molecular mechanisms: a recent review in preclinical and clinical trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:921003.
113. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(1):33-42.
114. Jimi E, Huang F, Nakatomi C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(24):6275.
115. Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1 β -induced NF- κ B-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11:1-17.
116. Zeddou M. Osteoarthritis is a low-grade inflammatory disease: obesity's involvement and herbal treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;2019.
117. Gu H, Jiao Y, Yu X, Li X, Wang W, Ding L, Liu L. Resveratrol inhibits the IL-1 β -induced expression of MMP-13 and IL-6 in human articular chondrocytes via TLR4/MyD88-dependent and-independent signaling cascades. *International journal of molecular medicine*. 2017;39(3):734-40.
118. Liu J, Lv X. Resveratrol relive osteoarthritis through reducing inflammatory reactions. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(5):5177-83.
119. Dave M, Attur M, Palmer G, Al-Mussawir HE, Kennish L, Patel J, Abramson SB. The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(9):2786-97.
120. Shakibaei M, Mobasheri A, Buhrmann C. Curcumin synergizes with resveratrol to stimulate the MAPK signaling pathway in human articular chondrocytes in vitro. *Genes & nutrition*. 2011;6:171-9.
121. Lei M, Liu S-q, Liu Y-l. Resveratrol protects bone marrow mesenchymal stem cell derived chondrocytes cultured on chitosan-gelatin scaffolds from the inhibitory effect of interleukin-1 β . *Acta Pharmacologica Sinica*. 2008;29(11):1350-6.
122. Gambari L, Cellamare A, Grassi F, Grigolo B, Panciera A, Ruffilli A, et al. Overview of anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of polyphenols to halt osteoarthritis: from preclinical studies to new clinical insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15861.
123. Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M. Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196625.

124. Huang T-L, Hsu H-C, Yang K-C, Yao C-H, Lin F-H. Effect of different molecular weight hyaluronans on osteoarthritis-related protein production in fibroblast-like synoviocytes from patients with tibia plateau fracture. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2010;68(1):146-52.
125. Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M. Joint unloading inhibits articular cartilage degeneration in knee joints of a monosodium iodoacetate-induced rat model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(7):1084-93.
126. Yokota H, Leong DJ, Sun HB. Mechanical loading: bone remodeling and cartilage maintenance. *Current osteoporosis reports*. 2011;9:237-42.
127. Hunziker EB, Lippuner K, Keel M, Shintani N. An educational review of cartilage repair: precepts & practice—myths & misconceptions—progress & prospects. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(3):334-50.
128. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57.
129. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour JP, Msika P, Baudouin C, Henrotin YE. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):1193-203.
130. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(1):35-44.
131. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(1):16-21.
132. Stolz M, Gottardi R, Raiteri R, Miot S, Martin I, Imer R, et al. Early detection of aging cartilage and osteoarthritis in mice and patient samples using atomic force microscopy. *Nature nanotechnology*. 2009;4(3):186-92.
133. De Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Van Osch GJ, Zuurmond A-M, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2012;20(12):1484-99.
134. Scanzello CR, Plaas A, Crow MK. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Current opinion in rheumatology*. 2008;20(5):565-72.
135. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*. 2009;11:1-16.
136. Nam J, Aguda BD, Rath B, Agarwal S. Biomechanical thresholds regulate inflammation through the NF- κ B pathway: experiments and modeling. *PLoS One*. 2009;4(4):e5262.

137. Fosang AJ, Little CB. Drug insight: aggrecanases as therapeutic targets for osteoarthritis. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2008;4(8):420-7.
138. Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2012;1825(1):29-36.
139. Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(5):601-4.
140. Mobasheri A, van Spil WE, Budd E, Uzielienė I, Bernotienė E, Bay-Jensen A-C, et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Current opinion in rheumatology*. 2019;31(1):80-9.
141. Oo WM. Prospects of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2022;38(2):397-432.
142. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020;29.
143. Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis and cartilage*. 2022;30(1):10-6.
144. Shirley PY, van Middelkoop M, Ferreira ML, Devezá L, Bierma-Zeinstra SM, Venkatesha V, Hunter DJ. The OA Trial Bank: Update of individual patient data meta-analysis of intra-articular glucocorticoids in persons with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage Open*. 2023;5(2):100362.
145. Castro-Dominguez F, Vargas-Negrin F, Perez C, Gutierrez-Prieto H, Rebollo P. Unmet needs in the osteoarthritis chronic moderate to severe pain management in Spain: a real word data study. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8(3):1113-27.
146. Malenfant JH, Batsis JA. Obesity in the geriatric population—a global health perspective. *Journal of global health reports*. 2019;3.
147. Grässel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Research*. 2020;9.
148. Pelletier J-P, Altman RD, Martel-Pelletier J. Experimental models of osteoarthritis: usefulness in the development of disease-modifying osteoarthritis drugs/agents. *Clinical Practice*. 2010;7(6):621.
149. Kim JE, Song D-h, Kim SH, Jung Y, Kim SJ. Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194288.

150. Grossin L, Cournil-Henrionnet C, Pinzano A, Gaborit N, Dumas D, Etienne S, et al. Gene transfer with HSP 70 in rat chondrocytes confers cytoprotection in vitro and during experimental osteoarthritis. *The FASEB journal*. 2006;20(1):65-75.
151. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2016;11:1-27.
152. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis. A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(9):1670-9.
153. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicologic pathology*. 2003;31(6):619-24.
154. Marker CL, Pomonis JD. The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis pain in the rat. *Pain Research: Methods and Protocols*. 2012:239-48.
155. 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. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2010;24(4):538-46.
156. Peters HC, Otto TJ, Enders JT, Jin W, Moed BR, Zhang Z. The protective role of the pericellular matrix in chondrocyte apoptosis. *Tissue Engineering Part A*. 2011;17(15-16):2017-24.
157. Aytekin K, Uysal M, Şahiner GG, Danişman M, Baş O, Takır S, et al. Evaluation of different intraarticular injection volumes to assess optimum efficient amount; an experimental study in rat knee joints. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2020;101:106658.
158. Moraes SVd, Czczko NG, Malafaia O, Ribas Filho JM, Garcia JBS, Miguel MT, et al. Osteoarthritis model induced by intra-articular monosodium iodoacetate in rats knee. *Acta cirurgica brasileira*. 2016;31:765-73.
159. Wang Z-M, Chen Y-C, Wang D-P. Resveratrol, a natural antioxidant, protects monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;83:763-70.
160. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life sciences*. 2000;66(8):663-73.
161. Ozgová Š, Heřmánek J, Gut I. Different antioxidant effects of polyphenols on lipid peroxidation and hydroxyl radicals in the NADPH-, Fe-ascorbate-and Fe-microsomal systems. *Biochemical pharmacology*. 2003;66(7):1127-37.

162. Zhang Q, Tang X, Lu QY, Zhang ZF, Brown J, Le AD. Resveratrol inhibits hypoxia-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF expression in human tongue squamous cell carcinoma and hepatoma cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2005;4(10):1465-74.
163. Çetin R, Devrim E, Kılıçoğlu B, Avcı A, Çandır Ö, Durak İ. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *Journal of Applied Toxicology*. 2006;26(1):42-6.
164. Bavaresco L, Vezzulli S. Stilbene phytoalexin physiology in grapevine (*Vitis* spp.) as affected by viticultural factors. *Drug Development from New Molecules: Edizioni Studium*; 2006. p. 389-410.
165. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *science*. 1997;275(5297):218-20.
166. Qin N, Wei L, Li W, Yang W, Cai L, Qian Z, Wu S. Local intra-articular injection of resveratrol delays cartilage degeneration in C57BL/6 mice by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway. *Journal of pharmacological sciences*. 2017;134(3):166-74.
167. Gu H, Li K, Li X, Yu X, Wang W, Ding L, Liu L. Oral resveratrol prevents osteoarthritis progression in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Nutrients*. 2016;8(4):233.
168. Gigante A, Callegari L. The role of intra-articular hyaluronan (Sinovial®) in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology international*. 2011;31:427-44.
169. Tobetto K, Yasui T, Ando T, Hayaishi M, Motohashi N, Shinogi M, Mori I. Inhibitory effects of hyaluronan on [14C] arachidonic acid release from labeled human synovial fibroblasts. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1992;60(2):79-84.
170. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and translational medicine*. 2018;7(1):6.
171. Nguyen C, Lefèvre-Colau M-M, Poiraudau S, Rannou F. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(3):184-9.
172. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M, editors. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2018: Elsevier.
173. Koca CG, Yıldırım B, Özmen Ö, Cicek MF, İğneci M, Kırarslan Ö, Erdil A. Comparison of the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and lactoferrin in mono-iodoacetate-induced temporomandibular joint osteoarthritis: A histomorphometric, immunohistochemistry, and micro-computed tomography analysis. *Joint diseases and related surgery*. 2023;34(1):166.

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ömer Faruk ÇELİK
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu :
Medeni durumu :
Askerlik durumu :
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

2. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2020-Halen / Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
2012-2018 / Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
2008-2012/ Sakarya Fen Lisesi

3. Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2018-2019/ Pratisyen Hekim
2020- Halen/ Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Asistan Hekim

4. Mesleki Deneyimi

2018-2019 /Dilovası Devlet Hastanesi
2020-Halen /Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

5. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Yok

6. Bilimsel İlgi Alanları Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

ÇAKIT, M. O., Busem, A. T. A. R., Ayaz, S. Z., Çelik, Ö. F., Gürdal, A. G., & ÇAKIT, B. D. (2023). Comorbidity of lipedema and fibromyalgia; effects on disease severity, pain and health-related quality of life. *Journal of Medicine and Palliative Care*, 4(3), 234-240.

7. Bilimsel Etkinlikleri Aldığı burslar Ödüller Projeleri Verdiği konferans ya da seminerler Katıldığı paneller (panelist olarak)

Yok

8. Diğer Bilgiler Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar Diğer üyelikleri

1. 28. Uluslararası Katılımlı Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi,8-11Nisan 2021, Online

2.Temel EMG Kursu – Teorik Program, 21-22 Kasım 2021, Online

3. FTR Kurs Günleri Kongresi,9-12 Aralık2021, Antalya

4. 29. Uluslararası Katılımlı Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, 2- 6 Mart 2022, Antalya

9. EKLER

EK -1: TEZ KONU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.02.2024-333988



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--333988
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

19.02.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 12.02.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 117 (yüz on yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLL488U8U* Pin Kodu : 07172
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: <http://sbu.edu.tr>

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

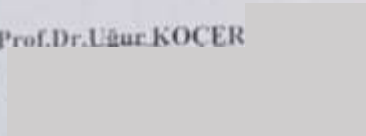
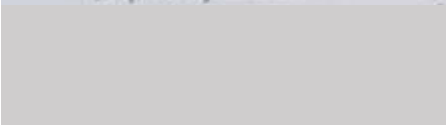
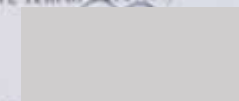
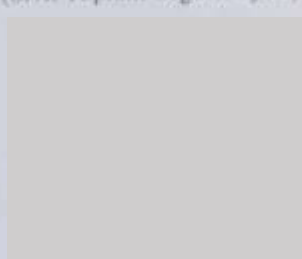
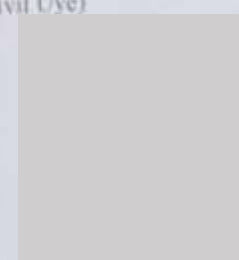
Bilgi için: Levent YILDIRIM
Önvanı: Uzman



EK- 2: TEZ KONU ONAY FORMU

S NO		GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Kübra KOÇAKLI	GTF Çocuk Sağ ve Hst	Febril konvülsiyon geçiren hastaların demografik verileri ve beslenme şekli ile febril konvülsiyon arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
2	Dr. Onur Emre ÜNAL	GTF Aile Hek AD.Bşk.lığı	Eyde Sağlık Hizmetleri'nde takipli olan 65 yaş ve üstü hastaların Pnömonik ve İnfluenza aşıları ile aşılanma oranları, aşı reddi ile ilgili görüşleri ve etki eden faktörler	Kabul Edildi.
3	Dr. Sena TAMER	Ankara Şehir SUAM	Acil servis travma nedeniyle başvuran 7-17 yaş arası çocuklarda periferik damaryolu açılırken topikal anestezi spreyin ağrıya etkisi"	Kabul Edildi.
4	Dr. Oğuz Mehmet ÇEVİK	GTF Çocuk Cerrahi AD.Bşk.lığı	Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeksin (SII) testis torsiyonu ve epididimoorşit ayırıcı tanısındaki etkinliği	Kabul Edildi.
5	Dr.Büşra ŞEN YILDIRIM	GTF Kadın Hst ve Doğ AD.	Pan-İmmün inflamasyon değerinin (PIV) over kanseri prognozunun öngöründeki yeri	Kabul Edildi.
6	Dr.Çizel PALAS	Ankara Sağlık SUAM	NonEktazik Kornea Patolojilerinde,DALK ve PKP Cerrahisinin, Yüksek Sıralı Aberasyonlara ve Görsel Fonksiyonlara Etkisi	Kabul Edildi.
7	Dr.Bekem GÜVENİR	Ankara Sağlık SUAM	Çocukluk Çağı Katarakt Cerrahisi ve Görsel Rehabilitasyon Sonuçlarımız	Kabul Edildi.
8	Dr.Ömer Faruk ÇELİK	Ankara Sağlık SUAM	Resveratrol ve hyaluronik asitin ratlarda oluşturulan deneysel osteoartrit modelinde tedavi edici etkinliğinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
9	Dr. Aylin VAR	GTF Tıbbi Mikrobiyoloji AD	Akciğer Tüberkülozunun laboratuvar tanısında Xperd MTB/RIF ultra testinin dışı örneklerinde tanısız performansının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
10	Dr.Atakan ERDOĞAN	Ankara Sağlık SUAM	2-15 Yaş Arası Onkol İkili kırıklarında plak ile osteosentez ve TEN uygulama tedavilerinin sonuçlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.
11	Dr. Efe Volga ÖZKAN	Ankara Şehir SUAM	Koroner arter bypass cerrahisinde total intravenöz anestezi veya inhalasyon anestezisinin inflamatuvar bio belirteçlere etkisi ve bunların erken postoperatif komplikasyonlara ilişkisi	Kabul Edildi.
12	Dr.Ayşe Güliz KIRIKÖZ	Ankara Sağlık SUAM	Supraspinatus tendinopatisinde fizik tedaviye eklenme kuru iğnelemenin etkinliğinin araştırılması	Kabul Edildi.
13	Dr. Eda Nur ALDEMİR	Ankara Şehir SUAM	Term gebeliklerde Plasenta Dekolmanı tanısı alan gebeler ile sağlıklı gebelerin hemogram parametreleri ile delta nötrofil indeks (DNI) düzeylerinin plasenta dekolmanını öngörme ve kötü doğum sonuçlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
14	Dr. Meryem YILDIZ	Ankara Şehir SUAM	Ebeveynlerinde Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Olan Prediyabeti Olmayan Kişilerde Sarkopeni Sıklığının Tespiti ve Sarkopeni ile Trigliserid-Glukoz indexi ve Nötrofil/Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi "	Kabul Edildi.
15	Dr. Buse BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK	Ankara Şehir SUAM	Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Genlerin Mesanenin Papiller Ürotelyal Karsinomlarındaki Yeri "	Kabul Edildi.
16	Dr. Reyhan İrem MUTLU	Ankara Şehir SUAM	'Acil Servislerde Sepsis Tanısı Alan Hastalarda Hızlı Seri Entübasyonda İndüksiyon Ajanı Olarak Ketamin ve Etomidatın Karşılaştırılması: Randomize Kontrollü Bir Çalışma	Kabul Edildi.
17	Dr. Ramazan Burak TOLU	Ankara Şehir SUAM	37 Hafta ve Üstü Gebeliklerde Kategori 3 Nst ile Dni (Delta Nötrofil İndex) ilişkisi'	Kabul Edildi.
18	Dr. Ufuk TAKAK	Ankara Şehir SUAM	'Geriatrik hastalarda propofol ile genel anestezi indüksiyonu için Gözlemci Uyanıklık / Sedasyon	Kabul Edildi.

EK- 3: TEZ ETİK ONAY FORMU

	T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi "Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri"
Toplantı No: 0079	29.01.2024
PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Deneysel Osteoartritte <i>resveratrol</i> ve <i>hyaluronik asit</i> in tedavi edici etkinliği.	
SORUMLU ARAŞTIRMACI : Prof.Dr.Bariş NACIR, <u>Tıpta Uzmanlık Tezi</u> Ankara Eğitim ve Araştırma Hast. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği (Ast.Dr.Ömer Faruk Çelik, Doç.Dr.Nihat Yumuşak, Uzm.Dr.Nadide Koca, Prof.Dr.Gökhan Koca, Prof.Dr.Bariş Nacır)	
ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):	
KARAR: 758.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden "ETİK" değerlendirmesinde "UYGUN" "OLDUĞUNA"/" ~~OLMADIĞINA~~ " "OYBİRLİĞİ" / " ~~OYÇOKLUĞU~~ " ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına "İZİN" "VERİLMİŞTİR" / " ~~VERİLMEMİŞTİR~~ ".	
Prof.Dr.Uğur KOCER 	Prof.Dr.Gökhan KOCA (Raportör) 
Doç.Dr. Aylin AKBULUT 	Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN (Raportör ve Kurul Sekreteri) 
Ahmet Zeki GULER (Sivil Toplum Örgütü Üyesi) 	Gülcan BAŞEĞMEZ (Sivil Üye) 

EK-4: DENEY HAYVANLARI SERTİFİKASI

