



T.C

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL OSTEOKONDRAL
DEFEKTLERDE İNTRAARTİKÜLER IGF-1 ve
HYALÜRONİK ASİD UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Celil ALEMDAR

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İstemi YÜCEL

DÜZCE, 2010



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OSTEOKONDRAL
DEFEKTLERDE İNTRAARTİKÜLER IGF-1 ve
HYALÜRONİK ASİD UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Celil ALEMDAR

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İstemi YÜCEL

DÜZCE, 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimimde katkısı olan, başta tez hocam Yrd. Doç. Dr. İstemi YÜCEL ve diğer hocalarım Doç. Dr.Kamil ÇAĞRI KÖSE, Doç. Dr.Zafer ORHAN, Doç.Dr. Tolga TÜZÜNER olmak üzere asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim. Tezimde bana yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Havva ERDEM ve bütün Patoloji anabilim Dalı görevlilerine teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu günlerime gelmemi sağlayan, yardım ve desteklerinden her zaman faydalandığım başta annem, babam, kardeşlerim olmak üzere bütün yakınlarıma; iyi ve kötü günlerimizde sevinç ve hüznümüzü paylaştığımız, beni hiç yalnız bırakmayan eşim Elif'e; doğduğu günden itibaren ailemizin mutluluk kaynağı olan kızım Ebrar'a; ayrıca gerek mesleki hayatımda yanımda olan tecrübe ve deneyimlerinden istifade ettiğim, gerekse ihtiyaç duyduğumda yanımda olan samimiyetlerine minnettar olduğum bütün dostlarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Celil ALEMDAR

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Eklem Kıkırdığının Yapısı ve Görevleri.....	3
2.1.1. Eklem Kıkırdığının Yapısı.....	3
2.1.2. Eklem Kıkırdığının Bölgeleri.....	3
2.1.3. Kıkırdak Matriksi	6
2.1.4. Kıkırdak Tipleri.....	6
2.1.5. Kıkırdak Dokusunun Hücresel Yapısı ve Biyolojisi.....	7
2.1.6. Biyomekanik.....	10
2.1.7. Kıkırdak Yaralanma Tipleri.....	10
2.1.8. Kıkırdak İyileşmesi.....	11
2.1.9. Kıkırdak Yaralanmalarında Kullanılan Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	16
2.1.10. Kıkırdak Defektlerinde Uygulanan Tedavi Yöntemleri.....	19
2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (Insulin Like Growth Factor-IGF).....	26
2.2.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörlerinin Kimyasal Yapısı.....	27
2.2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler ve Fonksiyonları.....	27
2.2.3. IGF Reseptörleri.....	28
2.2.4. IGF'lerin Sentez, Salınım ve Görevleri.....	29
2.2.5. IGF'lerin Dolaşım Düzeylerinin Kontrolü.....	30
2.2.6. IGF-I'in Hücre İletiminde ve Miyogenezisdeki Rolü.....	31
2.2.7. IGF-I'in Kemik ve Kıkırdak Dokusu Üzerine Etkisi.....	32
2.3. Hyalronik Asit (HA).....	33
2.3.1. Hyalüronik Asidin Yapısı.....	33
2.3.2. HA'in Biyolojik Rolü.....	34
2.3.3. HA Biyosentezi.....	34
2.3.4. HA'in Eklemlerdeki Fonksiyonu.....	35
2.3.5. İntraartiküler HA Enjeksiyonunun Etkileri.....	35

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
3.1. Çalışma Grupları.....	37
3.2. Hayvanların Hazırlanması	37
3.3. Cerrahi Teknik.....	37
3.4. Değerlendirme.....	40
3.4.1. Histopatolojik Değerlendirme.....	42
3.5. İstatistik.....	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	63
7. TÜRKÇE ÖZET.....	64
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	65
9. KAYNAKLAR.....	66
10. RESİMLEMELER LİSTESİ	74
10.1. Resimler listesi.....	74
10.2. Tablolar listesi.....	75
10.3. Şekiller listesi.....	75
11. ÖZGEÇMİŞ.....	76
12. EKLER.....	77
Ek-1. Etik Kurul Onay Örneği.....	78

SİMGE ve KISALTMALAR

BMPs : Bone morfojenik protein
BP : Bağlayıcı protein
DMSO : Dimetil sülfoksit
EHA : Eklem hareket açıklığı
FMS : Fibromiyalji sendromu
GH : Büyüme hormonu
HA : Hyalüronik asit
hPL : Plasental laktojenik hormon
IGF-I : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL : İnterlökin
IGFBP : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IGF-I R : IGF-I reseptörleri
kDa : Kilodalton
KMY : Kemik mineral yoğunluğu
MAPK : Mitojen aktiviteli protein kinaz
mg/L : Miligram/Litre
mm : Milimetre
M6F : Manno-6-fosfat
MPS : Mukopolisakkaridoz
MSM : Metilsülfonilmetan
MPA : Metil prednizolon asetat
NSIL : Nonsuppressible insulin like activity
PGA : Poliglikolik asit
PGE 2 : Prostoglandin E2
PI3K : Fosfatidilinozitol 3-kinaz
PLA : Polilaktik asit
SAM : S-adenozil metiyonin
TGF- β : Transforming growth faktör-beta
TNF-Alfa : Tümör nekrozis faktör alfa
 $\mu\text{g/mL}$: Mikrogram/mililitre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eklem kıkırdağı sıklıkla travmaya maruz kalan, iyileşme kabiliyeti sınırlı bir dokudur (1). Kıkırdak yaralanmaları ve kıkırdak yaralanmasının başlattığı dejeneratif süreçle ilgili hastalıklar toplumda ciddi iş gücü kaybı oluşturmakta ve büyük bir ekonomik yük getirmektedir. Travmanın derinliği, genişliği ve yaralanan bölgenin anatomik yeri, kıkırdak iyileşmesinin kalitesini etkileyen başlıca faktörler arasındadır (2, 3). Eklem kıkırdağı yaralanmaları, dejeneratif artrit sürecini başlatmakta ve diz ve kalça osteoartriti gibi toplumda yaygın görülen eklem hastalıklarının başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır (4). Genç hastalarda spor yaralanmaları kıkırdak yaralanmalarının başlıca nedenlerinden birisidir.

Spor yaralanmalarında kıkırdak harabiyeti ile birlikte eklem içi yapılarda, bağlarda ve subkondral kemikte yaralanma olabilir (3). Atravmatik nedenlerle ortaya çıkan osteokondritis dissekans gibi hastalıklar da kıkırdak bütünlüğünde bozulma ile karşımıza çıkmaktadır.

Kıkırdak yaralanmaları, yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilemektedir. Ağrı, fiziksel fonksiyonların kısıtlanması gibi şikâyetler nedeniyle etkilenen bireylerde önemli sorunlar oluşturmaktadır.

Kıkırdak yaralanmaları, tedavi yöntemleri yeterince gelişmediği için özellikle genç sporcularda ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kıkırdak lezyonlarında; lezyon bölgesine progenitor hücrelerin gelmesini sağlayabilecek kanlanmayı artıran teknikler (artroskopik subkondral drilleme, mikrokirik oluşturma, kondroabrazyon) ile allogreftler, otogreftler, sentetik polimerler, periosteal ve perikondral flepler gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır (5). Ancak kıkırdak üzerine uygulanacak her türlü cerrahi işlemin artrit sürecini hızlandırabileceği unutulmamalıdır.

Büyüme faktörleri içerisinde önemli bir rol üstlenen insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF; Insulin-like growth factor), son zamanlarda üzerinde araştırmaların yoğunlaştığı moleküllerden biridir. IGF-I kemik hücresinin proliferasyonunu, farklılaşmasını, DNA sentezini, kollajen ve nonkollajen proteinlerin sentezini artırır (6). Hyalüronik asit insanlarda osteoartritli eklemlerde özellikle ağrıyı gidermek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılmaktadır (7). Hyalüronik asidin ratlarda, epifizyel büyüme plağı ve eklem kıkırdağında proteoglikan kaybını azalttığı, yapısal kıkırdak hasarını önlediği, artritlik eklemlerde akut enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (8).

Kıkırdak yaralanmalarında iyileşme, kana özgü sitokinler, büyüme faktörleri, kemik iliği hücreleri ve kanın bölgeye geçişine bağlıdır. Büyüme faktörleri içerisinde önemli bir rol üstlenen IGF, son zamanlarda üzerinde araştırmaların yoğunlaştığı moleküllerden biridir.

IGF-I kemik hücresinin proliferasyonunu, farklılaşmasını, DNA sentezini, kollajen ve nonkollajen proteinlerin sentezini artırır. IGF-I epifiz plağında kondrositlerin oluşumunu stimüle ederek kemiğin uzunlamasına gelişimini sağlar. Hyalüronik asidin, in vitro çalışmalarda lökosit fonksiyonlarını azalttığı ve inflamatuvar hücrelerin proliferasyon, migrasyon, kemotaksis ve fagositoz işlevlerini etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada deneysel osteokondral defekt oluşturulan ratlarda insülin-like growth faktor-I ve hyalüronik asidin uygulamalarının sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eklem Kıkırdağının Yapısı ve Görevleri

Eklem kıkırdağının kan dolaşımı, lenfatik drenaj ve sinir sistemi ile herhangi bir bağlantısı yoktur. Kıkırdağın yapısını genel olarak kıkırdak hücreleri (kondrositler) ve bu hücrelerin etrafını çeviren matriks dokusu oluşturur.

Kıkırdak dokunun başlıca görevleri şunlardır (9):

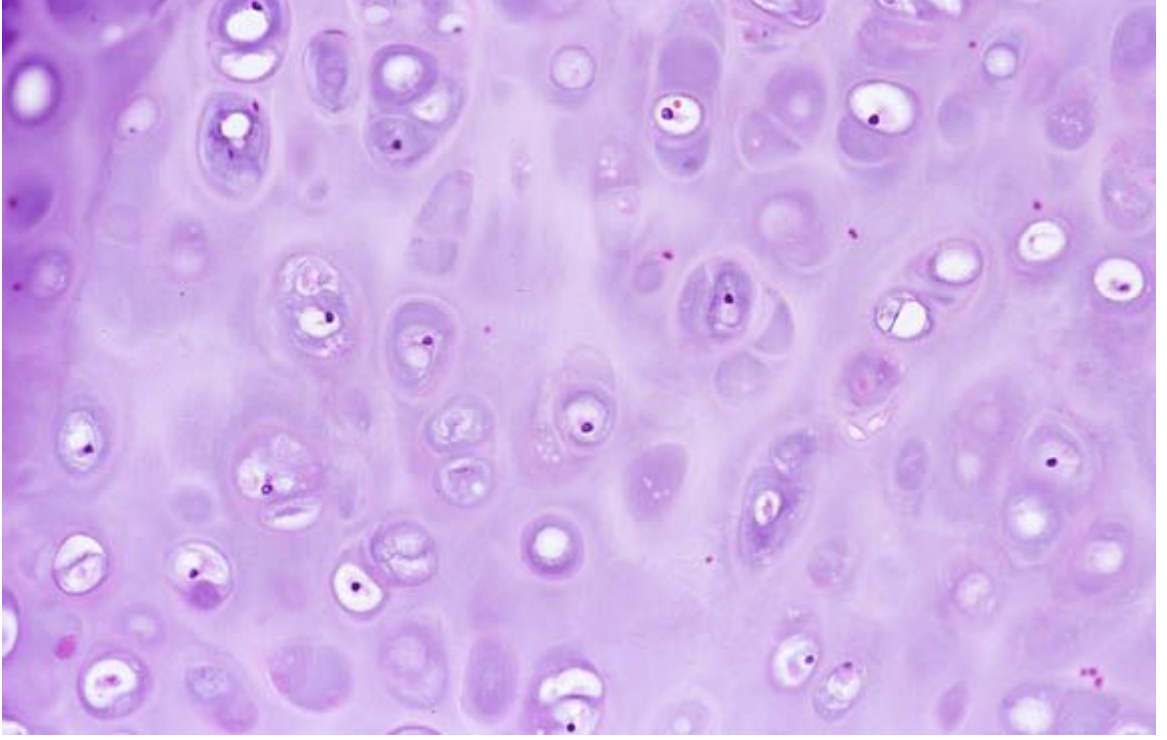
1. Yumuşak dokuları korumak ve desteklemek.
2. Eklem yüzeylerini örterek rahat ve sürtünmesiz hareket sağlamak.
3. Embriyonda kemiklerin ve iskelet sisteminin gelişmesinde rol almak.
4. Büyüme çağında uzun kemiklerin uzamasında rol almak.
5. Solunum sisteminde trakea, bronş gibi hava yollarında fonksiyonel görev almak ve hava yolunun kapanmasını engellemek.

2.1.1. Eklem Kıkırdağının Yapısı

Eklem kıkırdağı; kondrositler, kollajenler, proteoglikanlar ve kollajen olmayan proteinlerin belirli oranda ve düzende yerleşimi ile oluşmuştur. Resim 1’de eklem kıkırdağının histolojik yapısı gösterilmiştir (10).

2.1.2. Eklem Kıkırdağının Bölgeleri

Eklem kıkırdağı kondrositlerin ve kollajenin dizilimine ve yapısal şekline göre dört bölgeye ayrılır (11). Bu bölgeler eklem yüzeyinden subkondral kemiğe doğru aşağıdaki gibi sıralanmaktadır. Yüzeyel bölge, geçiş bölgesi, radial bölge, irregüler kalsifiye kıkırdak bölgesi. Kıkırdak bölgeleri Resim 2’de şematize edilmiştir (11).



Resim 1. Eklem kıkırdağının (hyalin kıkırdak) histolojik yapısı (10)

Yüzeyel Bölge

Yüzeyel bölge kıkırdağın en ince bölgesidir. Kondrosit yoğunluğu azdır ve yerleşimleri eklem yüzeyine paraleldir. Matrikste kollajen, fibronektin ve su miktarı fazladır. Proteoglikan miktarı diğer tabakalara göre daha azdır.

Geçiş Bölgesi

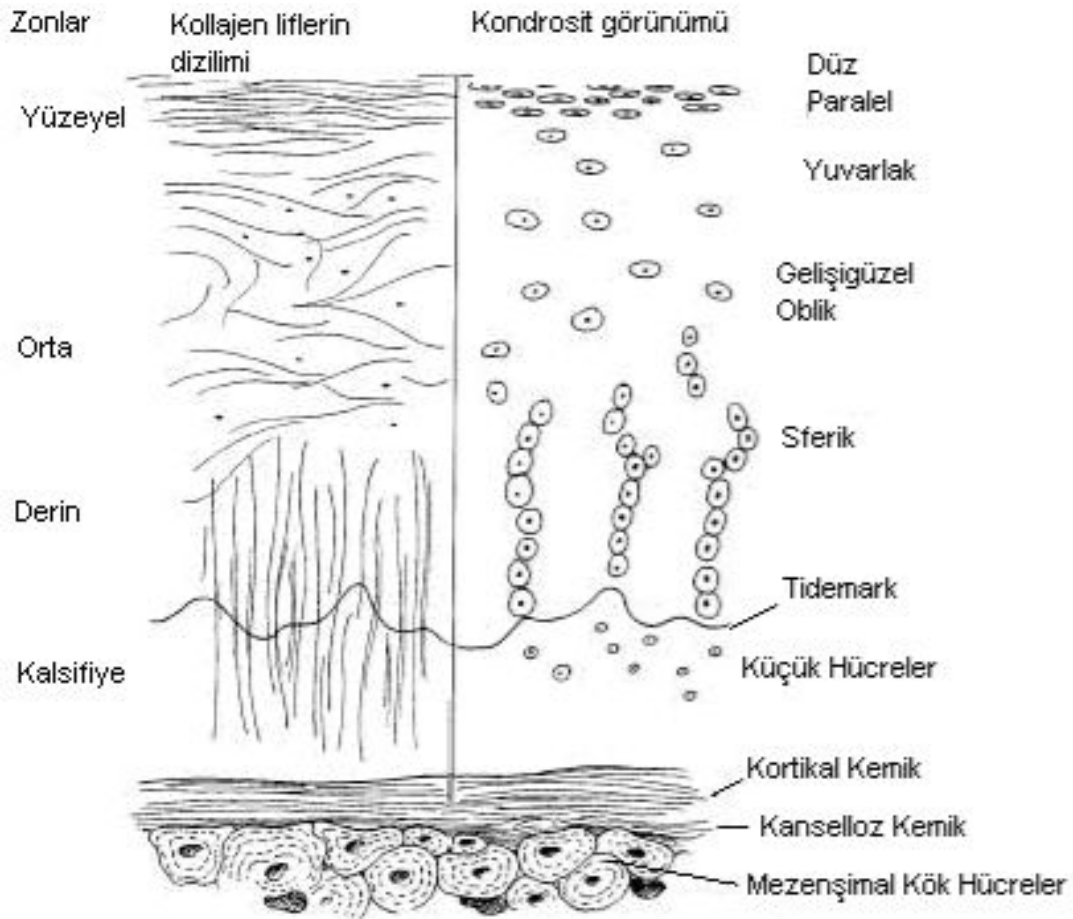
Hücrelerde yüzeyel bölgeden daha yüksek oranda sentetik organel, endoplazmik retikulum ve golgi membranı vardır. Geçiş bölgesi hücreleri sferoidaldir, yüksek konsantrasyonda proteoglikan içerir. Kollajen lifleri daha kalındır. Su miktarı yüzeyel bölgeden daha azdır.

Radial Bölge

Kondrositler sferoidaldır. Hücreler eklem yüzeyine dik şekilde sıralanmışlardır. Düzensiz ve kalın kollajen lifler içerir. Su miktarı ise azdır. Kıkırdığın en geniş tabakasıdır.

İrregüler Kalsifiye Kıkırdak Bölgesi

Kondrositlerin hacimleri daha küçüktür ve daha az organel içerirler. Subkondral kemiğe en yakın bölgedir. Hücrelerin dizilimi radial bölgeye benzer. Kalsifiye bölge subkondral kemiğe sıkıca yapışır.



Resim 2. Eklem kıkırdığının şematik yapısı (11)

2.1.3. Kıkırdak Matriksi

Matriks üç bölgeden oluşur. Bunlar; perisellüler bölge, territorial bölge ve interterritorial bölgedir.

Perisellüler Matriks

Hücreleri çevreler. Hücre membranı perisellüler matrikse zayıfça tutunurlar. Proteoglikanlardan zengindir ve kollajen olmayan matriks proteinleri de içerir.

Territorial Matriks

Lakunaların hemen etrafını çevreleyen alana territorial alan denir. Bu bölge liflerden fakir olmakla birlikte yoğun proteoglikan içerir. İnce kollajen liflerle perisellüler matrikse tutunur.

İnterterritorial Matriks

Süperfasial bölge ve territorial bölge arasında farklı şekilde yerleşim gösterirler.

2.1.4. Kıkırdak Tipleri

Matrikste bulunan fibrillerin dizilimine göre 3 tip kıkırdak bulunur.

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

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

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

Hyalin Kıkırdak

Perikondrium kırıkdağı çevreleyen sert ve dayanıklı bir bağ dokusudur. Fibriller bir dış tabaka ile matriksi sentezleme kapasitesine sahip hücresel bir iç tabakadan oluşur. Perikondriumun kan dolaşımı vardır ve kırıkdağın besin ihtiyacının büyük bir kısmı buradan sağlanır (12). Kırıkdağın perikondriumunun olmadığı alanlarda (kemiğin eklem yüzeyi) kırıkdağ hücreleri eklem yüzeyini yıkayan sinovyal sıvıdan beslenir (12).

Hyalin kırıkdağda matriks tip II kollajen, proteoglikan, glikoprotein ve ekstrasellüler sıvı içerir. Matriksin kuru ağırlığının % 40 'ı kollajendir. Işık mikroskobu ile kollajen seçilemez ve matriks amorf, homojen gözlenir.

Hyalin kırıkdağda temel olarak tip II kollajen içerir. Fakat Tip IX, X, XI ve diğer kollajenler de az miktarda bulunur. Tip II kollajen büyük bantlar oluşturmaz ancak liflerin kalınlığı lakünalardan uzaklaştıkça artar. Territorial matriksin çok küçük bir kısmı ise (1-3 µm) lakünayı hemen çevreler ve perisellüler kapsül olarak bilinir. Burası bazal lamina-benzeri bir materyale gömülü küçük kollajen lif ağından oluşur (12).

Elastik Kırıkdağ

Hyalin kırıkdağa benzer fakat matriks ve perikondriumu elastik lif içerir. Matrikste de bol miktarda inceden kalına kadar değişen ve tip II kollajen lifler arasında dallanan elastik lifler bulunur. Bu lifler elastik kırıkdağın matriksine elastik olma özelliğini kazandırır. Matriks hyalin kırıkdağ kadar bol değildir ve kalsifikasyon göstermez.

Fibröz Kırıkdağ

Perikondrium içermez, matriks tip I kollajene sahiptir. Hyalin kırıkdağ ile bağ dokusu arasında bir yapıya sahiptir. Dermatan sülfat ve kondroidin sülfatça zengin az bir matrikse sahiptir. Burada kondrositler fibroblastlardan köken alırlar.

2.1.5. Kırıkdağ Dokusunun Hücresel Yapısı ve Biyolojisi

Eklem kıkırdağı kendine has yapısı sayesinde eklem hareketlerini kolaylaştırır, sürtünmeyi minimuma indirir, rahat ve ağrısız hareket imkanı sağlar. Şok darbeleri absorbe ederek eşit yük dağılımı sağlar, eklem ve çevresindeki dokuların yıpranmasını engeller. Eklem kıkırdağı düzgün yüzeyli, kaygan ve darbelere dirençli bir dokudur.

Kondrositler

Kondrositler laküna adı verilen kovuklarda yer alır. Sferoidal şekillidirler ve tip 2 kollajen üretirler. Kondrositler, kıkırdağın farklı bölgelerinde şekil, boy ve metabolik aktivite açısından farklılık gösterebilirler.

Kondrositler yüzeysel tabakalarda daha yassı yapılırlarken derin tabakalarda daha yuvarlak formasyonda bulunurlar (13). Dokudaki kondrositlerin içine yerleştikleri lakünayı tamamen doldurdukları gözlenirken, inceleme yapılmak üzere tespit ve diğer histolojik laboratuvar yöntemlerinden geçirilirken hücrelerin özellikle suyunu kaybetmesi sonucu büzüştükleri ve bu yüzden de laküna duvarından ayrılmış olarak gözüktükleri anlaşılmıştır. Elektron mikroskopta yapılan incelemede hücre yüzeylerinin düzgün olmadığı görülür. 40 µm çapındaki kondrositler genellikle biraraya gelerek izogen gruplar yaparlar. Kondrosit nükleusu yuvarlaktır ve bir veya daha çok nükleolus içerir. İyi gelişmiş bir Golgi cisimleri bulunur. Sitoplazmadaki mitokondriyon, lipid damlacıkları ve glikojen hücrelerdeki diğer tipik organel ve enklüzyonlardır (14). Kondrositler matriks komponentlerinin miktarını düzenler.

Kıkırdak matriksi veya kıkırdak dokusu tamiri yapıldığında hücrelerde çok iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikulumun yer aldığı görülür. Bu durumda Golgi de daha belirgin hale gelmiştir. Aktif evredeki kondrositler bazofil renkte olup vakuollü bir hale gelmektedirler.

Ekstrasellüler Matriks

Kıkırdak dokunun iskeletini yapısal makromoleküller oluşturur. Bu moleküller sayesinde kıkırdak doku güçlenir ve stabillenir. Kıkırdağın ağırlığının % 80'ini su oluşturur ve kıkırdağın taşıma gücüne önemli ölçüde katkıda bulunur.

Yapısal Makro Moleküller

Kıkırdağın yapısal makro molekülleri; kollajenler, proteoglikanlar ve kollajen olmayan proteinlerdir. Doku yaş ağırlığının % 20 – 40'ını oluşturur. Kollajenler, kıkırdağın kuru ağırlığının % 60'ını oluşturur. Proteoglikanlar ise kuru ağırlığın % 25 - 35'ini, kollajen olmayan proteinler ve glikoproteinlerde kuru ağırlığın % 15 - % 20'ini oluşturur. Proteoglikanlar ve kollajen olmayan proteinler kollajenin oluşturduğu yapıya bağlanır ve su bu yapıyı doldurur. Bazı kollajen olmayan proteinler yapının organizasyonuna yardım eder ve matriks makro molekülleri ağ yapıyı stabilize eder (15).

Kollajenler

Eklem kıkırdağı tip II, tip VI, tip IX, tip X ve tip XI kollajen içerir. Bunlardan tip II, tip IX ve tip XI kollajen liflerinin elektron mikroskopunda çapraz bağlı fibriller oluşturur. Temel kıkırdak kollajeni tip II kollajendir ve toplam kollajen miktarının % 90-95 'ini oluşturur (16). Kollajen fibrillerinin eklem kıkırdağının stabilizasyonuna ve oluşumuna yardım ettiği düşünülmektedir. Tip VI kollajen, kıkırdak matriksinin kondrositleri çevrelemesini ve kondrositlerin matrikse tutunmalarını sağlar. Tip X kollajen kalsifiye kıkırdak bölgesinin yakınında bulunur ve büyüme plağının hipertrofik bölgesinde kıkırdak minerilizasyonunda rolü vardır. Tip IX ve tip XI kollajenin fonksiyonu bilinmemektedir.

Proteoglikanlar

Protein çekirdek ve bu çekirdeğin etrafını saran bir veya daha fazla glikozaminoglikan zincirlerinden oluşan bir molekül kompleksidir. Glikozaminoglikanlar (GAG); hyalüronik asit, kondroin sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfattan oluşur (15).

Kollajen Olmayan Proteinler ve Glikoproteinler

Eklem kıkırdağında çok çeşitli miktarda kollajen olmayan proteinler ve glikoproteinler bulunmaktadır. Bunlar monosakkarid ve oligosakkaritlerin tutunduğu proteinlerden oluşmaktadır. Kıkırdakta bulunan ekstrasellüler matriks proteinleri (fibronektin ve tenaskin) diğer birçok dokuda da bulunmaktadır. Bu moleküllerin matriks organizasyonunda fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.

2.1.6. Biyomekanik

Eklem kıkırdığında sürekli olarak statik ve dinamik yük dağılımı mevcuttur. Kıkırdığın fizyolojik kompresif, tensil, makaslama kuvvetlerine karşı koyabilme yeteneği ekstrasellüler matriksin yapısına ve içeriğine bağlıdır. Sağlam matriks fonksiyonunu sürdürebilmek için, proteoglikanlara, kollajenlere, kollajen olmayan proteinlere, glikoproteinlere ve diğer matriks proteinlerine ihtiyaç duyar (15). GAG'ların oluşturduğu agregan moleküller ise kompresyona ve dokuda sıvı akımına karşı direnç sağlar. Kollajenler kıkırdak deformasyonunu engellemede etkin görev alırlar. Kıkırdakta hasar oluşumu neticesinde matriksin osmotik basınç dengesi bozulur ve kıkırdığa sıvı geçişi olur. Kıkırdak üzerine sürekli yüklenme olması kıkırdak komponentlerinin üretimini azaltırken aralıklı yüklenmeler hücre üretimini ve matriks proteinlerinin üretimini artırır. Sedanter yaşam tarzı matriks proteinlerinin üretimini azaltır ve kıkırdak dokuda yumuşamaya neden olur.

2.1.7. Kıkırdak Yaralanma Tipleri

Kıkırdak yüzeyinde bozulma ve yumuşama olmaksızın matriks moleküllerinin kaybına enfeksiyon, cerrahi travma, eklem immobilizasyonu neden olabilir. Oluşan hasarlar patolojinin süresine bağlı olarak düzelebilir ya da geri dönülmez bir noktaya gelebilir (17). Özellikle travmatik lezyonlarda travmanın şiddeti önemlidir. Güç yavaş uygulandığında sıvı hareketine ve makromoleküler çatıda değişikliklere neden olur. Güç hızlı uygulandığında ise makromoleküler çatı kopabilir ve kıkırdak hücreleri tahrip olur. Bundan dolayı akut eklem travmaları aynı şiddetteki yavaş eklem travmalarına göre daha fazla hasar oluşturur (18). Aşırı yüklenme kalsifiye kıkırdak bölgesinde birçok değişikliklere neden olabilir, bu değişiklikler hücresel artış ve vasküler invazyondur (19). Kıkırdak yaralanmalarında ve yaralanmaya bağlı iyileşmelerde belirleyici faktör travmanın derinliğidir. Yaralanmanın derecesine göre tamir cevabı makromoleküllerin restorasyonundan fibröz kıkırdak oluşumuna kadar değişebilir (18). Yaralanma subkondral kemiğe ulaşıyorsa iyileşmenin daha etkin olduğu bilinmektedir. Ancak yeni oluşan fibröz kıkırdığın hyalin kıkırdak gibi görev yapması mümkün değildir.

İyileşme kana özgü sitokinler, büyüme faktörleri, kemik iliği hücreleri ve kanın bölgeye geçişine bağlıdır (15). Bundan dolayıdır ki cerrahi prensiplerin temelinde kemik pencere açıp büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin bölgeye geçişini sağlamak yatmaktadır. Dirilleme yapılması yada büyüme faktörlerinin bölgeye direk uygulanmasının amacı budur (20). Yaralanmanın derinliği yanında, genişliği de önemlidir. Üç milimetreden daha geniş defektler küçük olan defektlere göre daha iyi iyileşirler (21).

2.1.8. Kıkırdak İyileşmesi

Kıkırdak iyileşmesi konusunda genel görüş, kıkırdak dokunun rejenerasyon yeteneğinin kısıtlı olduğu ve tam iyileşme sağlayamadığı yönündedir. Ancak yaranın derinliğinin iyileşmeyi etkilediği, yüzeysel lezyonlarda iyileşmenin daha yetersiz olduğu, subkondral kemik dokuyu etkileyen yaralanmalarda iyileşmenin daha etkin olduğu yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir (22). Başta oluşan fibröz kıkırdak, defektli bölgeyi doldursa da ilerleyen dönemlerde başlayacak osteoartrit sürecinin habercisidir. Günümüzde eklem kıkırdağının travmatik yaralanmaları çeşitli sporlarla uğraşan genç insanlarda daha sıklıkla oluşmaktadır (76).

Diz travması geçiren bireylerin travmadan sonraki on yıllık takip süreleri içerisinde, belirgin şekilde yeni kemik remodelizasyonu ve önemli kıkırdak değişikliklerinin olduğu görülmektedir (25). Travmaya cevap olarak oluşan kıkırdak ve kemik değişiklikleri eklem kıkırdağının primer travmatik yaralanmalarından daha sık görülmektedir (15). Travmalar eklem dejenerasyonu sürecini başlatarak osteoartrite neden olmaktadır (25, 26). Kıkırdak onarımı konusunda yapılan çalışmalar, henüz kıkırdak hasarının osteoartrit gelişimine neden olan dejenerasyon sürecinin engellenebileceği konusunda yeterli bilgi vermemektedir.

Sınırlı kıkırdak lezyonlarında erken dönemde matriks proteinlerinin sentezinde artış ve yaralanma etrafında kondrosit kümeleşmesi görülür. Ancak daha sonra bu iyileşme süreci dağınık ve onarım tamamlanmadan süreç sonuçlanır. Yaranın genişliğinin bu mekanizmanın işlemesine etkisi olmamaktadır. Eğer yaralanan kıkırdak bölgesinin genişliği eklem

hareketlerini bozacak düzeyde olursa ya da kritik bir bölgeyi içerirse eklem harabiyeti artar ve osteoartrit süreci hızlanır (18). Hasarlanan bölgede, reaktif dokunun ortadan kalkmasından sonra osteoartrit lehine hızlı bir gidiş olmamaktadır. Kıkırdak üzerinde oluşun postravmatik fibrilasyon ve yarıkların tedavisinde, traşlamanın etkin olduğu düşünülmekle birlikte, traşlama sonrasında takip edilen hastaların kıkırdaklarında traşlamaya bağlı ciddi nekroz ve artroz gelişimi yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (27).

Farkas ve arkadaşları (28) papainin (proteoglikanları yıkan molekül) intraartiküler enjeksiyonu sonrasında tavşanlarda yüzeysel kıkırdak laserasyonlarında spontan iyileşme kapasitesini iyileştirdiğini göstermişlerdir. Papain ile kontrollü proteoglikan yıkımı sonrasında, kıkırdak oluşumu sürecinde etkinliği olduğu bilinen sinovyal doku kaynaklı hücrelerin olaya müdahil olduğu ve etkilenen bölgelerde kendine yer bulup yapıştığı için iyileşmede etkili olduğu ve yaralanmış bölgeyi mezenşimal bir doku ile kapladığı düşüncesi de aynı yazarlar tarafından savunulmuştur. Prostaglandinlerin eklem kıkırdağında hasar oluşturduğu düşünülse de, prostoglandin E2 (PGE 2)'nin kıkırdak onarımında olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (29).

Kısmi kıkırdak hasarının iyileşmemesinin nedeni kan dolaşımının olmaması ve rejenerasyon sürecinde etkili olan kondrojenik hücrelerin ve mediatörlerin yaralanma bölgesine ulaşmamasıdır.

Tam kat kırıklarda ve yaralanmalarda bölgenin subkondral kemikle direk temasa geçmesi sayesinde kanlanması ve kan ile mezenşimal hücrelerin ve rejenerasyon sürecine katkıda bulunan sitokinlerin, mediatörlerin travma bölgesine gelmesi ile önce fibrin pıhtı oluşur, daha sonra subkondral kemikte inflamasyon başlar ve granülasyon dokusu oluşur. Bu rejenerasyon süreci defektli alanı dolduran fibröz kıkırdak içerikli yeni kıkırdak dokusu oluşumu ile sonlanır. Subkondral kemik yüksek oranda osteoblastik ve osteoklastik aktivitesi ile kıkırdak iyileşmesinin remodelizasyon fazında da etkili olur. Kondrositlerin fibroblastlara metaplazisi ve kıkırdağa özgü proteinlerin üretimi yaralanmadan yaklaşık iki hafta sonra başlar (30). Bazı mezenşimal hücreler yuvarlak şekil alır ve yaralanmadan 2 hafta sonra tip 2 kollajen ve proteoglikandan zengin matriks üretmeye başlar, yaralanmadan 6-8 hafta sonra ise onarım dokusu içerisinde çok sayıda kondrosit benzeri hücre görülür (18).

Yaralanma sonrasında zarar gören bölgede ortaya çıkan kondrosit kümeleri ve matriks, defektin doldurulmasında minimal etkisi olmakla birlikte defektli alana yeteri kadar ilerlemedikleri için belirgin olarak onarımda yer almaları mümkün olmamaktadır. Onarım dokusunun fibrin ya da hyalin benzeri kıkırdak dokusuna dönüşümü, kemiğin drilllenmesinden sonra ortalama altı hafta içinde ortaya çıkar (15). Yeni kemik oluşumu genellikle kemikle kalsifiye kıkırdak arasında olur ve bazen kıkırdak yüzeyine ilerleyebilir. 3 aydan sonra kıkırdak dokuda olumlu değişim beklenmez. Ortaya çıkan yeni yapılanma fibröz doku olarak kalabilir veya fibröz kıkırdağa dönebilir.

Kıkırdak Yaralanmasının İyileşme Kapasitesinin Yaşla Birlikte Değişimi

Kıkırdak hücrelerinin proliferasyon yeteneği yaşla birlikte azalır. Ayrıca kemik iliği öncül hücrelerinin de yaşlanma ile birlikte azaldığı bilinmektedir. Wei ve arkadaşlarının (31) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada genç ratlardaki onarım dokusunun erişkin ratlara göre daha kaliteli olduğu tespit edilmiştir.

Kıkırdak İyileşmesini Pozitif Etkileyen Nedenler

Son yıllarda, kıkırdak iyileşmesinin hızlandırılması için çok sayıda teknik geliştirilmiştir. Bütün metodlarda amaç subkondral kemikle hasar görmüş kıkırdak arasında bağlantı kurmaktır. Araştırmacıların çoğu drilllemeyi tercih ederken, bazı araştırmacılar da biyolojik olarak emilebilen materyaller kullanarak defekti doldurma yoluna gitmiştir. Allojenik (perikondral, osteokondral, meniskal, kıkırdak ve periosteal greftler) ya da otolog doku implantasyonu hücre kaynakları olarak kullanılmaktadır (15). İmplantasyonun amacı defektli alana hücre desteği sağlamaktır. Periosteal greftler, önce hazırlanmış olan mezenkimal kök hücreler veya kondrositler ek hücre kaynakları olarak kullanılırlar. Her ne kadar allojenik hücrelerde immün reaksiyon belirtilmese de genellikle yüzey antijenlerinden kaynaklanan reaksiyonlarından kaçınmak için otojenik hücreler tercih edilir (32).

Kıkırdak onarımı için bazı biyolojik büyüme faktörleri de lokal olarak uygulanabilmektedir. Bu tekniklerin biri ya da bir kaç beraber uygulanabilir. Kıkırdak doku onarıldıktan sonra remodelizasyon safhası başlar. Remodelizasyonda en etkili mekanizma hareket ve kıkırdak üzerine yüklenmedir. Ancak bu hareketler kontrollü yapılmalıdır. Aşırı

yüklenmenin iyileşmeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Eklem dizilim bozukluğuna bağlı ortaya çıkan yük dengesizliği sonucu oluşan kıkırdak hasarlarında, osteotomi ameliyatları neticesinde yük dağılımı dengelendiğinde kıkırdak rejenerasyonunun arttığı gösterilmiştir (33).

Defektli Alanın Doldurulması

Defektli bölgenin dolması kıkırdağın yük dağılımını sağlayacak ve remodelizasyona katkıda bulunacaktır. Defektli alanı doldurmak için kullanılan kondrosit nakli, osteokondral flep ve daha bir çok yöntemde istenilen dolma elde edilememektedir. Buna karşın büyüme faktörlerinin defektli bölgeye gelmesini sağlayan drilleme yönteminde çok daha olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Defektli alan dolduktan sonra subkondral kemik plağı oluşur.

Eğer onarım dokusu yeteri kadar kaliteli olamazsa kemik plak oluşumu yeterince güçlü olmayabilir. Kıkırdak onarımı esnasında nadiren de olsa subkondral kemikte anormal büyüme olabilmektedir (15).

Onarılan Kıkırdak Dokusunun Remodelizasyonu

Proteoglikanların antiadezif özelliklerinden dolayı iyileşen kıkırdak dokusu ile normal kıkırdak dokusu arasındaki birleşmenin sağlanması zordur ve genellikle yarık formasyonu oluşur. Bu formasyonun kapanması çok zordur. Yarık formasyonunun oluşması kıkırdağın kalitesinde azalmaya neden olur. Kıkırdak doku ne kadar kaliteli iyileşse de aradaki sınır kaybolmaz. Tam birleşmenin sağlanamadığı bu kıkırdak bölgesinin strese maruz kalması dejeneratif sürecin başlangıcını oluşturur.

Hazırlanmış kök hücrelerinin veya kondrositlerin enjeksiyonu, yapılmış olan çalışmalarda bağlanma problemini çözemediği ve yarık formasyonu oluştuğu gösterilmiştir (34).

Sürekli pasif hareket ile birlikte periosteal greftin kullanıldığı erken evrede onarım dokusunun integrasyonunda etkisi olduğu gösterilmiştir (35).

Yarım kat kıkırdak defektlerinin tedavisinde önceden proteoglikan yıkan enzim kullanılması onarım dokusunun subkondral kemiğe bağlandığı ispatlanmış, fakat etkisinin geçici olduğu görülmüştür (15).

Tam kat defektlerde onarım dokusunun subkondral kemiğe bağlanması daha iyi olmaktadır. Kalsifiye kıkırdak ile kemik arasındaki temasın artması dokunun direncini artırır.

Kıkırdak dokusunda ana kollajen tip 2'dir. Yaralanma sonrasında oluşan kıkırdak dokusunda tip 1 kollajen de bulunur. Yaklaşık 1 yıl kadar onarım dokusunda kalabilir (15). Proteoglikan düzeyi ise yeni oluşan dokuda azdır.

Burada, hücreler kondrositlerden çok fibrositlere benzemektedir ve ekstrasellüler matriks kollajen tip 1 demetinin karakteristik dizilimini gösterir. Pasif kontrollü hareket onarım dokusunun matriksinde kondrodin sülfat üretiminde artışla sonuçlanır.

Mezenkimal kök hücre uygulaması ile tedavi edilen hastalarda diğer hastalara göre proteoglikan içeriğinde artma tespit edilmiştir.

Onarılan Kıkırdak Dokusunun Yüzeyi

Onarım dokusunun yüzeyinin düzgün olması rahat ve sürtünmesiz hareket imkanı sağlar. Yüzeyi düzensiz olan alanlarda hücre miktarı, proteoglikan ve tip 2 kollajen miktarı azalmıştır. Yeterince kaliteli olmayan matriks kıkırdak dokuda anormal yük dağılımına ve gerilmeye neden olur.

Periosteal greft uygulamasını takiben sürekli pasif hareket uygulanması düzgün bir kıkırdak yüzey elde etme noktasında olumlu sonuçlar vermiştir.

Eklemi içeren travmalar sonucu oluşan kıkırdak harabiyeti sonucunda, eklem anatomisinin tekrar sağlanması osteoartrit riskini azaltabilir ancak bu mutlak bir sonuç olarak beklenemez (18).

Biyomekanik Fonksiyonun Düzenlenmesi

Eklem kıkırdığı kemiğe göre daha yumuşak olması nedeniyle eklem gelen kuvveti yumuşatır ve eklemi korur. Aynı zamanda lubrikasyon mekanizması sayesinde rahat ve minimal sürtünmeli hareket sağlar. Yeni oluşan kıkırdak dokusunda, normal kıkırdak dokunun özelliklerini tam olarak tesis etmek mümkün değildir.

Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda periosteum, perikondral greft ve benzeri dokular kullanmalarına rağmen kıkırdak dokusu ile mekanik açıdan benzer özelliklere sahip doku üretememişler. Kemik iliği kökenli mezenkimal hücrelerin kullanımıyla daha iyi sonuçlar elde ettiğini söyleyen araştırmacılar vardır (36).

Onarılan Kıkırdak Dokusunun Dayanıklılığı

Onarım dokusunun ilk altı ayında hyalin kıkırdak özelliklerinin bulunmasına rağmen altıncı aydan itibaren onarım dokusundaki fibroblast sayısı artar. Özellikle yüzeysel tabakadaki kollajen miktarında (tip I kollajen) artma ve düzensizleşme olur. Yeni oluşan doku, fibröz kıkırdığın özelliklerinin taşımaya başlar.

Kıkırdak Onarımlarının Eklem Üzerinde Etkisi

Onarılan kıkırdak bölgesinde dejeneratif değişiklikler oluşmaya başlar. Bu değişiklikler daha çok strese maruz kalan alanlarda ve dejenerasyon olan bölge ile temas eden karşı eklem yüzeyinde oluşmaya başlar. Transforming growth faktör-beta (TGF- β) konsantrasyonu, tam kat defektlerde dirillemeden sonra eklem sıvısında artmaktadır. TGF- β 'nin eklem kıkırdak dejenerasyonunu ve osteofitlerin oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (15).

Hayvanlarda yapılan deneylerde immatür hayvanlarda dejeneratif değişikliklerin daha belirgin olduğu görülmüştür. Operasyon sırasında karbon fiber, silikon, polyester gibi sentetik maddelerin kullanımı histiositik reaksiyonun zararlı etkisine neden olabilir ve kıkırdak dokusunda inflamatuvar yanıtı neden olabilir.

2.1.9. Kıkırdak Yaralanmalarında Kullanılan Radyolojik Tanı Yöntemleri

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

Radyografi

Ucuz ve kolay erişilir olması nedeniyle eklem rahatsızlıklarında radyografi ilk uygulanacak tetkiktir (37). Subkondral defekt, eklem hattında bozulma, eklem diziliminde bozulma ve eklem aralığında genişleme gibi bulgular saptanabilir ve bunlar kıkırdak harabiyeti oluşturan mekanizma ya da hastalık hakkında fikir verebilir (37). Çoğu zaman kondral defekti ve büyüklüğünü belirlemede yetersiz kaldığı için ek tanı yöntemleriyle desteklenmektedir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi özellikle eklem etrafındaki bağları ve yumuşak dokuyu değerlendirmede kullanılabileceği gibi eklem kıkırdağını değerlendirmek amacıyla da kullanılabilir (38). Ancak yeterli bilgiyi her zaman sağlayamadığı için tercih edilen bir tanı yöntemi olmamıştır.

Sintigrafi

Sintigrafi, seçiciliğinin zayıf olması nedeniyle kıkırdağı değerlendirmek için primer kullanılacak bir tanı yöntemi değildir (38). Travma sonrasında mikrokırığı gösterme amaçlı ya da eklemde ve etrafında dejenerasyona sebep olan enfeksiyon ya da yaygın kondral dejenerasyon veya kontüzyon gibi durumlarda bilgi verebilir.

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi kıkırdak ile birlikte kemik patoloji düşünüldüğü zaman kullanılabilecek bir yöntemdir (37). Travma sonrasında açıklanamayan ağrı ve efüzyonda eklemde ulaşan nondeplase fraktür araştırması amacıyla kullanılabilir. Artrografi eşliğinde yapılırsa eklem kıkırdağının yüzeyini değerlendirmede daha anlamlı bilgi verebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

İnvaziv olmaması, osseöz, kondral ve yumuşak doku bilgilendirmesini yüksek rezolusyonla yapabilmesi, BT’de olduğu gibi görüntüleme planının sadece transvers düzlemde sınırlı olmayıp tüm planlarda görüntü alabilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle MRG günümüzde başka bir görüntüleme yöntemine gerek kalmaksızın tercih edilen temel görüntüleme yöntemi olmuştur (38).

Kıkırdak dokunun normal MR görünümü Modl ve arkadaşları (39) tarafından üç tabaka olarak tarif edilmiştir. İnce, düşük sinyalli bir yüzeyel tabaka, daha yüksek sinyalli bir orta tabaka ve düşük sinyalli bir derin tabaka tarif edilmiştir.

Kıkırdak yaralanmalarının erken dönem değişiklikleri yumuşama ile başlar. Geç dönem değişiklikleri yüzey düzensizliği, önce sıg ardından derin erozyonlar, fissürler, en son tüm kartilaj kalınlığı kaybı ve altındaki kemiğin eburnasyonudur (38). Erken dönem değişikliklerde T1 ağırlıklı imajlarda kartilaj içinde düşük sinyal içerikli, T2 ağırlıklı imajlarda parlak sinyal içerikli alanlar görülmektedir. Geç dönem değişikliklerde yüzey düzensizliği ve fokal defektler şeklinde kendini gösterir. MR artrografi kıkırdak defektlerini göstermede daha etkili olmasına rağmen pahalı ve invaziv olması nedeniyle çok fazla tercih edilen bir yöntem değildir.

MR ile kıkırdak değerlendirme sisteminde 5 grade bulunmaktadır (Outerbridge) (38).

Grade 0: Normal

Grade 1: Anormal sinyal intensitesi

Grade 2: Yüzey düzensizliği

Grade 3: Kemiğe ulaşmayan kısmi kalınlık kaybı

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

Artroskopi

Artroskopi günümüzde eklem kıkırdağını değerlendirmede kullanılan en önemli ve en güvenilir tanı ve tedavi yöntemidir (38). Outerbridge sınıflaması sıklıkla kullanılmaktadır

(Şekil 1) (40). Kıkırdığın sertliği çengel ile palpe edilir. Defekleri değerlendirmek için mükemmel görüş sağlar. Artroskopi ile kıkırdak dışı dokular da değerlendirilebilir ve bu dokulara yönelik kapsamlı müdahaleler yapılabilir. Aynı şekilde kıkırdak yaralanmalarına yönelik mikrofraktür, traşlama, mozaikplasti, abrazyon artroplastisi gibi bir çok yöntem artroskopi ile uygulanabilir.

Artroskopik kıkırdak değerlendirmesi (Outerbridge sınıflaması) (40,41)

Grade 0: Normal

Grade 1: Yumuşama

Grade 2: Yüzey düzensizlikleri, fibrilasyon ve fissürler

Grade 3: Subkondral kemiğe ulaşan çatlaklar ve fibrilasyonlar

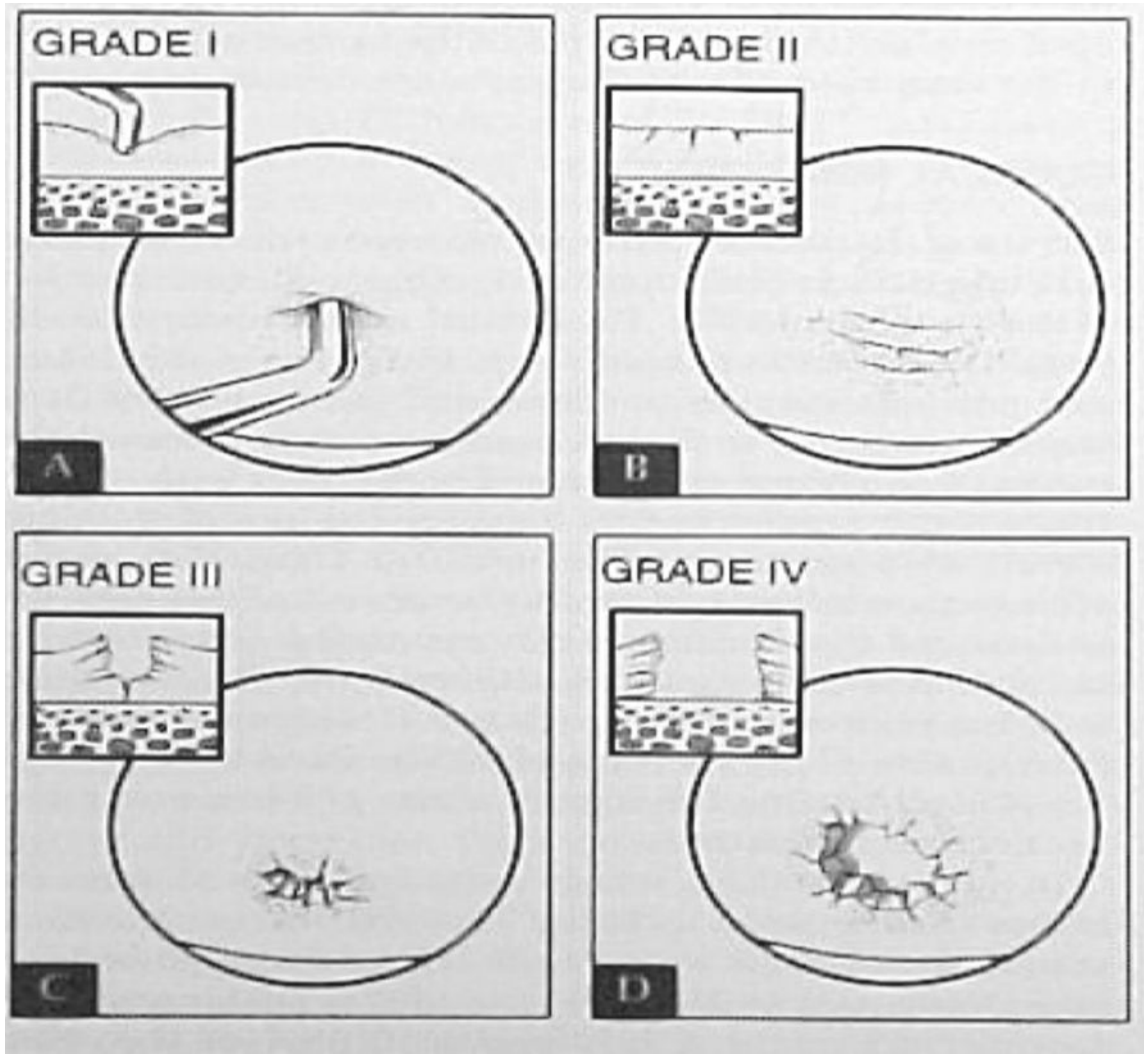
Grade 4: Eklem kıkırdığının kaybolduğu ve subkondral kemiğin görüldüğü erozyonlar

2.1.10. Kıkırdak Defektlerinde Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Kıkırdak yaralanmalarında bir çok tedavi yöntemi kullanılmaktadır.

Bu yöntemler başlıca beş grupta sınıflandırılabilir (40):

1. Kıkırdığın debridmanı
2. Subkondral kemikte onarım mekanizmasının stimülasyonu
3. Otogreft veya allogreftlerle defektlerin doldurulması
4. Kondrositlerin veya çevreleyen matriksin hücre kökenli tedaviyle yeniden yapılandırılması
5. Bu tekniklerle birlikte ya da tek başına büyüme faktörleri veya aktif biyolojik taşıyıcıların uygulanması, yük vermeme veya hyalüronik asit enjeksiyonu gibi diğer teknikler uygun hastalarda tercih edilebilir.



Şekil 1. Outerbridge sınıflaması (40)

Uygulanmakta Olan Teknikler

A-Cerrahi teknikler (40, 42)

1-Debridman

- a. Kıkırdak tıraşlanması
- b. Termal kondroplasti

- i. Lazer
- ii. Radyofrekans

2-Kemik iliği stimülasyon teknikleri

- a. Abrasyon kondroplastisi

- b. Multiple drilleme
- c. Mikrokırık
- 3-Defektleri doldurmak için transplantasyon
 - a. Periosteum veya perikondrium
 - b. Osteokondral tıkaç transferi
 - i. Otogreft
 - ii. Allogreft
 - c. Serbest osteokondral greft
- 4-Hücre kökenli terapiler
 - a. Kondrosit oto transplantasyonu (kortikal)
 - b. Kemik ilik kök hücreleri
- 5-Büyüme faktörleri
 - a. Emilebilir taşıyıcılar
 - b. İstenen genle hücre transfeksiyonu

B-Cerrahi dışı teknikler

- 1-Farmakolojik ajanlar (8)
 - a. Hyalüronik asit enjeksiyonu
 - b. Glikozamin tablet (tb)
 - c. Kondroidin sülfat tb
 - d. S-adenozil metiyonin (SAM) tb
 - e. Metilsülfonilmetan (MSM) tb ve dimetil sülfoksit (DMSO) tb
- 2-Nonfarmakolojik ajanlar (8)
 - a. Şeytan pençesi (Harpagophytum procumbens)
 - b. Safran (Curcuma longa)
 - c. Zencefil (Zingiber officinale)

A-Cerrahi teknikler

Debridman: Artroskopik traşlama yada termal kondroplasti şeklinde olabilir.

Artroskopik Traşlama: Özellikle eklem hareketlerini engelleyen lezyonlarda etkili bir yöntemdir. Bu yöntemde hasarlı ya da ayrılmış kıkırdak doku debride edilerek uzaklaştırılır ve defektli alanın köşeleri düzeltilir. Kısa dönem sonuçları iyidir fakat uzun dönem sonuçları yetersizdir. Artroskopik debritlemandan sonra radyofrekans kullanılarak ablasyon yapılabilir ve eklem içi kanama azaltılabilir. Artroskopik debritleman sonrasında hyalüronik asit uygulanması bazı hekimler tarafından tercih edilmekle birlikte plaseboya üstünlüğü konusunda daha fazla bilgi gerekmektedir (40).

Termal Kondroplasti: Radyofrekans kullanarak uygulanır. Uygulandığı bölgelerde nekroz oluşturduğu için çok fazla tercih edilmemektedir.

Kemik iliği stimülasyon teknikleri: Bu metodun amacı pluripotent kök hücrelerini uyarıp vasküler subkondral kemikten kıkırdak tabakaya doğru penetrasyonunu sağlamaktır. Bu kök hücreler kondrositlere, osteoblastlara ya da fibroblastlara farklılaşabilir. Sonuç olarak defektli bölgede yeni matriks oluşur. Bu oluşan doku hyalin kıkırdak içerir. Bu tekniklerin amacı kemik iliğinden pluripotent kök hücrelerinin geçişini sağlamak için yüzeyde kanama oluşturmaktır. Bu teknikler debritlemanla kombine edilerek uygulanabilir.

Abrazyon kondroplastisi: Abrazyon artroplastisi yüksek devirli bir tur motoru yardımıyla skleroze kemik alanları traşlanarak kanamalı ve canlı subkondral kemik dokusu ortaya çıkarılarak yapılır. Böylece hem ağrı oluşturan doku uzaklaştırılmış olur, hem de subkondral kemikteki pluripotent hücrelerin hasarlı bölgeye gelmesi sağlanır. Abrazyon artroplastisi sonrasında Johnson bir yıllık takiplerinde artroskopik biyopsilerde belirgin olarak fibrokartilaj dokusu ile iyileşme olduğu gösterilmiştir (43). Abrazyon artroplastisi, etkinliği kondral traşlamaya üstün olmaması nedeniyle popülaritesini kaybeden bir tekniktir (44).

Multiple drilleme: Multiple drilleme günümüzde halen popülaritesinin koruyan bir tekniktir. Sınırlı kondral lezyonlarda debridmanla birlikte uygulandığında sonuçların iyi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (45, 46). Ürgüden ve arkadaşları (45) 14'ü erkek, 17'si kadın olmak üzere 31 hastanın sonuçlarını değerlendirdiği retrospektif bir çalışmada ortalama yaşı 49.9 olarak rapor etmişlerdir. Hastalara artroskopik abrazyon ve drilleme tedavisi uygulandı. Hastaların kıkırdaklarına önce 1-2 mm'lik abrazyon yapılmış. Daha sonra 1.5 mm'lik kirschner teli ile 2-3 mm arayla drilleme yapılmıştır. Sonuçları değerlendirmek için

lysholm skalası kullanıldı. Buna göre 21 hastada (%67.7) mükemmel, 10 hastada (%32.3) orta ve kötü sonuç bildirilmiştir.

Mikrokırık: Sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. Küçük lezyonlarda etkili olmasına rağmen geniş yüzeyli defeklerde etkinliği zayıftır. Mikrokırık tekniği ile Steadman (47) tam kat kırıkta defekti olan bölgelerde yedi yıllık takipleri neticesinde % 70 iyi sonuçlar elde etmiştir.

Kırıkta Defektlerini Doldurmak İçin Transplantasyon

- a. Periosteum veya perikondrium
- b. Osteokondral tıkaç transferi
 - i. Otogreft
 - ii. Allogreft
- c. Serbest osteokondral greft
- d. Kanselloz kemik grefti

Eğer defekt yüzeyi çok geniş ise transplantasyon düşünülebilecek bir tedavi yöntemidir. Perikondrium greft kaynağı olarak kullanılmaktadır. Osteokondral otogreftler daha az yük verilen alanlarda uygulanır (15). Birkaç tıkaç ile uygulanan sistemde iyi sonuçlar gösterilmiş ve otogreft uygulaması sayesinde teknik bir çok cerrah tarafından tercih edilmiştir. Mozaikplasti, minimal invaziv teknikle uygulanabilmesi, tek seanslı oluşu, düşük komplikasyon oranı ve düşük maliyeti nedeniyle, tam kat kırıkta lezyonlarında bir çok hekim tarafından tercih edilen güvenilir bir tedavi yöntemidir (48). Donör kırıktan alınabilecek dokunun sınırlı olması nedeniyle , 6-8 cm²'den daha büyük defektlerin tedavinde uygulanması zordur. Bununla birlikte orta boydaki lezyonlarında osteokondral otogreftlerin uygulanması en iyi tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Mozaikplasti genç hastalar için tercih edilen bir yöntemdir. Tekniğin başarısı bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Haklar ve arkadaşları (48) 8'i kadın, 16'sı erkek 24 hastada yaptıkları çalışmada mozaikplasti yöntemini uygulamışlardır. 6 ay içinde hastaların tamamının günlük fonksiyonlarını yapabilir konfora ulaştığını bildirmişlerdir. Minimal invaziv teknikle alınan greftler tam kat defektli bölgeye uygulanmıştır. Takiplerde MRI çekilen hastalarda greft alanında çökme saptanmamıştır. Bu

bulgular neticesinde mozaikplasti yönteminin ucuz ve minimal invaziv bir yöntem olduğunu söylemişlerdir.

Donor alanın morbitidesi uygun değilse, osteokondral transplantasyon allogreftle yapılabilir. Bu konuda literatürde bir çok yayın bulunmaktadır. Homminga ve arkadaşları (49) perikondral greft uyguladıkları otuz hastanın yirmibeşinde erken dönemde iyi sonuç almışlar, yedi yıllık takiplerde yirmi hastada ossifikasyonu gözlemişlerdir. Periosteal greftlerin hyalin kıkırdığa benzer onarım dokusu oluşumunu sağladığı gösterilmiştir. Günay ve arkadaşları (5) 12 köpek dizinde osteokondral defekt çalışması yapmış ve sonuçlarını yayınlamıştır. Köpeklerin femoral sulkuslarında 8 ve 10 mm'lik osteokondral defekler oluşturulmuştur. Tibia metafizinden alınan kanselloz kemik ile defekt doldurulmuştur. Yaklaşık 12 ay köpekler takip edildikten sonra defekli alanın tamamen fibröz kıkırdakla dolduğu grafide görülmüştür. Kontrol grubu olan sol dizlerde ise troklear seviyeye kadar dolma olmadığı tespit edilmiş. Çalışmanın sonuç bölümünde osteokondral defektlerde kanselloz kemik grefti uygulamasının olumlu netice verdiği bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada Durmuş ve arkadaşları (50) kanselloz kemik grefti uygulamasının osteokondral defektlerde iyi sonuçlar verdiğini rapor etmiştir.

Hücre Kökenli Tedavi

- a. Kondrosit oto transplantasyonu (kortikal)
- b. Kemik ilik kök hücreleri

Hastanın kendisinden alınan sağlıklı hücrelerin hasarlı bölgeye implante edilmesi, klinikte kıkırdak doku hasarlarının onarılmasında uygulanan yöntemlerden biridir (51). Hücre kökenli onarım tekniklerinde yeni hücre ve bunu çevreleyen matriks dokusu oluşumu sağlanır. Hücreler artroskopik biyopsiden elde edilir, matriksten arındırıldıktan sonra, kültüre ekilir, periosteal yamanın altına defekte konulur. Bu yöntemin başlıca dezavantajları 2 kez cerrahi uygulanması ve maliyetin fazla olmasıdır (51). Otolog kondrosit implantasyonu endikasyonları yirmi - elli yaş arası, aktif, travmatik, femoral defektlerin boyutu 2 - 4 cm² arası olan hastalardır. Komplet menisküs defekti bulunan hastalarda bu tedavi kontrendikedir.

Büyüme Faktörleri ve Taşıyıcılar

- a. Emilebilir taşıyıcılar
- b. İstenen genle hücre transfeksiyonu

Transforming growth faktör-beta (TGF- β), insulin like growth faktör-I (IGF-I) ve bone morfojenik proteinler (BMPs) başlıca büyüme faktörleridir. Son zamanlarda büyüme faktörleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmaktadır. (TGF- β) ve IGF-I gibi büyüme faktörlerinin rejenerasyon dokusunu indüklediği gösterilmiştir (52).

Bu büyüme faktörlerinin lokal enjeksiyonunda dejenerasyon ve osteofit oluşumu meydana geldiği için absorbe olana kadar normal kıkırdak dokusunda hasar oluşturmaması için taşıyıcı bir molekül kullanılarak uygulamaları yapılmaktadır. Poliglikolik asit, polilaktik asit gibi polimerler, alginate ve hyalüronik asit süngerleri ve kollajen jel taşıyıcı olarak kullanılmış molekülledir.

Büyüme faktörlerinin transferinde bir yol gen tedavisidir. Büyüme faktörlerini kodlayan genler vektörlerle hastaya uygulanır ve büyüme faktörü miktarının artması sağlanır.

B-Cerrahi Dışı Teknikler

Farmakolojik Maddelerin Kullanımı

Hyalüronik asit (HA): Enjekte edilebilen hyalüronik asit gibi visco suplemeter ajanlar eklem kayganlığını arttırarak fonksiyon görebilirler. Hyalüronik asit hasarlı eklem kıkırdağına geçer ve kıkırdağı bağlanır, eklem kıkırdağına potansiyel koruyucu destek sağlar. Ancak bu tedavi istenilen sonucu her zaman sağlayamamaktadır. Artroskopik debridman sonrasında hyalüronik asit uygulamasın erken dönemde iyi sonuçlar verdiğini ancak etkinin uzun süre devam etmediğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (53). Kondral hasar sonrasında uygulandığında kıkırdak hücrelerini uyarak defektli alana lokalize olmalarını sağlar (54). Osteoartrit deneysel modellerinde hyalüronik asidin kondrosit yoğunluğunu ve matriks morfolojisini düzelttiği gösterilmiştir fakat radyolojik düzelme gösterilememiştir (55).

Glikozamin: Glikozamin kıkırdak üzerinde olumlu etkisi bir çok çalışmada gösterilen ve dünyada en sık kullanılan destekleyici ajandır. En sık kullanılan formlarının başında glikozamin sülfat ve glikozamin hidroklorür gelir. Glikozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu bir çok hekim tarafından tercih edilmektedir. Hastaların ağrılarında ciddi azlama olur ve buna bağlı olarak NSAİ ilaç gereksinimi azalır. Eklemlerde fonksiyonel iyileşme oluşturarak hastaların konforunu artırır (56).

Kondroitin: Kondroitinin etkinliği konusunda halen ciddi şüpheler vardır ve bir çok araştırmacıya göre plaseboya üstünlüğü yoktur (57). Ancak kombinasyonları kullanılarak yapılan çalışmalarda etkinliği olduğunu gösterilmiştir (58). Bu nedenle ticari preparatları genellikle glikozaminle kombinasyon şeklindedir.

S-adenozil Metiyonin: SAM karaciğerde metiyoninden sentezlenir. Kıkırdak rejenerasyonuna katkıda bulunur. Ağrıyı azaltır ve fonksiyonel kapasiteyi artırır. Bu molekülün en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır. İnstabil yapısı nedeniyle ticari formlarının etkinliği konusunda tereddütler vardır. Dezavantajları molekülün tercih edilmemesine neden olmuştur (57).

Metilsülfonilmetan (MSM) ve Dimetil Sülfoksit: Her iki molekül de etkisini hücre membranının stabilizasyonunu artırarak ve medyatör salınımını azaltarak gösterir. Özellikle MSM bir dönem popüler olmakla birlikte, klinik beklentiler istenilen düzeyde olmadığı ve etkinliği konusunda çelişkiler olduğu için çok rağbet görmemektedir (57).

Non Farmakolojik Ajanlar

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

2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Insulin Like Growth Factor)

İnsülin benzeri büyüme faktörü, büyüme ve gelişme ile birlikte vücudun bir çok metabolik olayında da görev alan bir moleküldür. Esas olarak karaciğerde sentezlenir. Daha az olmak üzere kas iskelet dokusunda da IGF sentezi yapılmaktadır. İskelet sistemi üzerindeki etkisini sistemik ve lokal etkileşim üzerinden sağlamaktadır.

2.2.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörlerinin Kimyasal Yapısı

Büyüme hormonu'na (GH) bağımlı büyüme faktörü, kıkırdakta sülfat bileşimini artırmasından dolayı ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından tanımlanmıştır (6). Daha sonra yapılan incelemelerde serum insülininden bağımsız bir insülin aktivitesi saptanmış ve buna Nonsuppressible Insulin Like Activity (NSIL) denilmiştir. 1978'de insülin benzeri yapısal özellikleri nedeniyle bu peptidler Insulin Like Growth Factors (IGF) olarak adlandırılmıştır (59). IGF yapısal olarak proinsüline benzemektedir. İnsülin gibi hipoglisemi yapabilir. Hücreleri otokrin ve parakrin mekanizmalarla uyarır. IGF 1 ve IGF II olmak üzere 2 temel formu vardır.

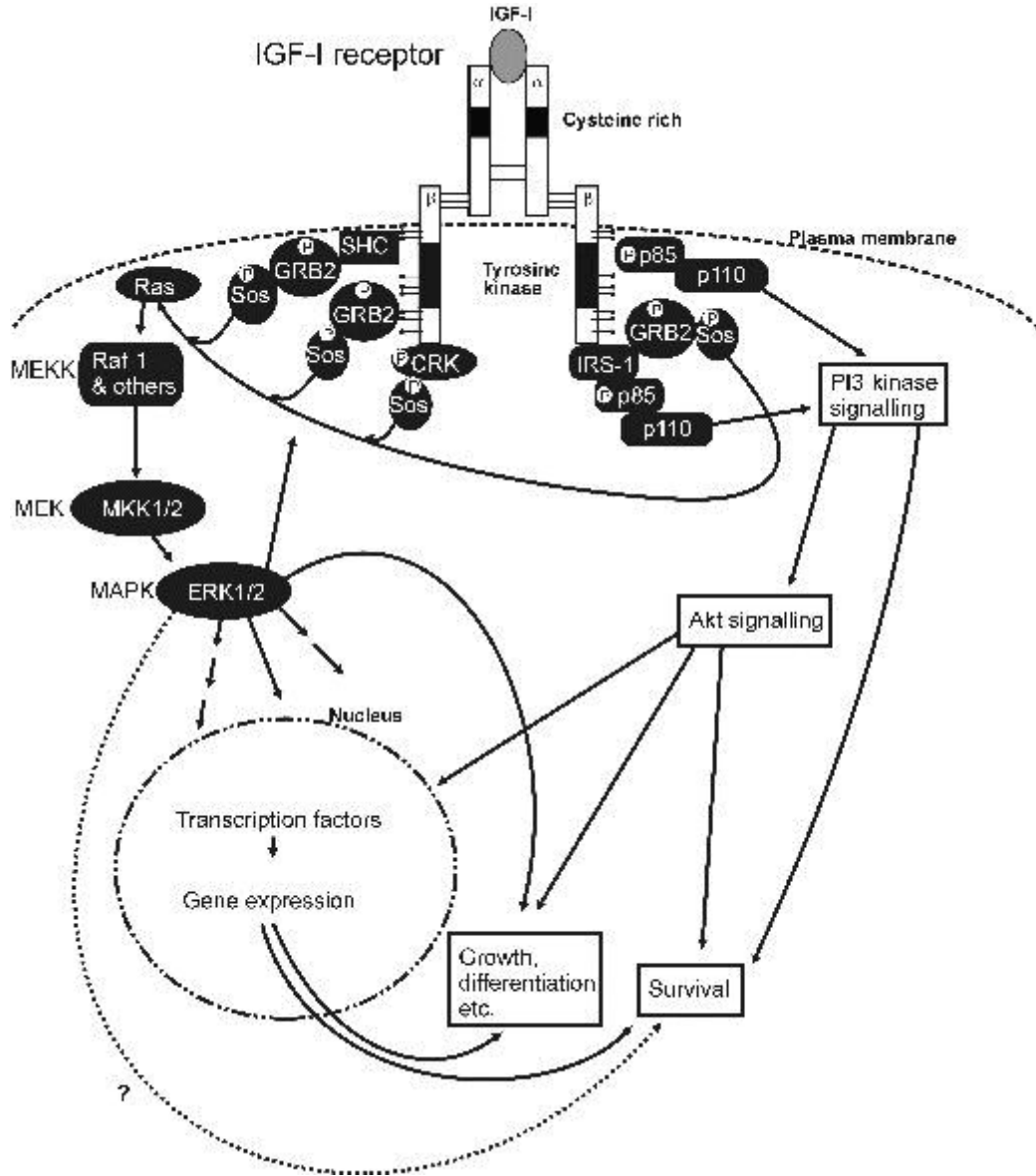
IGF-I ve IGF-II'nin molekül ağırlıkları sırasıyla 7649 ve 7471 kdaltondur (kDa) (60). Büyüme hormonuna bağımlı IGF-I somatomedin C olarak da adlandırılır ve 70 aminoasitten oluşan bazik bir peptittir (pH=8.1-8.5). IGF-II ise 67 aminoasit içeren nötral bir peptiddir. IGF-I ve IGF-II arasında % 62 oranında benzerlik vardır. IGF-I ve II üç disülfid köprüsü olan tek zincirli moleküllerdir. IGF-I ile proinsülin arasında aminoasit dizisi açısından % 43 oranında benzerlik varken, IGF-II ile proinsülin arasında % 41 oranında benzerlik görülür (6). Plazma IGF-I seviyesi vücut boyutu ile ilişkilidir. Uzun boylu olanlarda IGF miktarının daha yüksek olduğu görülmüştür. IGF II ise daha çok fetal gelişimde rol oynamaktadır. IGF II yetersizliğinde fetal gelişimin yetersiz olduğu görülmüştür.

2.2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler ve Fonksiyonları

IGF'ler kanda serbest (yarılanma süresi ($t_{1/2}$) = 15-20 dakika) olarak veya spesifik bağlayıcı proteinlerle (BP) taşınırlar. BP'ler IGF'leri yıkımdan koruyarak yarılanma ömürlerini uzatır. Altı farklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) tanımlanmıştır. IGFBP'ler yüksek afiniteli proteinlerdir. Bu proteinler IGF'leri bağlayarak serumdaki etkilerini sınırlandırır. Vücudun değişik dokularında farklı bağlayıcı proteinler sentezlenmektedir. İnsan fibroblastları BP-3,4,5'i, düz kas hücreleri BP-2,3 ve 4'ü, endometriyum, BP-1, 2 ve 4'ü, meme epitel hücreleri BP- 2,3 ve 4'ü sentezleyip salgılama yeteneğine sahip dokulardır (6). IGFBP-I ve II düşük molekül ağırlıklı peptitlerdir. IGFBP-I konsantrasyonu serum insülin seviyeleri tarafından da kontrol edilir ve konsantrasyonları diyabetiklerde yükselirken, insülinoma hastalarında düşük seyredir. IGFBP-3 45-54 kDa ağırlığındadır. IGFBP-3 serumdaki IGF-I'in yaklaşık % 95'ini bağlar ve salınımı GH tarafından düzenlenir (61). BP-4'ün 24 kDa glikoprotein yapısında glikozillenmiş ve glikozillenmemiş formları vardır. BP-3 ve BP-4'ün en önemli fonksiyonları, IGF'lerin reseptörlerine bağlanması için yeterli olan IGF-I ve IGF-II'nin plazma konsantrasyonlarını kontrol etmektir (61). BP-5 ve BP-6 yeni tanımlanan ve fonksiyonları henüz tam olarak açıklanmamış bağlayıcı proteinlerdir (61). BP-5'in osteoblastların yenilenmesinde rolü olduğu belirtilmektedir (61). Kemik dokuda IGFBP-1 dışındaki bütün formları sentezlenir (62).

2.2.3. IGF Reseptörleri

IGF'ler hedef hücre lerdeki reseptörlerine bağlanarak etkilerini göstermektedirler. Bilinen 3 tip IGF reseptörü vardır. Bunlar insülin reseptörü, Tip I IGF reseptörü, Tip II IGF mannoz-6-fosfat (M6F) reseptörüdür. IGF'ler hipoglisemik etkilerini insülin reseptörleri üzerinden gösterirler. Tip I reseptörü ve insülin reseptörü aminoasit yapıları bakımından yaklaşık % 60 oranında benzerlik gösterir. Tip I reseptörü ve insülin reseptörü tirozin kinaz aktivasyonuna sahip oldukları için hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli role sahiptir ve türün biyolojik özelliklerinden sorumludur (Şekil 2) (63). IGF-I'in tip I reseptörüne affinitesi IGF-II'den 3 kat, insülininden ise 800 kat daha fazladır (6).



Şekil 2. IGF-I etkinliğini plazma membranı üzerinde bulunan reseptörleri aracılığı ile gösterir (63).

2.2.4. IGF'lerin Sentez, Salınım ve Görevleri

IGF'ler büyüme hormonunun stimülasyonu ile esas olarak karaciğerden salgılanır (Şekil 3) (64). Ancak GH lokal etki ile de birçok dokuda insülin salınımını uyarır. Kan IGF konsantrasyonu 300-600 ng/ml'dir. Hipofizektomi yapılan hayvanlarda IGF-I'nin serum konsantrasyonunda ciddi azalma olduğu saptanmıştır (65). IGF'nin konsantrasyonu puberte

ile birlikte yükselir, yaşlılıkla birlikte sentezi azaldığı için dolaşımdaki miktarı azalır. Tablo 1’de IGF sistem komponentlerinde yaşla birlikte ortaya çıkan değişiklikler gösterilmiştir. IGF’ler miyoblast, osteoblast, oligodentrosit ve adipositler gibi hücrelerin farklılaşmasında etkili kuvvetli stimülatörleridir (66).

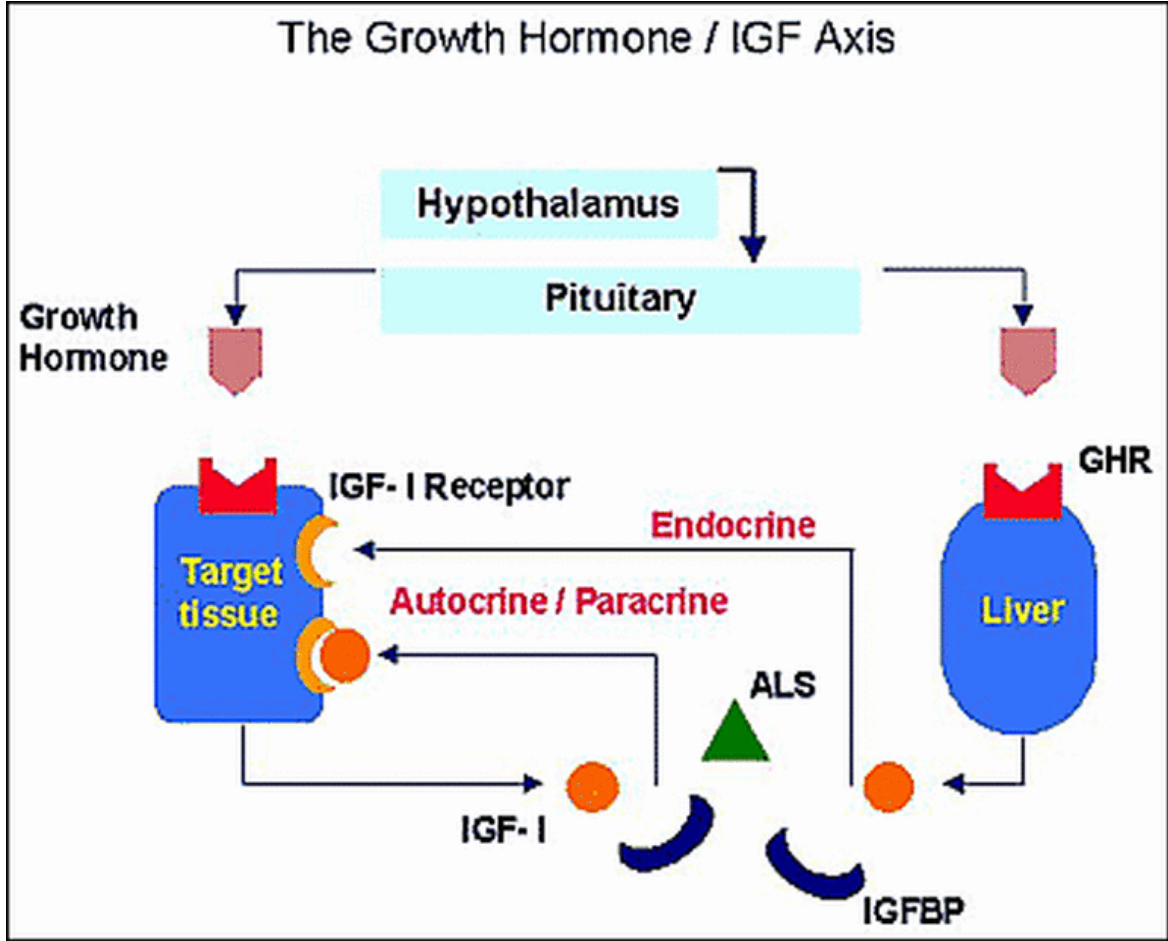
Tablo 1 . Puberte ve yaşlılıkta serumdaki IGF sistem komponentlerindeki değişimler (61).

IGF sisteminin komponentleri	Puberte	Yaşlılık
IGF-I	Artma	Azalma
IGF-II	Artma	Azalma
IGFBP-I	Azalma	Artma
IGFBP-2	Değişim yok	Artma
IGFBP-3	Artma	Azalma
IGFBP-4	Bilinmiyor	Artma
IGFBP-5	Artma	Azalma
IGFBP-6	Bilinmiyor	Bilinmiyor

2.2.5. IGF’lerin Dolaşım Düzeylerinin Kontrolü

IGF’lerin serum değerleri genellikle stabildir. Besin alımı serum değerlerini etkileyen en önemli etkidir. IGF II, IGF I’e göre besin alımından daha az etkilenir. Serum IGF-I seviyelerini normal sınırlar içinde tutmak için günde en az 1500 kcal alınmalıdır. Günde 800 kcal’den daha az besin alımında GH’a cevap verilemez (6). Çocuklarda yapılan çalışmalarda,

sosyoekonomik düzeyi düşük olan çocukların kan IGF düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin düşük protein alımı olduğu kanısına varılmıştır. Kronik çinko yetersizliğinde karaciğer IGF-I sentezinde azalma olur. IGF-I serum seviyelerinde düşme büyümede gecikme ile sonuçlanır. Çinko reseptör seviyelerinin kontrolünde rol oynar. Dışardan çinko alımıyla IGF-I reseptör sayısında artış saptanmıştır (67).



Şekil 3. IGF-I'in salınımının kontrolü (64).

Büyüme hormonunun pulsatil salınımına rağmen, serum IGF-I düzeyinde aynı oranda değişim olmaz. GH plazmada taşıyıcı proteinlere zayıf bağlanır. Bu yüzden erken yıkılır ve yarılanma süresi 20 dakikadır. IGF-I taşıyıcı proteinlere daha sıkı bağlanır ve yarı ömrü yaklaşık 20 saattir.

2.2.6. IGF-I'in Hücre İletiminde ve Miyogenezisdeki Rolü

İskelet kas formasyonunda büyüme faktörlerinin etkili olduğu kesindir. IGF-I iskelet kasında ve diğer bir çok hücrede apoptozu yavaşlatır (68). Çeşitli büyüme faktörleri içinde sadece IGF kasa özel proteinleri içerir. IGF-I'in hücrel etkisi IGF-I reseptörleri (IGF-I R) tarafından düzenlenir. İnsülin reseptör substrat 1 sinyali IGF'lerin myojenik aktivasyonunda önemlidir (6). IGF-I R kas üzerinde iki farklı etki mekanizması oluşturur; bunlardan ilki mitojen aktiviteli protein kinaz (MAPK) diğeri ise fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) aktivasyonudur. MAPK aktivasyonu özellikle mitojenez için çok önemlidir. MAPK aktivasyonunun bloke edildiği çalışmalarda IGF-I ve IGF-II cevabı olan miyoblast proliferasyonunun önlendiği görülmüştür.

2.2.7. IGF-I'in Kemik ve Kıkırdak Dokusu Üzerine Etkisi

Kemik ve kıkırdak doku üzerinde birçok büyüme faktörü etki etmektedir (69,70). Bu faktörler arasında IGF önemli bir yere sahiptir (70). IGF-I'in *invivo* infüzyonu tibial ve kortikal kemiklerin uzunlamasına gelişimini artırmıştır (71). IGF-I, gen ekspresyonunu artırarak kemik hücresinin proliferasyonunu, farklılaşmasını sağlar ve kemik dokuda proteinlerin sentezini artırır (72). IGF-I'in kemik üzerinde lokal etkileri de bulunmaktadır. Kemikte kollajen ve matriks sentezini artırıcı, kollajen yıkımını azaltıcı, özellikle osteoblast hücreleri üzerinde hücre replikasyonunu artırıcı ve osteoblast fonksiyonlarını doğrudan modüle edici özelliklere sahiptir (62). IGF-I epifiz plağında kondrositlerin oluşumunu stimüle ederek kemiğin uzunlamasına gelişimini sağlar (73). Sinovyal dokuya IGF-1 kodlayan genlerin aktarımı komşu kıkırdaktaki kondrositlerin sentezini artırır (74). Osteokondral defektlerde, viral taşıyıcılarla IGF-I gen ekspresyonunun artırılmasını içeren çalışmalarda, IGF-I düzeyinin artmasının selülariteyi artırdığı ve onarımı olumlu etkilediği gösterilmiştir (75,76). Deneysel osteokondral defektlerde intraartiküler IGF-I uygulamasının iyileşmeyi olumlu etkilediği gösterilmiştir (77). IGF aynı zamanda parathormon, östrojen ve tiroid hormonu gibi bir çok hormonun da etkisinin ortaya çıkmasına aracı olur. IGF-I serum seviyesinin ve IGFBP-3 miktarının osteoporoz ile azaldığı gözlenmiştir.

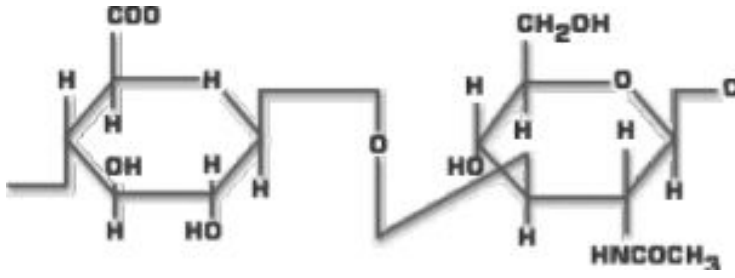
2.3. Hyalüronik Asit (HA)

Proteoglikanlar bağ dokusunun temel yapı maddesidir. GAG'ların her biri D-glukozamin veya D-galaktozamin yapısındadır (78). Şeker rezidüleri, rezidüler arası bağ tipi ve sülfat gruplarının sayı ve yerleşimine göre dört temel GAG gubu vardır; Bunlar hyalüronik asit (HA), kondroitin sülfat ve dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfattır (79).

Proteoglikanlar negatif yoğunlukları nedeniyle Na gibi katyonları matrikse çeker ve bu katyonlarla sıkı bağlar kurar. Buna bağlı olarak matrikse su çeker ve basınç ve darbelere karşı matriksi dirençli hale getirir. Hyalüronik asit son zamanlarda osteoartrit tedavisinde sıklıkla tercih edilen kondroprotektif bir ajandır (80).

2.3.1. Hyalüronik Asidin Yapısı

Hyalüronik asit (HA) ismini cam anlamına gelen Hyalos kelimesinden almaktadır (Şekil 4). Hyalüronik asit, moleküler yapısı 3-30 mikrometre uzunluğunda tekrarlayan N-asetilglukozamin disakkarid birimlerinden ve 1-4 halka pozisyonlarıyla glikozidik olarak birbirine bağlanmış glukoronik asitten oluşmuş bir polisakkariddir (81). 12500 disakkarid ünitesinin kombinasyonu, yaklaşık 5.000.000 molekül ağırlıklı hyaluronan molekülünü oluşturur (82). Ortalama molekül ağırlığı 10×10^6 daltonudur. Deri, vitröz sıvı, kıkırdak ve göbek kordonu gibi bağ dokularında yüksek konsantrasyonlarda bulunur, ancak en büyük rezervuar 0,5-4 mg/mL konsantrasyonlarına eriştiği diartrodial eklem sinovyal sıvılarıdır (SS) (83). Kıkırdak yüzeyinde 1-2 mm kalınlığındaki bir tabakanın hyalüronik asit içerdiği bilinmektedir (84). Hyalüronik asit sentezi hücre membranında yapılır ve ekstra sellüler dokuya salınır. Yarılanma ömrü 12 saattir. Eklem kıkırdağında ve sinovyal sıvıda hyaluronidaz aktivitesi olmadığı için atılımı lenfatik yoldan emilme ile sağlanır.



Şekil 4. Hyalüronik asitin moleküler yapısı (85).

2.3.2. HA'ın Biyolojik Rolü

HA dokudaki bir çok olayda görev alır. Bunların başlıcaları su dengesini sağlama, hücre hareketlerinin sağlanması, lubrikasyon ve viskositeyi sağlamaktır (86). Eklemdeki etkinliğini lubrikasyon ve viskositeyi artırırken, serbest oksijen radikallerini ve matriks metalloproteinazlarını inhibe ederek ortaya çıkarır (8). Ayrıca eklem yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturarak eklem mekanik travmalara dayanıklılığını artırır. Eklemdeki ödem ve efüzyonu azaltır. HA eklem çevresinde hemostazın sürdürülmesinde de önemli rol alır (86). HA bu etkilerini moleküler yapısı sayesinde oluşturur. Sonuç olarak yeterli yüksek moleküllü dilüe HA solüsyonu yavaş harekette lubrikasyonu, hızlı harekette de şok absorban etkiyi sağlar (87, 88).

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

2.3.3. HA Biyosentezi

Sentez plazma membranında olmaktadır. Sentez, membranın iç yüzünde meydana gelir ve ekstraselüler alana doğru büyür. HA sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemesine karşın hormonların, adenilat siklaz aktivasyonun, büyüme faktörünün HA üretimine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (89).

2.3.4. HA'in Eklemlerdeki Fonksiyonu

HA, kartilajda kondrositler, sinoviyumda sinovisitler ve tip-B hücreleri olarak bilinen sinoviyal fibroblastlar tarafından sentezlenir (79). Sağlıklı diz ekleminde total HA 4-8 mg'dır. HA eklem yük taşımasını kolaylaştırır ve yeterli konsantrasyonda olduğu zaman şok absorban mekanizmanın mükemmel işlemlerini sağlar. Eklem dejenerasyonu ile seyreden hastalıklarda HA konsantrasyonunda ciddi azalma olur. Bu azalma özellikle ağrı ve fonksiyonel bozuklukla kendini gösterir. İn vitro çalışmalarda osteoartrozlu hastalarda, sinoviositlerden interlökin 1 (IL-1) ile indüklenen PGE2 sentezi, bradikinin sentezi ve araziidonik asit salınımının HA'in konsantrasyonuna ve molekül ağırlığına bağı olarak azaldığı gösterilmiştir (79). Yapılan çalışmalarda hyalüronik asitin interlökin 8 (IL-8), indüklenabilir nitrik oksit sentetaz, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-Alfa) ve agrekinaz-2'nin ekspresyonunu down-regüle ettiği gösterilmiştir (85). Yine invitro çalışmalarda HA'in lokosit fonksiyonlarını azalttığı ve inflamatuvar hücrelerin proliferasyon, migrasyon, kemotaksis ve fagositoz işlevlerini etkilediği gösterilmiştir (79). HA'in kıkırdak ve sinovyal dokularda antienflamatuvar etki oluşturarak hücreleri yıkımdan koruduğu gösterilmiştir (90, 91). HA hücrede oluşan serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde rol alarak koruyucu etki oluşturur. Hyalüronik asit uygulaması kıkırdak ve sinovyal doku kaynaklı ağrıyı azaltır ve eklem mobilitesini artırır. HA ağrıyı azaltarak hastaların NSAİ kullanma ihtiyacını azaltır (7). Hyalüronik asidin kıkırdak dışı dokularda da etkili olduğu, yaralanma sonrasında morfolojik iyileşme ve formasyonunu artırdığı gösterilmiştir (92).

2.3.5. İntraartiküler HA Enjeksiyonunun Etkileri

Sinoviyal sıvıda 0.5 gr/ml'den daha fazla HA konsantrasyonu olduğu zaman efektif lubrikasyon ortaya çıkmaktadır. İlk kez yarış atlarının dizlerine doping amaçlı uygulanan HA 1980'lerden bu yana medikal kullanım için geliştirilmeye başlanmıştır. Umbilikal kord ve horoz ibiğinden elde edilen yüksek moleküler ağırlıklı (2 milyon Dalton'dan büyük), steril,

immünolojik aktivite içermeyen, apirojen hyaluronan prepatı, oftalmik viskocerrahi ve eklem viskosuplementasyonunda kullanılmıştır (79). İnteraartik ler HA enjeksiyonu ile görülen istenmeyen olayların büyük çoğunluğu önemsiz ve geçici yan etkilerdir (93, 94). Lokal reaksiyon olguların %1-2'sinde görülmüş ve 1-3 günde düzelmiştir ve standart labaratuar parametrelerinde 1 yıl sonrasına kadar herhangi bir önemli değişiklik gözlenmemiştir (95).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma için T.C. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 2009-25 sayılı yazı ile onay alınmıştır. Çalışma grupları için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanlarını Üretme ve Araştırma Laboratuvarı'ndan elde edilen 45 adet erişkin erkek Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar 220-275 gram ağırlıkta ve 5 - 7 aylık olacak şekilde temin edilmiştir. Deney süresince ratlar her kafeste 3-4 rat olacak şekilde barındırılmış, standart laboratuvar besinleri ile beslenmiş, sıvı ve besin kısıtlaması yapılmamıştır. Ratlar 15'erli 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup IGF-1 grubu, 2. grup HA grubu ve 3. grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

3.2. Hayvanların Hazırlanması

Ratlara 0. dakikada 1.5 mg Xylazine hidroklorid ve 3. dakikada 15 mg Ketamin HCL verilerek anestezi uygulandı. Daha sonra her ratın sağ bacağına tüy dökücü krem (Lapidin ®) uygulanarak tüylerden arındırıldı. 10% povidoneiodine solüsyonu ile antisepsi sağlanarak sağ diz bölgesi açıkta kalacak şekilde steril cerrahi örtü ile örtme yapıldı. 10 mg/kg Sefazolin Na preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak intramusküler zerk edildi.

3.3. Cerrahi Teknik

Ratların dizlerine medial parapatellar insizyon ile artrotomi yapıldı, patella laterale devrilerek, distal femurun anterior eklem yüzeyi açıldı (Resim 3) , patellofemoral eklemin femoral eklem yüzeyinde 1,5 mm çapında ve 2 mm derinliğinde silindirik tam kat osteokondral defekt dril ile oluşturuldu (Resim 4). İşlemler sonrası eklem steril izotonik solüsyon ile yıkandı ve ardından grupların tedavi protokolüne uygun olarak tedavi edildi. Cerrahi tedavi sonrasında ratların dizlerine herhangi bir tespit uygulanmadı ve serbest dolaşımlarına izin verildi. 1. grupta (IGF-1 grubu) defekte, emilebilen jelatin süngere emdirilmiş 15µg/15 µl IGF- 1 uygulandı (Resim 5). 2. grupta (HA grubu) defekte, emilebilen jelatin süngere emdirilmiş 80µg HA uygulandı. 3. grupta (kontrol grubu) defekte sadece emilebilen jelatin sünger uygulandı (Tablo 2).



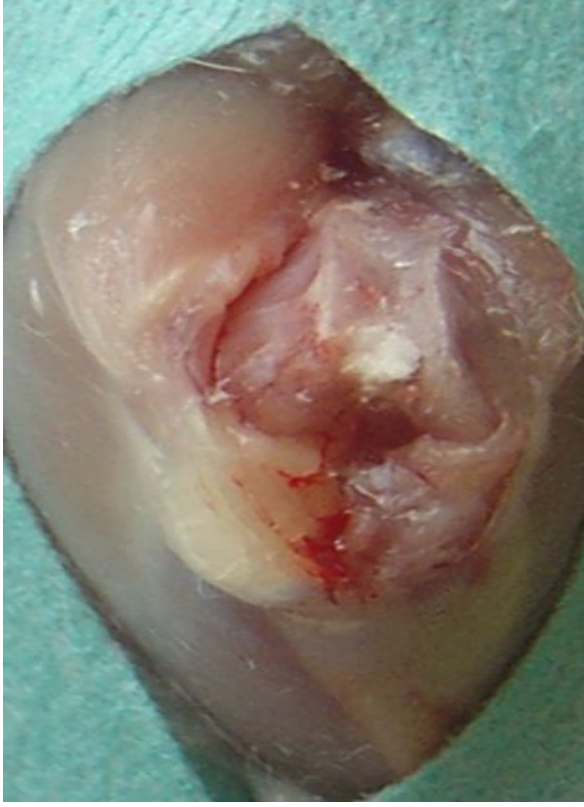
Resim 3. Artrotomi yapılmış rat dizi



Resim 4 . Osteokondral defekt oluşturulmuş distal femoral eklem yüzeyi

Gruplar	Defekte IGF-I uygulandı	Defekte HA uygulandı	Defekte emilebilen jelatin sünger uygulandı
Grup I (IGF-1 grubu)	+	-	+
Grup II (HA grubu)	-	+	+
Grup III (kontrol grubu)	-	-	+

Tablo 2. Deney grupları ve uygulanan deney protokolleri



Resim 5. Emilebilen jelatin süngere emdirilmiş IGF-I uygulanan rat dizinin görünümü.

3.4. Değerlendirme

6. hafta sonunda ratlar, lethal dozda intraperitoneal fenobarbütal enjeksiyonu ile itlaf edilmiştir. Ratların sağ alt ekstremitelerine artrotomi yapılmıştır. Femur distali yumuşak dokudan sıyrılmış ve kaslar kesilmiştir. Ön çapraz bağ ve menisküsler temizlenmiştir. Femur diafizinden orta hat osteotomi yapılarak $\frac{1}{2}$ distal femur çıkarılmıştır (Resim 6-8).

1. gruptan 1 rat, 3. gruptan 2 rat bilinmeyen bir nedenle öldüğü için, 3. gruptan 1 rat akut enfeksiyon görülmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Ratların sağ alt ekstremiteleri gövdelerinden ayrılarak ait oldukları grupların ismi gizli kalacak şekilde sınıflandırılmış ve patolojiye gönderilmiştir. Materyaller histopatolojik değerlendirme yapılabilmesi için %10'luk formalin çözeltisi içeren patoloji kaplarına konulmuştur. Deney sonunda 1. grupta 14, ikinci grupta 15, 3. grupta 12 örnek elde edilmiştir.



Resim 6. Cerrahiden altı hafta sonra IGF-I grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.



Resim 7. Cerrahiden altı hafta sonra HA grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.



Resim 8. Cerrahiden altı hafta sonra kontrol grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.

3.4.1. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için ayrılan materyaller, değerlendirme zamanına kadar % 10 formol içeren patoloji kaplarında patolojik değerlendirme yapıncaya kadar saklandı. Doku örnekleri fosfat tamponu içinde hazırlanmış % 10' luk formalin (pH=7.0) çözeltisiyle tespit edildikten sonra, DeCastro (30 ml % 70 konsantre nitrik asit, 50 g kloral hidrat, 300 ml absölü etanol) çözeltisinde oda sıcaklığında kontrollü olarak dekalsifiye edildi. Örnekler, dekalsifikasyon sonrası dereceli alkollerden geçirilerek sabit vakum uygulamasıyla parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan rotary mikrotomda (shandon MB 35 premier) jelatinle kaplı lamlara, defekti bulmak amacıyla iki - üç defada bir atlayarak 4 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Elde edilen histolojik kesitler hematoksilin-eozin ve safranin-O tekniği ile boyandı. Tüm kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi. Görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Doku örnekleri temel olarak tamir dokusunun kıkırdak yapısı, hücresel yapılanması, matriksin safranin-o ile boyanması ve eklem yüzeyinin düzgünlüğü açısından incelendi. Bulgular Mankin Skalasına göre değerlendirildi (Tablo 3) (96). Tüm kesitler, birbirinden bağımsız en az iki araştırmacı tarafından değerlendirilerek bunlardan elde edilen skorların ortalamaları esas alındı.

3.5. İstatistik

Grupların histolojik değerlendirme verileri kaydedilip, istatistiksel analizler SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, Illinois) kullanılarak yapılmıştır. Grupların dağılımı one-sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Grupların dağılımı normal olmadığı için nonparametrik Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney-U testi ile gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. 0.05'den küçük P değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

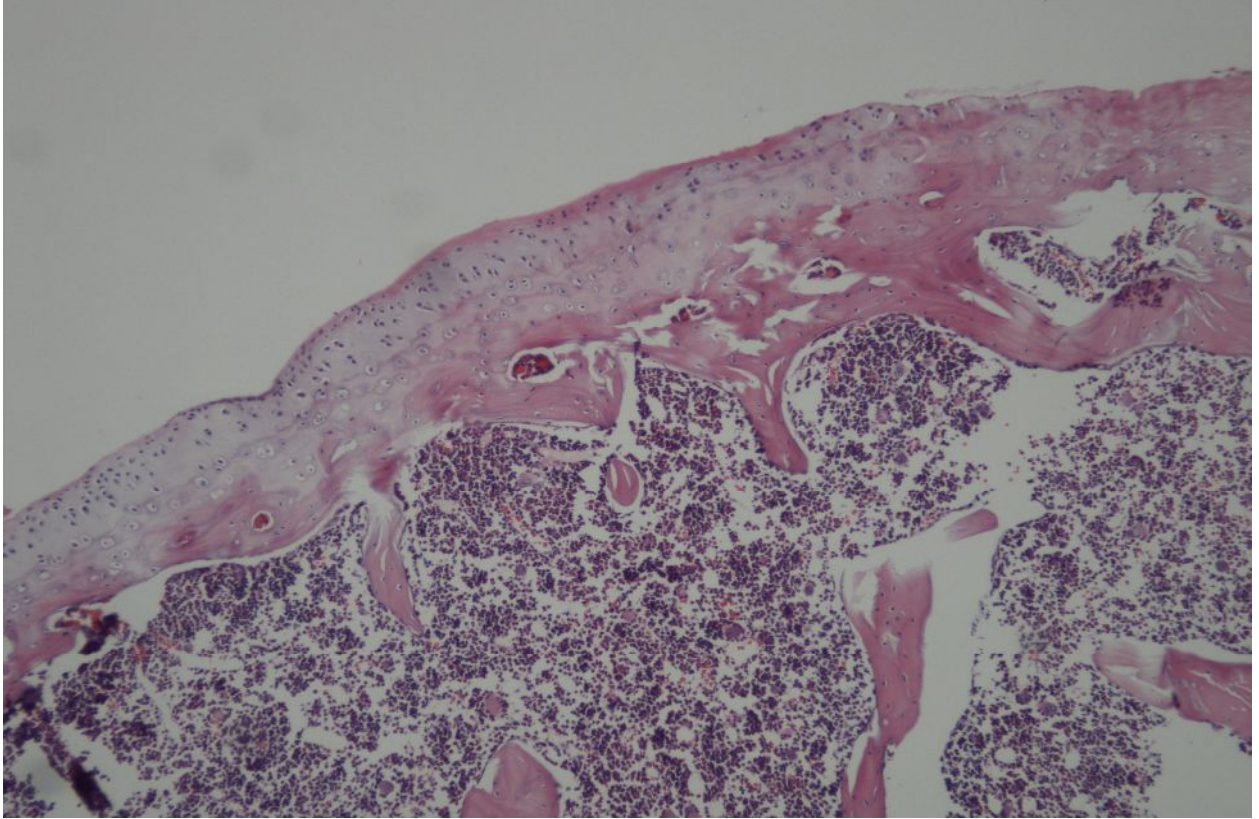
Tablo 3. Mankin skalası (96)

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

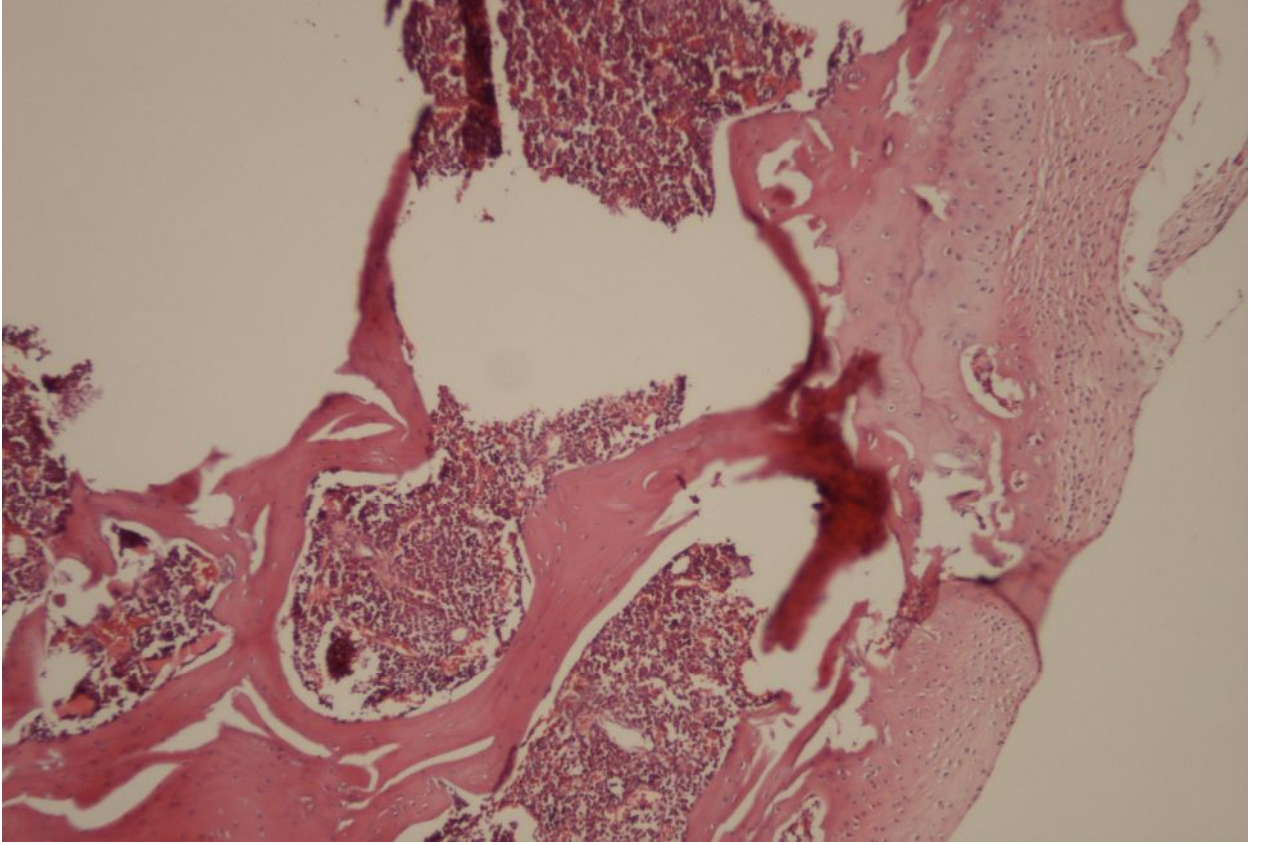
4.BULGULAR

Çalışmada her grupta 15 rat olacak şekilde toplam 45 rat kullanıldı. IGF-1 grubundan 1, kontrol grubundan 2 rat deney aşamasında öldüğü için, kontrol grubundan 1 ratta ise bariz enfeksiyon bulguları görüldüğü için çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 41 preparat (IGF-1 grubundan 14 rat, HA grubundan 15 rat, kontrol grubundan 12 rat) histopatolojik inceleme için hazırlandı.

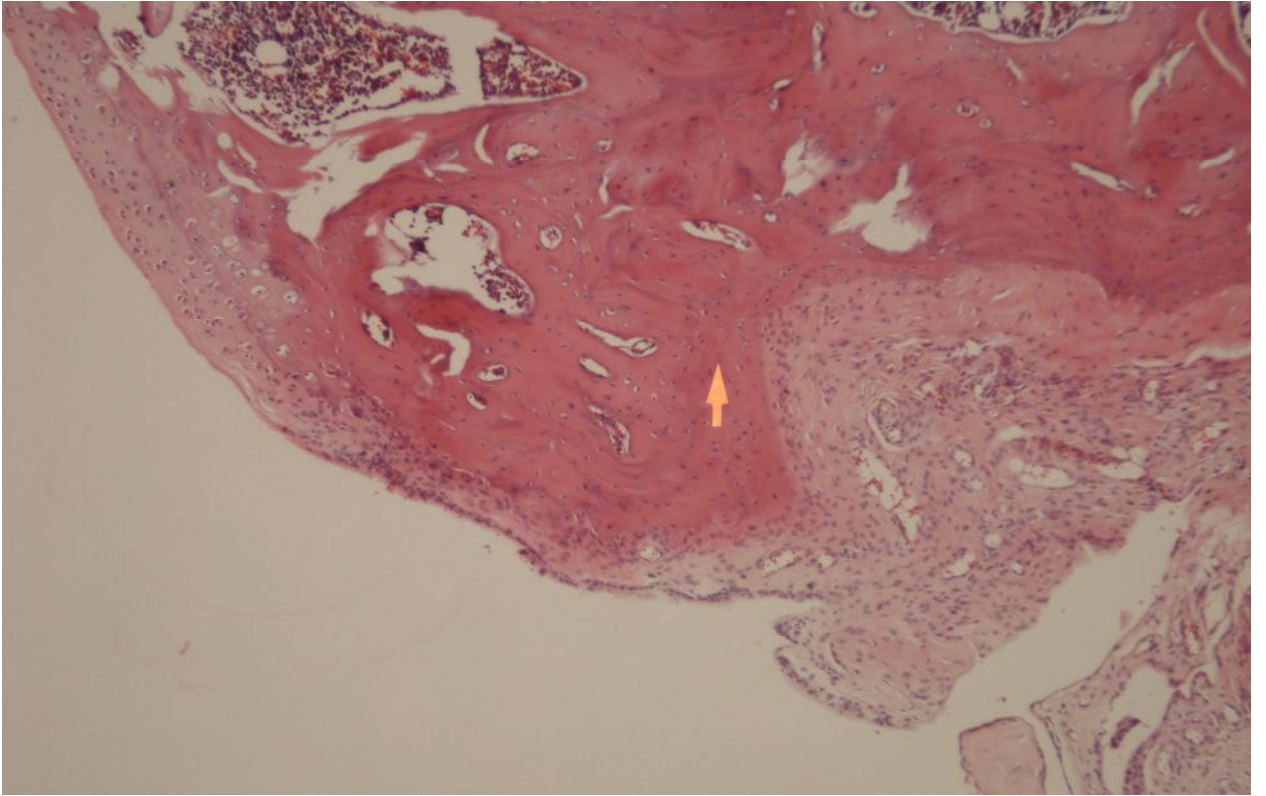
Histopatolojik inceleme Mankin Skalasına göre yapıldı. Hazırlanan preparatlar kıkırdak yapısı, hücrel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından incelendi. Histopatolojik incelemeler sırasında preparatların fotoğrafları çekildi (Resim 9-20).



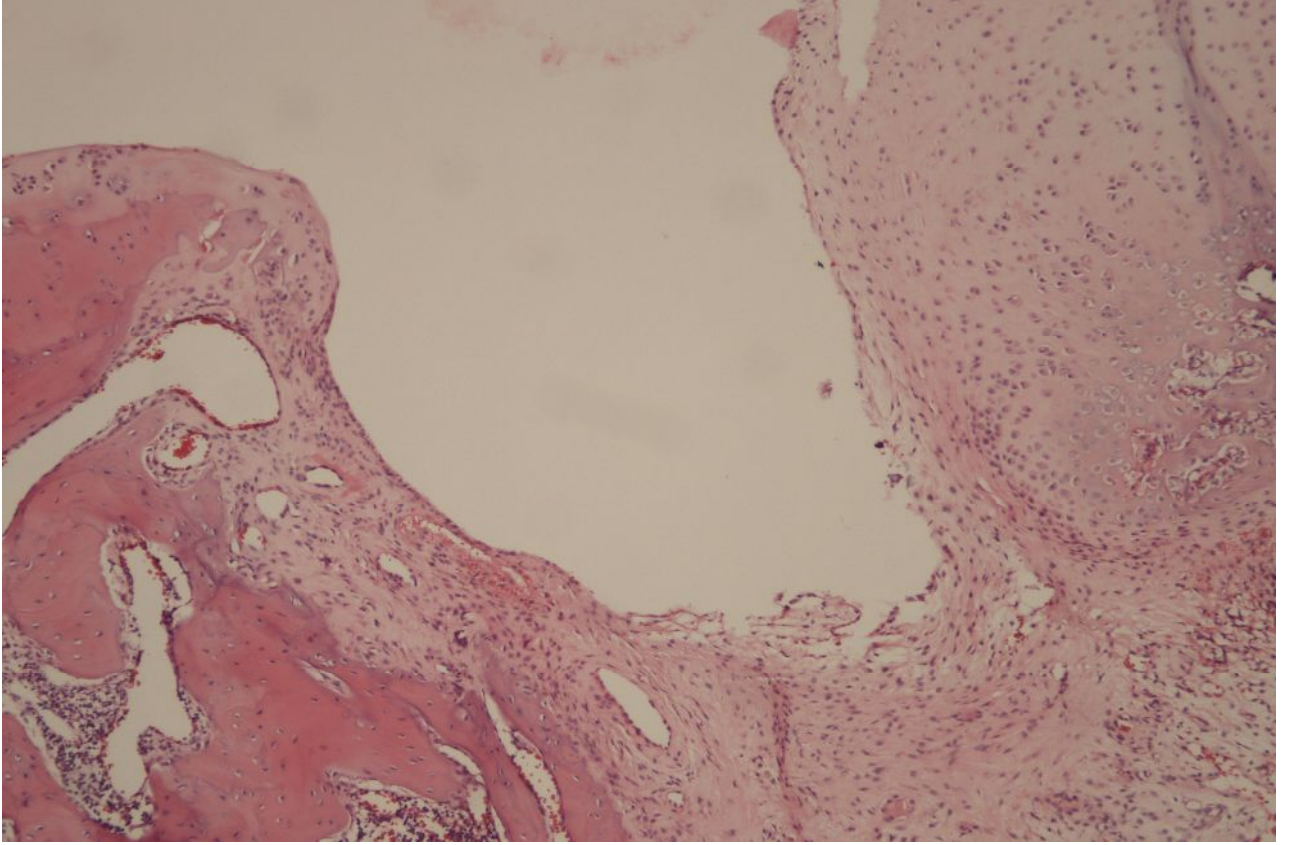
Resim 9. Normal hyalin kıkırdak, sağlam diz (Safranin-O, 10x10 büyütme).



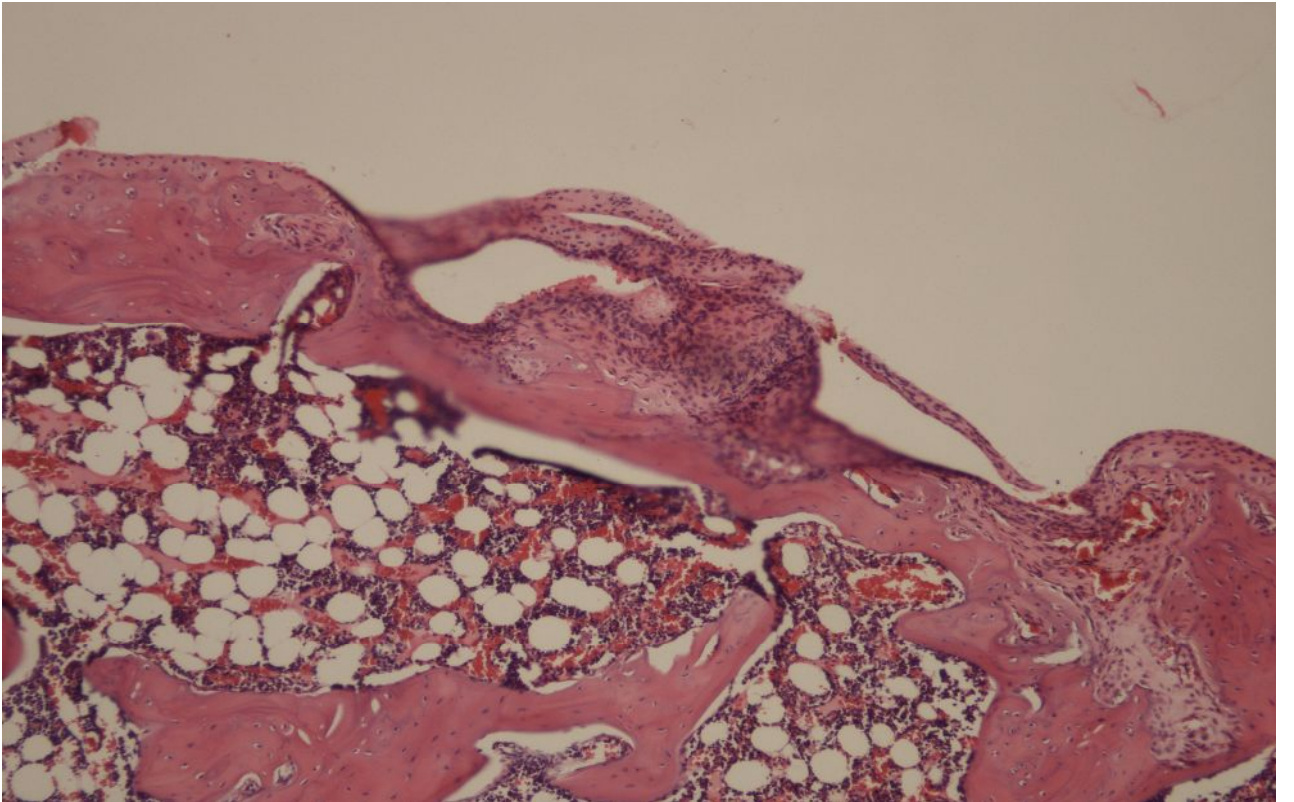
Resim 10. IGF-I grubunda tidemark destrüksiyonu (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme).



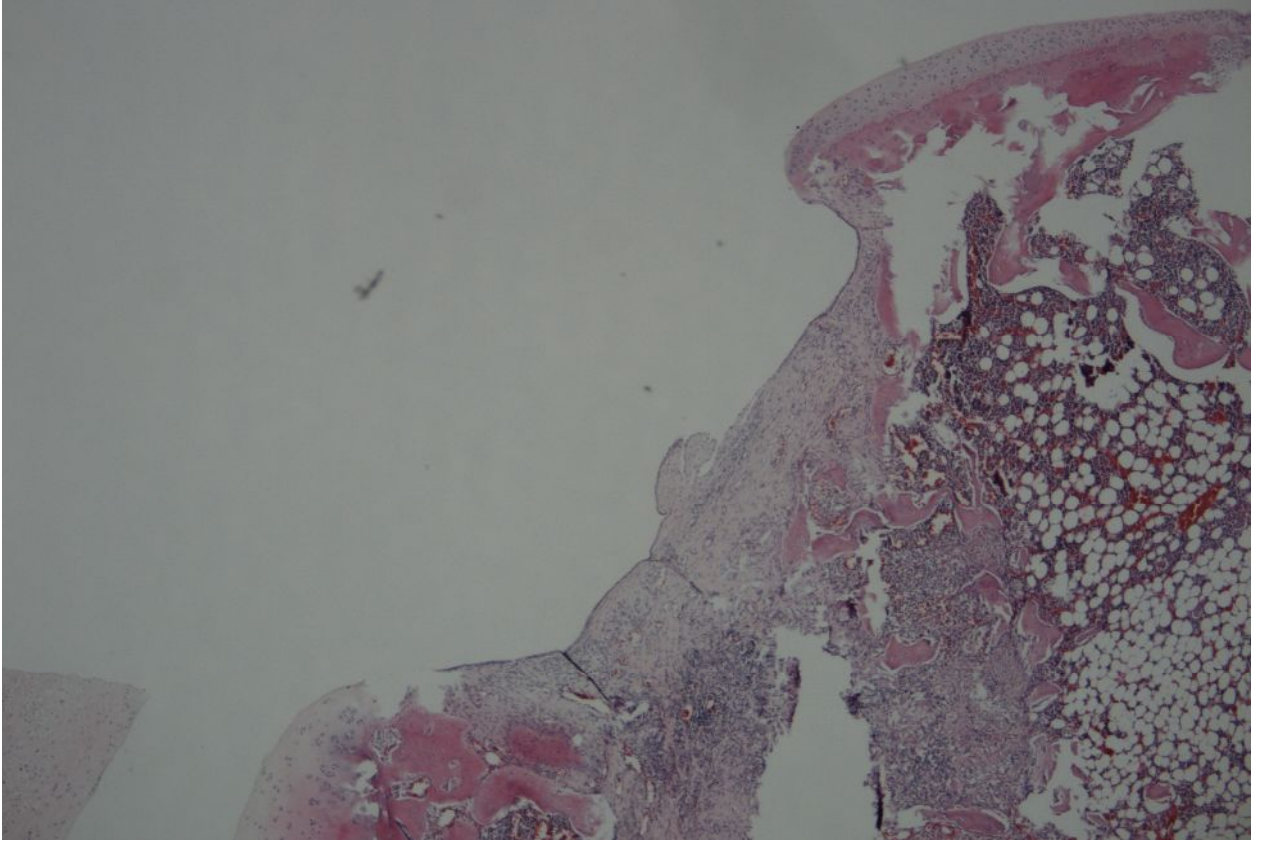
Resim 11. IGF-I grubunda hücre kümeleri (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme).



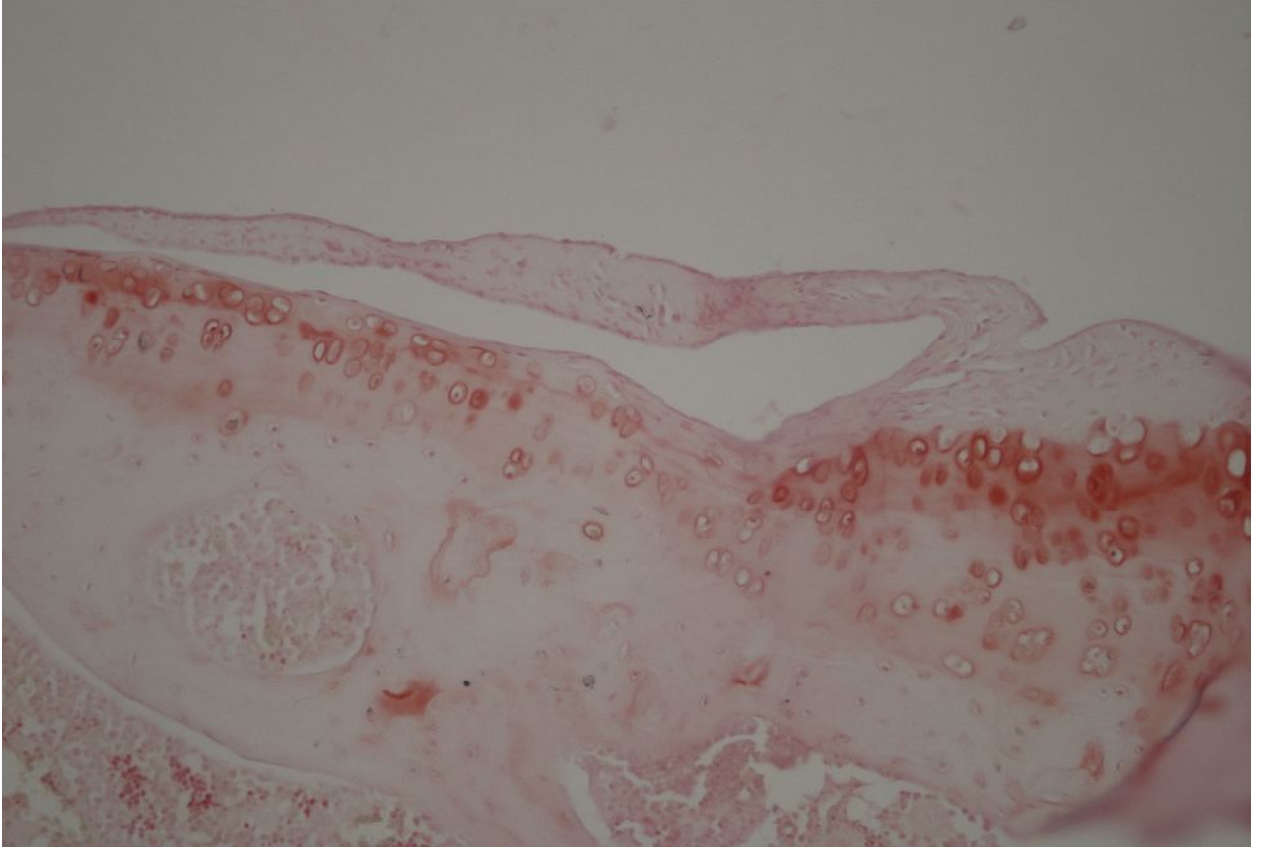
Resim 12. HA grubunda yüzeyel kartilaj tabaka kaybı (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme).



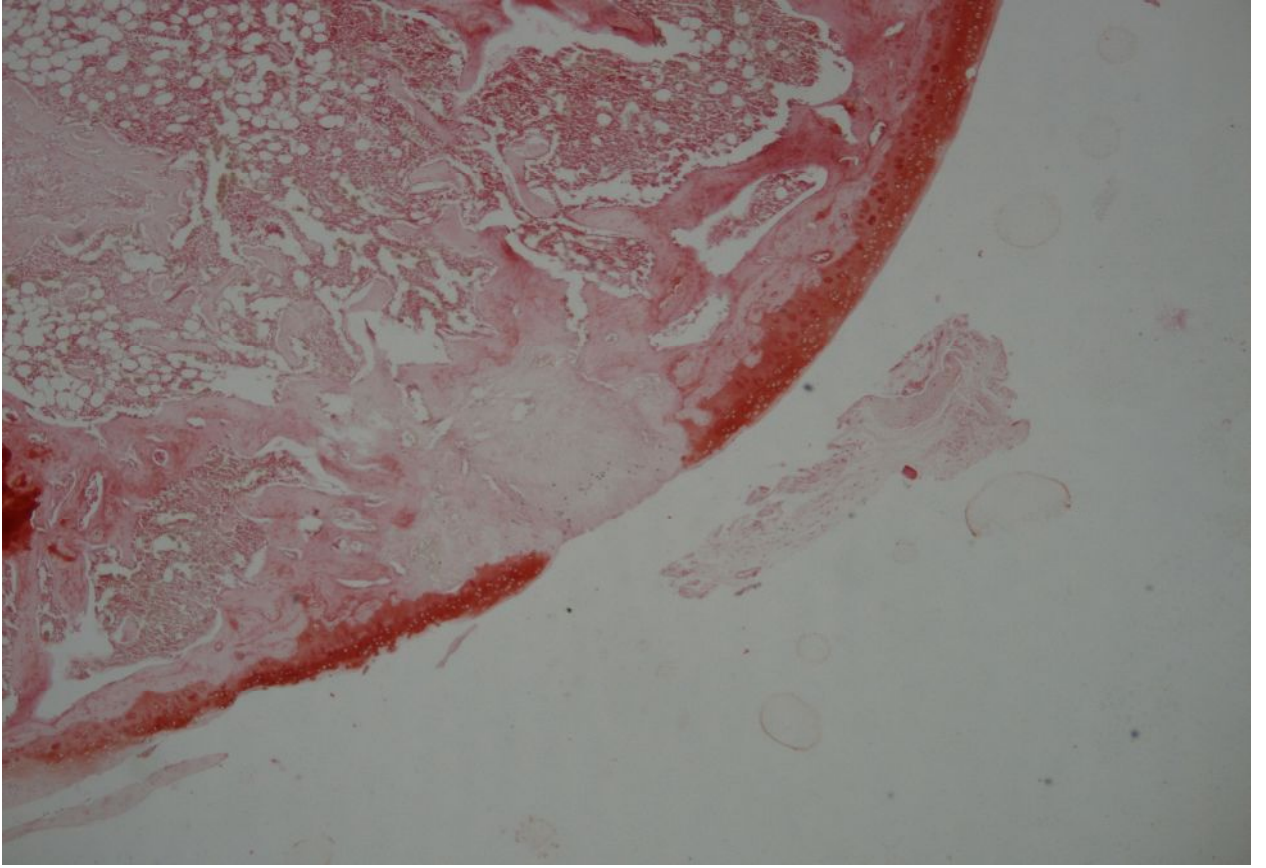
Resim 13. HA grubunda tidemark intakt (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme).



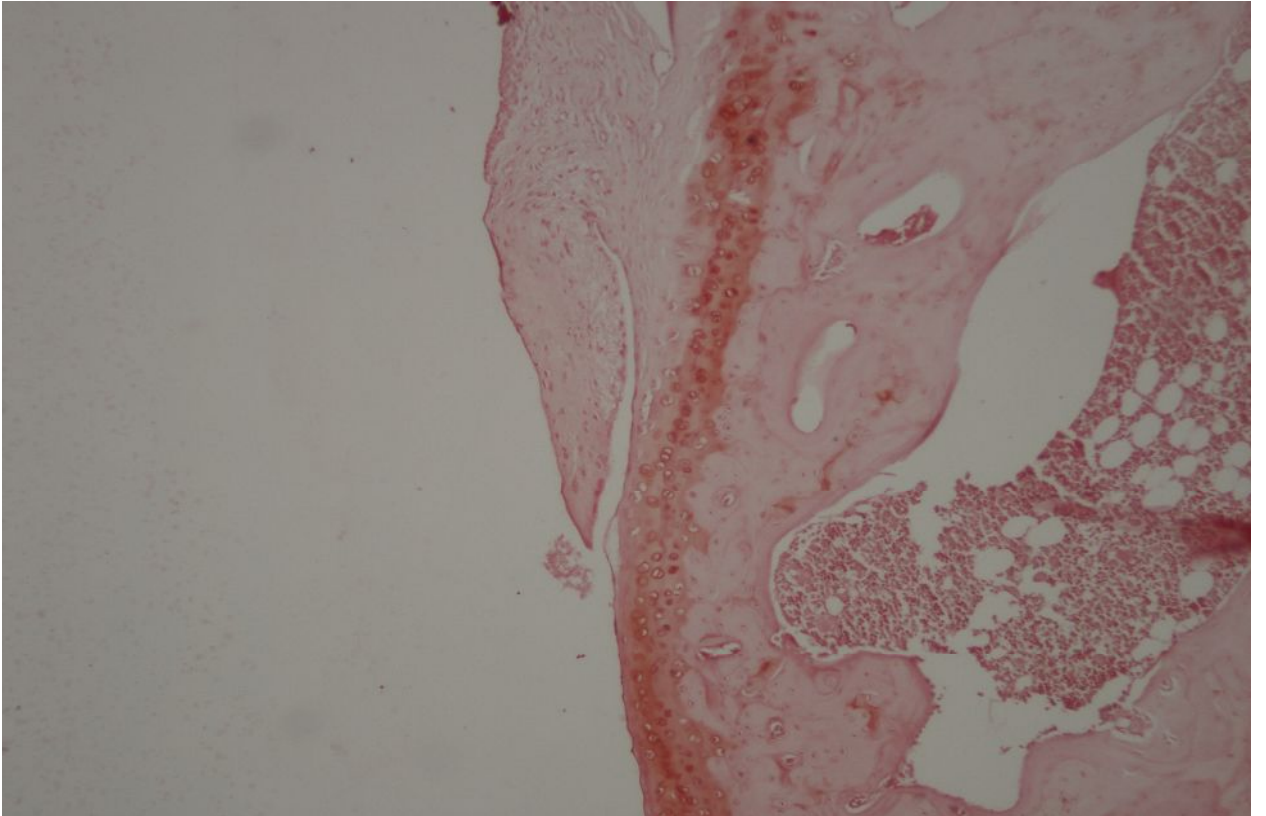
Resim 14. HA grubunda yüzeyel kartilaj kaybı (Safranin-O, 4x10 büyütme).



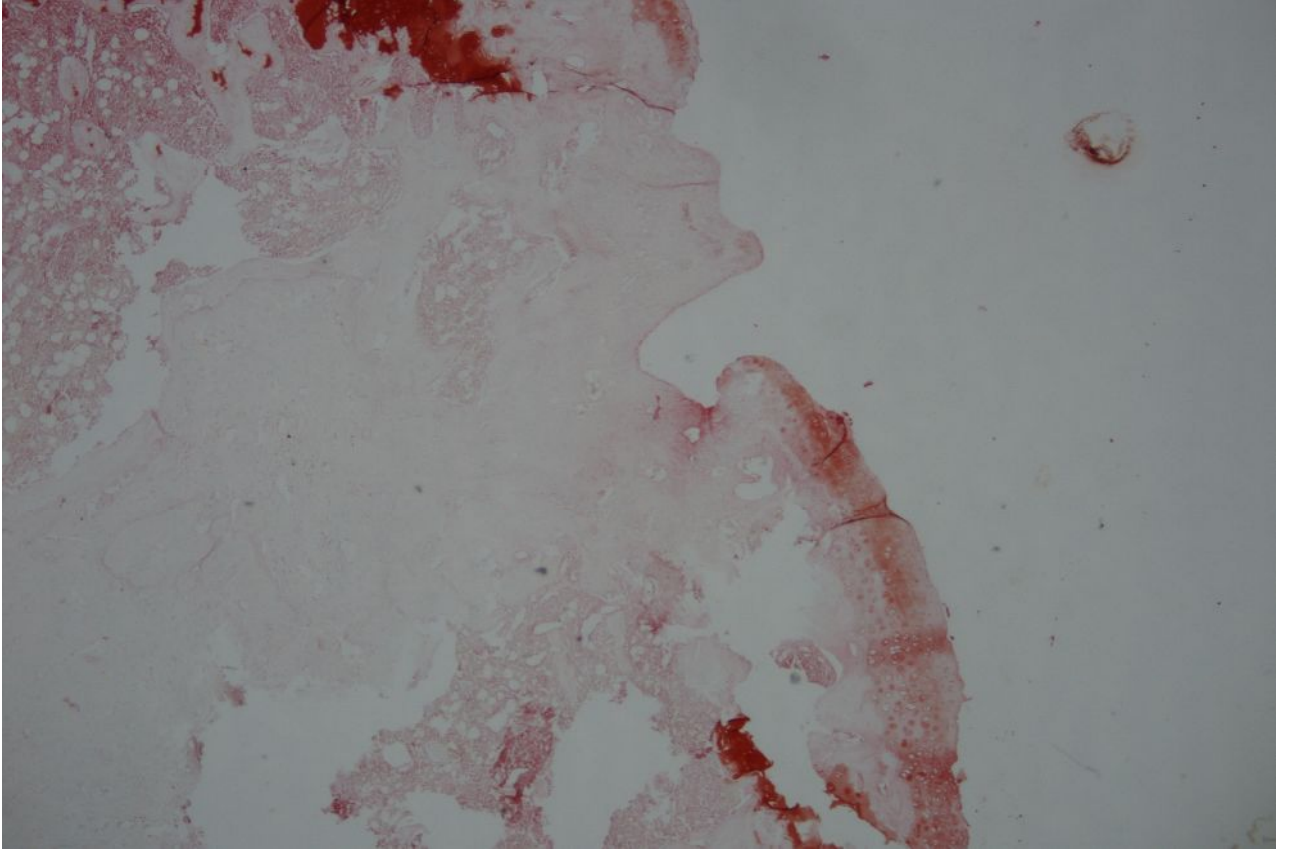
Resim 15. IGF-I grubunda radial tabakada boyanma azalması (Safranin-O, 20x10 büyütme).



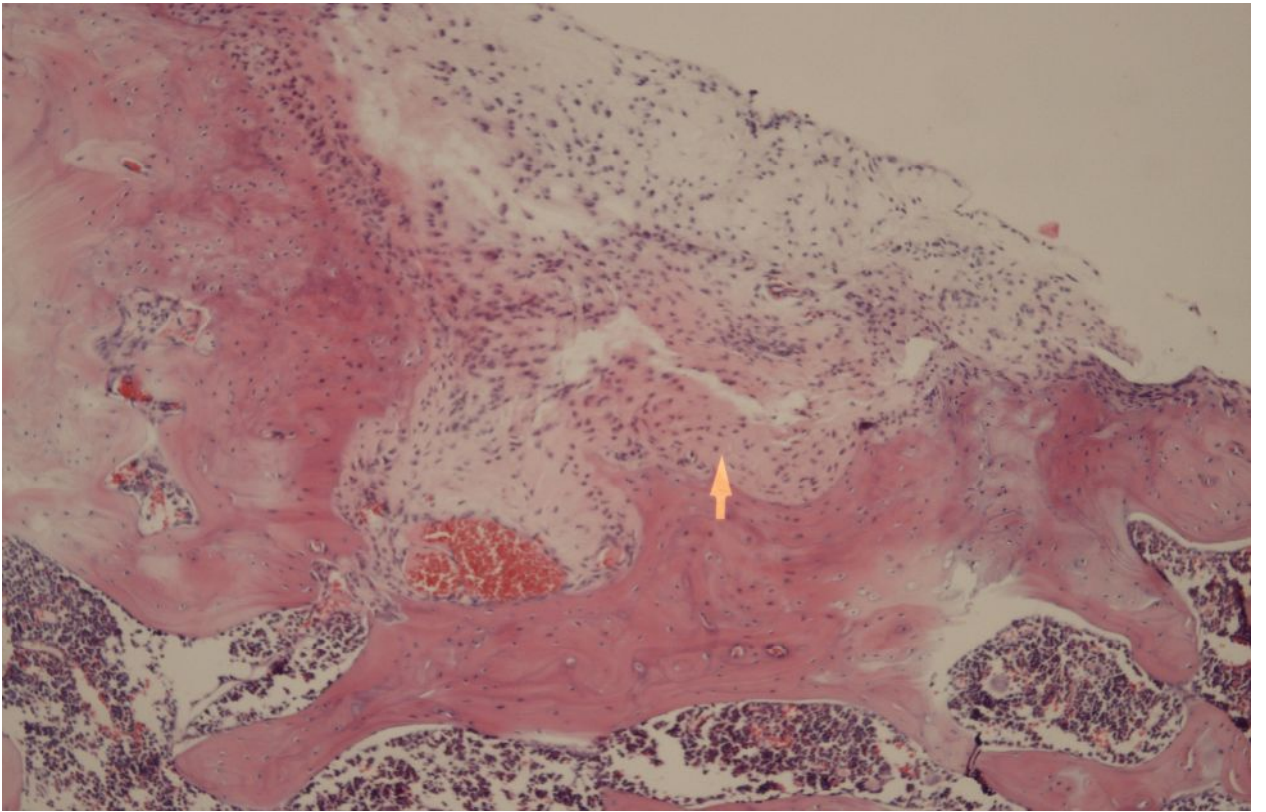
Resim 16. IGF-I grubunda boyanma yok (Safranin-O, 4x10 büyütme).



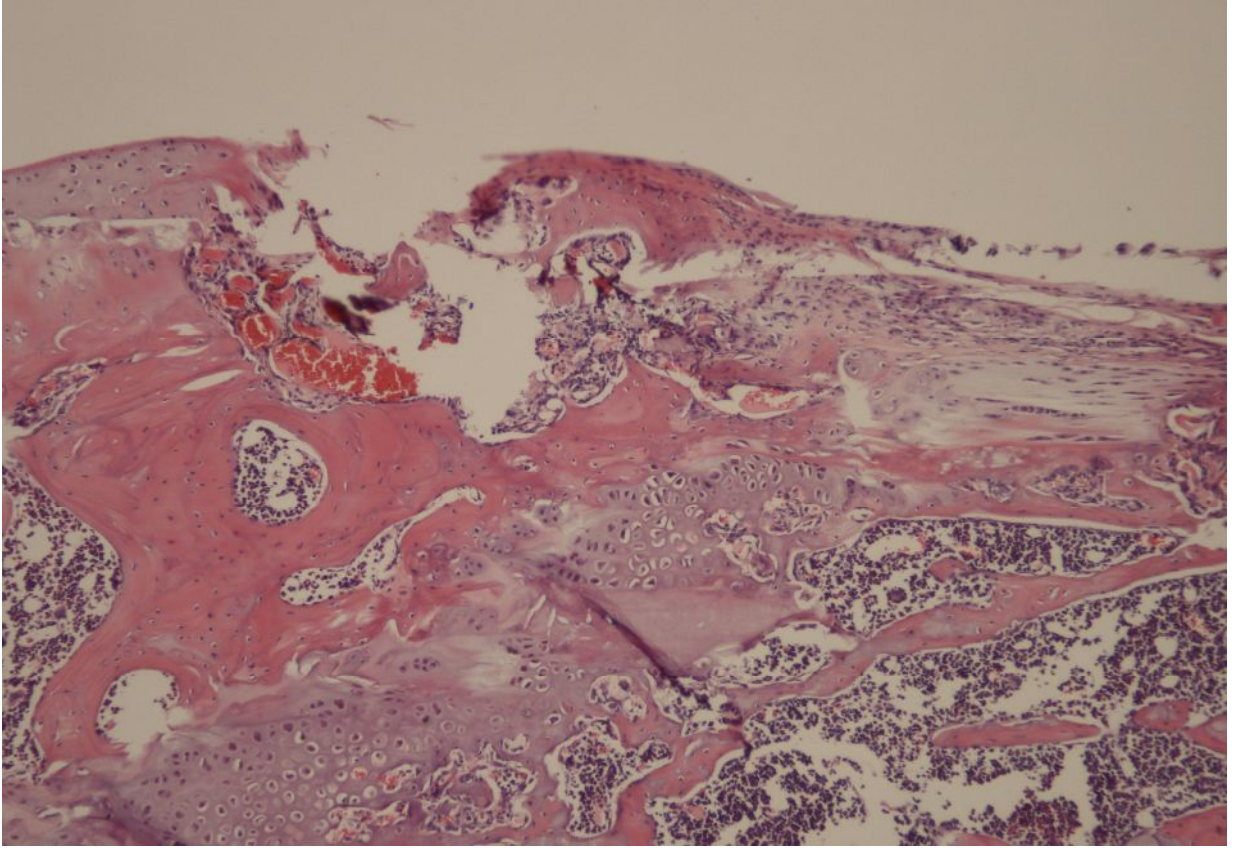
Resim 17. IGF-I grubunda interterritoriyal boyanma azalması (Safranin-O, 10x10 büyütme).



Resim 18. IGF-I grubunda boyanma yok (Safranin-O, 4x10 büyütme).



Resim 19. Kontrol grubunda organizasyon kaybı (Hematoxylin-Eosin, 10x10 büyütme).



Resim 20. Kontrol grubunda tam organizasyon kaybı (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme).

Tablo 4’de grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre ortalama sonuçları verilmiştir. IGF-1 grubunda kıkırdak yapısı $1,21 \pm 0,58$, hücresel anormallik $1,29 \pm 0,47$, matriks boyanması $2,14 \pm 0,95$, tidemark devamlılığı $0,57 \pm 0,51$ olarak bulundu. HA grubunda kıkırdak yapısı $1,93 \pm 0,88$, hücresel anormallik $1,73 \pm 0,70$, matriks boyanması $3,06 \pm 0,59$, tidemark devamlılığı $0,67 \pm 0,49$ olarak bulundu. Kontrol grubunda kıkırdak yapısı $3,50 \pm 0,57$, hücresel anormallik $2,33 \pm 0,78$, matriks boyanması $3,00 \pm 0,74$, tidemark devamlılığı $1,00 \pm 0,00$ olarak bulundu. IGF-I grubunun hem total mankin skalasına göre hem de kıkırdak yapısı, hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı ortalama değerlerinin hem HA hem de kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre minimum ve maksimum değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

	KIKIRDAK YAPISI	HÜCRESEL ANORMALLİK	MATRİKS BOYANMASI	TİDEMARK DEVAMLILIĞI	TOTAL MANKİN SKALASI
IGF-I grubu	1,21±0,58	1,29±0,47	2,14±0,95	0,57±0,51	5.21±1.25
HA grubu	1,93±0,88	1,73±0,70	3,06±0,59	0,67±0,49	7.40±2.10
Kontrol grubu	3,50±0,57	2,33±0,78	3,00±0,74	1,00±0,00	9.83±2.70

Tablo 4. Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre ortalama sonuçları

	KIKIRDAK YAPISI	HÜCRESEL ANORMALLİK	MATRİKS BOYANMASI	TİDEMARK DEVAMLILIĞI
IGF-I grubu	1-3	1-2	1-4	0-1
HA grubu	1-3	1-3	2-4	0-1
Kontrol grubu	1-6	1-3	2-4	1-1

Tablo 5. Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre minimum ve maksimum değerleri

İstatistiksel değerlendirmeler

Yapılan istatistiksel değerlendirmede, Kruskal-Wallis testine göre Total Mankin Skalası ortalama değerlerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$).

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde Kruskal-Wallis testine göre kıkırdak yapısı ortalama değerlerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak farklı

olduğu ($p<0.001$), hücrel anormallik, matriks boyanması, tidemark devamlılığı ortalama değerlerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$; sırasıyla).

Gruplar arası istatistiksel değerlendirme

Mann-Whitney-U testine göre, Total Mankin Skalası açısından; IGF-I grubu ile HA grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), IGF-I grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$), HA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$) belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre; IGF-I grubu ile HA grubu arasında kırık yapı ve matriks boyanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$, $p<0,05$; sırasıyla), hücrel anormallik ve tidemark devamlılığı açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$, $p>0.05$; sırasıyla) belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre; IGF-I grubu ile kontrol grubu arasında kırık yapı ve hücrel anormallik açısından istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0,001$, $p=0.001$; sırasıyla), matriks boyanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$) ve tidemark devamlılığı açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$) belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre; HA grubu ile kontrol grubu arasında kırık yapı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), hücrel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$; sırasıyla) belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada deneysel osteokondral defektlerde IGF-1 ve HA'nın etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar 6.hafta sonunda osteokondral defekt iyileşmesinde IGF-1'in HA ve kontrol grubuna göre ve HA'nın de kontrol grubuna göre daha belirgin iyileşme sağladığını gösterilmiştir. Ancak IGF-1'in HA'e göre daha etkili olduğu parametreler; kırık yapısı ve matriks boyanması olarak belirlenmiştir.

Mann-Whitney-U testine göre, total Mankin Skalası açısından; IGF-I grubu ile HA grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), IGF-I grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0,001$), HA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir.

IGF ve HA'nın etkilerinin araştırıldığı çalışmalar literatürde olmasına rağmen her ikisinin aynı çalışmada kullanıldığı çok az araştırma bulunmaktadır.

Eklemi etkileyen travmalar osteokondral ya da kondral hasar oluşturabilir. Günümüzde osteokondral hastalıkların birçok tedavi yöntemi uygulanmaktadır. En ideal prosedür için araştırmalar halen devam etmektedir. Osteoartrit, cerrahi ya da konservatif tedavi edilebilir. Uygun hastalarda her iki tedavi yaklaşımı birlikte uygulanabilir. Son zamanlarda hastalığı modifiye edici ajanlar üzerinde durulmaktadır. HA üzerinde birçok çalışma yapılmış ve osteoartriti modifiye ettiği birçok çalışmada bildirilmiş bir moleküldür. Literatürde az da olsa karışık görüşler olmasına rağmen HA rutin olarak eklemlerde kullanılmaktadır. Son yıllarda IGF-1 araştırmalarda kullanılan popüler bir molekül haline gelmiştir. IGF-1 ile ilgili birçok alanda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında IGF-1'in kırık üzerine etkisi değerlendirilmektedir.

Total Mankin Skalası açısından IGF-I grubu ile HA grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), IGF-I grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0,001$) belirlenmiştir.

IGF-I grubu ile HA grubu arasında kıkırdak yapısı ve matriks boyanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$, $p<0,05$; sırasıyla), hücrel anormallik ve tidemark devamlılığı açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$, $p>0.05$; sırasıyla) belirlenmiştir. IGF-I grubu ile kontrol grubu arasında kıkırdak yapısı ve hücrel anormallik açısından istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0,001$, $p=0.001$; sırasıyla), matriks boyanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$) ve tidemark devamlılığı açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$) belirlenmiştir.

IGF-1 vücuttaki bir çok metabolik olayda aktif görev alan, esas olarak karaciğerde sentezlenen, lokal ya da sistemik yollarla etkinlik gösteren peptid yapıda bir hormondur. İnsülin benzeri büyüme faktörü, adını insülinle olan benzerliğinden almaktadır. IGF-I ve IGF-II olmak üzere 2 tipi vardır. Bu iki molekül arasında %60 oranında benzerlik vardır. IGF-I kanda serbest halde bulunabilir ya da bağlayıcı proteinlerle taşınabilir. Salınımının beslenmeyle arttığı, sosyoekonomik düzeyi düşük çocuklarda IGF-I seviyesinin düşük olduğu bilinmektedir (6). Kemik dokusunun enine ve boyuna gelişimde IGF-I'in etkinliği vardır.

IGF-I'in diyabet üzerindeki etkinliği araştırılan konulardan biridir. Ömeroğlu ve ark. (97) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, deney grubundaki sıçanlara %0.9'luk NaCl içinde çözünmüş olarak 60 mg/kg streptozotosin'i intraperitoneal olarak verildikten sonra ölçülen kan glukoz düzeyi 15 mmol/L veya daha yüksek olanlar diyabetik kabul edilmiştir. Deneyin devamında sıçanlarda tam kat cilt kesisi oluşturulup 1., 3., 10. ve 14. günlerde alınan yara örneklerine IGF-I için spesifik immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Diyabetik grubun yaralarında IGF-I miktarının daha geç yükseldiği görülmüş ve diyabetik yaralardaki iyileşme gecikmesinin sebebinin bu olduğu kanaati bildirilmiştir.

Fibromiyalji sendromu (FMS) ile IGF-I arasındaki bağlantıyı araştırmak için Armağan ve ark. (98) FMS'li kadın hastaları incelemişler ve sonuçları aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlarla kıyaslamışlardır. Çalışmaya 27 FMS'li premenapozal kadın ve 21 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Hastaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmüştür. FMS'li kadınları serum IGF-I seviyeleri sağlıklı kadınlara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Sonuçlar KMY sonuçları ile kıyaslandığında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında

premenapozal FMS'li kadınların IGF-I düzeylerinde düşüklük varsa KMY takibinin yıllık yapılması gerektiği sonucunu yayınlamışlardır.

IGF-I'in fetal büyümeyi etkilediği düşünülmektedir. Araştırmalarda bu düşüncüyü destekleyen veriler elde edilmiştir. Çamlı ve ark. (99) term yenidoğanları inceleyerek konuyu araştırmışlardır. 35 yenidoğanın kordon kanından aldıkları kanda IGF-1 ve Plasental Laktojenik Hormonun (hPL) seviyelerine bakmışlardır. Yenidoğanların ağırlıkları ile IGF-1 ve hPL seviyeleri arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. IGF-I seviyesinin fetal büyüme için önemli olduğu araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır.

IGF-I'in gebelikte fetusun sağlıklı gelişiminde önemli olduğunu gösteren bir diğer çalışmada Api ve ark. (100) preeklamsili 20 hastayı inceleyip sonuçları sağlıklı 20 hastayla karşılaştırmışlardır. Preeklamsili hastalarda IGF-I düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Fetal büyümeden sonraki dönemde de büyüme hormonunun etkili olduğu bilinmektedir. Bir çok çalışmada kas iskelet sistemi dahil bütün dokularda IGF-I'in etkinliği bulunmaktadır. Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalığında kas iskelet sistemi ciddi ölçüde bozulmaktadır. Bir çalışmada 15'i erkek ve 5'i kız 20 MPS'li hasta ile 20 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış (101). Hasta çocukların IGF-I düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç IGF-I'in kas iskelet sistemi üzerindeki etkinliğinin göstergesi olarak yayınlanmıştır.

Son yıllarda kanserli hastalar üzerinde IGF-I hormonun etkinliği üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Kanserli hastalarda tümör markerları ve bunların IGF ve IGFBP'lerle olan ilişkileri başlıca araştırma konularıdır. Yılmaz ve ark. (102) tarafından kolorektal kanserli hastalar üzerinde yapılan incelemede 40 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tümör markerları, IGF-I düzeyleri ve IGFBP-3 değerleri ölçülmüştür. Sonuçlar sağlıklı 40 hasta ile kıyaslanmıştır. Kanserli hastaların IGF-I düzeyleri anormal derecede yüksek bulunmuştur. IGFBP-3 ise oldukça azalmıştır. Yazarlar kolorektal kanser şüphesi olan hastalarda IGF düzeyinin bakılmasının faydalı olabileceği, bu sonucun daha sonraki çalışmalarla desteklenerek IGFBP-3 miktarının artırılması yönünde tedavilerin geliştirilmesine ufuk açacağını bildirmişlerdir.

Benzer bir çalışma non-Hodgkin lenfomalı Hastalarda yapılmıştır (103). Aynı şekilde IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri ölçülmüştür. 25 hasta 25 sağlıklı kişi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların IGF-I düzeyleri yüksek, IGFBP-3 düzeyleri ise düşük çıkmıştır. Ancak bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

IGF-I sisteminin hematopoetik sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise beta talasemi minörlü çocuklarda Karamifer ve ark. (104) talasemili çocukların IGF-I düzeylerinin normalden çok düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Harbili (6), yaptığı bir araştırmada egzersizle birlikte çizgili kas dokusunda IGF-I'in etkinliğinin arttığını ve buna bağlı olarak kas kaybının azaldığını belirtmiştir. Hye ve Won (72), iskelet kası üzerine yaptıkları çalışmada IGF-I uygulamasının iskelet kası üzerindeki bağlayıcı proteinleri uyatarak gen ekspresyonunu artırdığının göstermiştir. Ronald ve ark. (68), myoblastlar üzerinde yaptıkları çalışmada IGF-I'in uyarımı ile apoptozisin aktive olduğu gösterilmişlerdir.

Çalışmamızda HA'nın osteokondral lezyonlar üzerindeki etkileri literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Total Mankin Skalası açısından HA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir. HA grubu ile kontrol grubu arasında kırık yapısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), hücresel anormallik, matriks boyanması ve tidemark devamlılığı açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$, $p>0,05$, $p>0,05$; sırasıyla) belirlenmiştir. Bununla birlikte HA'nın etkisinin IGF-1'den daha az olduğu da ortaya konulmuştur.

Hyalüronik asid glikozaminoglikan grubunda yer alan polisakkarit yapıda bir moleküldür. HA hücre farklılaşması, doku hidrasyonu, hücre hareketleri gibi bir çok biyolojik olayda aktif rol oynar. HA eklemlerde önemli görevler üstlenmiştir. Yağlanma, su dengesi, sok absorbe, matriks düzenlenmesi bu görevlerin başlıcalarıdır (86).

HA enjeksiyonu günümüzde sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Buna karşın bilinen önemli bir komplikasyonu yoktur. En sıklıkla görülen komplikasyonlar enjeksiyon bölgesinde lokal kızarıklık, enfeksiyon ve hassasiyettir. Genellikle bu durum geçicidir ve önemli bir sorun oluşturmaz (94).

Piyasada bir çok HA preparatı bulunmaktadır. Bu preparatlardan Durolane™ için tek doz enjeksiyon yeterli iken, diğer ürünler (Osteonil™, Hyalgan™, Orthovisc™, Synvisc™, Adant™) 3 ile 5 kez enjeksiyon yapılmalıdır (86). Enjeksiyonlar diz içine haftada 1 kez uygulanırken, 6 ay sonra tedavi tekrarlanabilir.

HA inflamatuvar medyatörlerin salınımını ve etkilerini azaltarak lökosit proliferasyonunu, kemotaksisi, migrasyonu ve fagositozü önler. Eklem sıvısında yeterli konsantrasyonda HA bulunması inflamatuvar proçesin oluşmasını engelleyerek kıkırdak dokunun korunmasını sağlar ve osteoartrit sürecini yavaşlatır (90). HA uygulamasının önemli etkilerinden biri de ağrı modifikasyonudur.

Viskosüplemantasyon konusuna karşıt görüşler de mevcuttur. Bir çok hekim için intraartiküler enjeksiyonlar vazgeçilmez bir tedavi yaklaşımı iken, literatürde etkinliğinin plasebo ile kıyaslandığında çok anlamlı olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (85). Ancak ilaç piyasasında önemli bir yere sahip olan kıkırdak koruyucu ürünler gün geçtikçe yeni preparatların üretimi ve piyasaya sürülmesi sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Hatipoğlu ve ark. (7) 42 hastada yaptıkları çalışmada hastaları 2 gruba ayırıp, her iki gruba 3 hafta boyunca fizik tedavi uygulamışlardır. Grupların birine 1 hafta arayla 3 doz intraartiküler HA enjeksiyonu yapılmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında kas güçlerinde HA uygulanan grupta daha anlamlı iken ağrı açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Gonartrozlu hastaların takibinde fizik tedavi ve HA uygulamasının etkili bir tedavi kombinasyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Hyalüronik asid diz ekleminde bir çok çalışmada kullanılmış ve sonuçları yayınlanmıştır. Diz ağrısı olan 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmıştır (79). 1. gruba haftada 1 kez olmak üzere 3 kez 2 ml %1 hyalüronik asit enjeksiyonu yapılmıştır. Diğer gruba ise haftada 5 seans olmak üzere toplam 15 seans kısa dalga diatermi uygulanmıştır. Bunun haricinde her iki hastaya egzersiz ve sıcak uygulama yapılmıştır. Hastalar başlangıç, 1., 2., 3., 7. hafta ve 3. ayda olmak üzere toplam 6 kez VAS, WOMAC OA indeksi, Lequesne indeksi, eklem hareket açıklığı (EHA) ölçümü ve analjezik kullanım ihtiyacı açısından değerlendirilmiştir. 3. aydaki yapılan değerlendirmelerde VAS ve

WOMAC Osteoartrit İndeksi (toplam ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ortalama puanlarının HA grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Benzer bir çalışmada Deniz (81) 47 hastayı takip etmiştir. Hastalar 3 gruba bölünerek. 1. gruptaki 15 hastaya klasik fizik tedavi uygulanmıştır. 2. gruptaki 16 hastaya haftada 1 kez olmak üzere toplam 3 kez HA enjeksiyonu yapılmıştır. 3. gruptaki 16 hasta ise 8 hafta süreyle doktor gözetiminde denge-koordinasyon egzersizleri programına alınmıştır. 2. ay sonunda hastaların değerlendirmeleri istirahat ve günlük aktivitelerde VAS, WOMAC ve Lequesne gibi diz OA indeksleri, SF-36 yaşam kalitesi, fonksiyonel testleri gerçekleştirme zamanı, kuadriseps ve hamstring grubu kasların gücü ve proprioseptif keskinlik parametrelerine göre değerlendirilmiştir. Her 3 grubun sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Keser ve ark. (93) ortalama yaşları 59 olan 40 kadın hastanın diz osteoartritini HA ile tedavi etmiştir. Hastaların evrelemelerini Amerikan Romatoloji Koleji tarafından önerilen kriterlere göre yapılmıştır. Evre I-II olan hastalarda yürüme, istirahat ağrısı ve Lequesne indeksi değerlerinde, 3.ve 6. ayda belirgin düşme tespit edilmiştir. Hastaların %72'si tedaviden memnun olduğu bildirilmiştir. Evre III hastalarda 3. ayda yürüme ve istirahat ağrısında belirgin düşme saptanmıştır. Lequesne indeksi değerlerinde anlamlı düşme görülmemiştir. 6. ayda ise sadece istirahat ağrısında anlamlı düşme görülmüştür. Hastaların % 60'ı tedaviden memnunmuş. Bu bilgiler doğrultusunda yazarlar Evre I-II hastalara HA enjeksiyonu önerirken Evre 3 olan hastalara cerrahi tedaviyi daha uygun görmüşlerdir. Ancak cerrahi kabul etmeyen hastalarda HA uygulamasının hastaya rahatlama sağlayacağı için uygulanabileceği yazıda belirtilmiştir.

Tavşan dizlerinde yapılan bir çalışmada 21 adet erkek tavşan kullanılmıştır (91). Tavşanların her iki dizine yönelik cerrahi yapılmıştır. Ön çapraz bağları kesilmiştir. 1 ay sonra osteoartrit gelişimi açısından 3 tavşan kurban edilerek patolojik inceleme yapılmıştır. Osteoartrit gelişimi gözlenmiştir. Geriye kalan 18 tavşana 2. ve 3. ayda 2 mg/kg dozunda birer kez olmak üzere sağ dizlerine enjeksiyon yapılmıştır. 2. ve 3. ayda tavşanlar klinik, patolojik ve radyolojik açıdan değerlendirilmiştir. Tavşanların enjeksiyon yapılan sağ dizlerini daha rahat kullandıkları, sol dizlerinde ise topallama olduğu gözlenmiştir. Histopatolojik incelemede sol dizlerde kıkırdak dokuda incelleme ve kıkırdak matriksinde fragmentasyon olduğu ve bu değişikliklerin 2. ve 3. ayda arttığı izlenmiştir. Radyolojik takiplerde sol

dizlerde osteofit gelişimi ve kıkırdak kalınlığında azalma izlenirken sağ dizlerde aynı bulgular görülmemiştir. Sonuçlar, HA uygulaması lehine anlamlı değerlendirilmiştir. Bu çalışma HA kullanımının pozitif sonuçlarını klinik, histopatolojik ve radyolojik açıdan gösteren önemli bir çalışmadır.

Hyalüronik asid daha önce atlarda tenosinovit ve sinovit üzerine etkinliğinin araştırılması amacıyla kullanılmıştır (90). Bir çalışmada hyalüronik asidin inflamasyonun iyileştirilmesi üzerine etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada 16 at kullanılmıştır. 7 atta ön, 9 atta arka topukta fleksör tenosinovit mevcutmuş ve vakaların 7 'si akut, 9'u kronik olarak bildirilmiştir. Atların sinovitli bölgelerinden aspirasyon yapılmıştır. Daha sonra 12 mg. sodyum hyaluronat enjeksiyonu yapılmıştır. 1 hafta sonra atlar atlar değerlendirilmiştir. Atların %69'unda klinik düzelme sağlanmıştır. 5 atta ise istenilen düzeyde klinik düzelme sağlanamamıştır. Mevcut sonuçlar değerlendirilerek hyalüronik asidin tendon hareketlerini engelleyecek patolojiler ortadan kaldırıldıktan sonra kullanılması hem inflamasyonu azaltmak için, hem de yapışkanlıkları önlemek için faydalı olacağı bildirilmiştir.

Çoğalgil ve ark. (84), 40 adet rat üzerinde yaptıkları bir araştırmada ratların sağ arka dizlerinde 0.2 ml %1'lik formalin ile deneysel osteoartrit oluşturmuşlardır. 1 hafta sonra 10 fare öldürülerek histopatolojik olarak dizlerinde osteoartrit olduğu gösterilmiştir. Geride kalan 30 rat 3 gruba bölünmüştür. 7-14-21. günlerde 1. gruba 0.05 ml HA, 2. gruba 0.05 ml metil prednizolon asetat (MPA), 3. gruba serum fizyolojik uygulanmıştır. Tedavilerin bitiminden 15 gün sonra ratlar öldürülmüştür. Dizleri histopatolojik olarak incelenmiştir. MPA ile serum fizyolojik arasında anlamlı fark görülmezken HA grubunun sonuçlarının anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Yazarlar HA uygulamasının faydalı olduğunu vurgulamışlardır.

HA'nin etkinliğini araştırmak için bir çalışmada artroskopi yapılan 57 hastanın 57 dizi değerlendirilmiştir (53). Hastaların medial femoral kondillerinde kondral dejenerasyon ve hasar saptanmıştır. Artroskopi sırasında menisküs yırtıkları ve patolojik plikalar temizlenmiştir. Dejeneratif kıkırdak yüzeylere artroskopik debridman yapılmıştır. Operasyondan sonra 1 hafta arayla olmak üzere toplam 3 kez diz içi HA enjeksiyonu yapılmıştır. Ameliyat sonrası değerlendirme Lysholm skorlamasına göre yapılmıştır. Hastaların altıncı ve yirmiikinci aylarda sonuçları değerlendirilmiştir. Altıncı ayda hastaların

kliriklerinde 6nemli 6l6de d6zelme saptanırken yirmiikinci ayda Lysholm skorlarında d6şme g6r6lm6şt6r. Bu sonuçlar ele alınarak intraartik6ler HA enjeksiyonunun erken d6nemde iyi sonuçlar verdiği ancak geç d6nemde etkinliğinin d6şt6ė6 6ne s6r6lm6şt6r.

Uluçay (40), 40–60 yaş arası Ahlback sınıflamasına g6re 4. evreden az gonartrozlu 78 bayan hasta 6zerinde HA uygulamasının etkinliğini araştırmıştır. Hastaların tamamına artroskopik cerrahi yapılmıştır. Gerekli vakalarda mesisektomi ve plika insizyonu yapılmıştır. B6t6n hastaların medial femoral kondillerinde dejenerasyon g6zlenmiştir. Cerrahi sonrasında 3. haftada hastalar kontrole çağırılmıştır. 1 hafta arayla 3 kez enjeksiyon yapılmıştır. 38 Hastaya Na Hyaluronate, 21 hastaya streptokokal HA, 18 hastaya hylan G-F 20 uygulanmıştır. Enjeksiyonlardan 3 hafta sonra hastalar WOMAC ve VAS skorları ile değerlendirilmiştir. Hastaların dizlerinde hyal6ronik asit uygulaması sonrasında anlamlı iyileşme olduğu ortaya konulmuştur. Ancak bu çalışmada kontrol grubu olmaması çalışmanın eksik y6n6 olarak bildirilmiştir.

şen ve arkadaşları (55) tavşan dizlerinde HA uygulamasının sonuçlarını incelemişlerdir. Çalışmada 10 tavşan kullanılmıştır. Tavşanların her iki dizlerinde 6n çapraz bağ kesilerek osteoartrit oluşturulmuştur. Sol dizlerine serum fizyolojik uygulanırken sağ dizlerine 3 kez HA enjeksiyonu uygulanmıştır. 12 hafta sonra y6ksek soz anestezi kullanarak tavşanlar sakrifiye edilmiştir. Hayvanları sağ dizlerinde h6cresel yapının ve matriks d6zeninin korunduğu, dejenerasyonun sol dizlere g6re anlamlı 6l6de az olduğu histopatolojik incelemelerde ortaya konulmuştur. Sonuç olarak bu alışma, HA uygulamasının etkinliğini g6stermiş ve erken d6nemde osteoartrit oluşumunu yavaşlattığını ortaya koymuştur.

Deneyssel osteokondral defektlerde IGF-1 ve HA kullanımının etkinliğini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Tavşanlar 6zerinde yapılan bir çalışmada IGF-1'in kırıkta defektleri 6zerine etkinliği araştırmıştır (77). Çalışmada 6-7 aylık, 1-2 kg ağırlığında tavşanlar kullanılmıştır. Toplam 4 grup oluşturulmuştur. Grup A (kontrol), grup B (otogreft), grup C (kontrol + IGF-1) ve grup D (otogreft + IGF-1) olacak şekilde gruplar tanzim edilmiştir. Tavşanların dizlerinde femurun patella ile eklemleşen b6l6m6ne 3 mm çapında ve 2 mm derinliğinde defekt oluşturulmuştur. Deney gruplarına uygun protokoller sırasıyla uygulanmıştır. 30 ng/30 6l dozunda IGF-1 kollajen skafolda emdirilerek uygulanmıştır. Otogreft uygulanan gruplarda patellofemoral oluğun proksimalinden greft alınmıştır. Tavşanlar

15.-30.-45. günlerde değerlendirilmiştir. IGF-1 kullanılan gruplarda iyileşmede daha iyi sonuçlar bekleyen araştırmacılar sonuçlar değerlendirildiğinde otogreftli ve otogreftsiz gruplarda IGF-1 kullanımının sonuca anlamlı katkısı olmadığını tespit etmişlerdir.

Başka bir çalışmada atlar üzerinde yapılmıştır (105). Osteokondral defekt sonrası atların plazmalarında IGF-1 düzeylerinin travmaya verdiği tepki araştırılmıştır. Çalışmada osteokondral defekti olan atlarla kontrol grubu sağlam atlar karşılaştırılmıştır. Osteokondral defekti olan atların plazma IGF-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın osteokondral defektin onarımı ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.

Bir çalışmada IGF-1'in etkinliği gen aktarımı yoluyla değerlendirilmiştir (106). İn vitro şartlarda kondrositlere plazmidler kullanılarak IGF-1 geni aktarılmıştır ve sonra 36 gün in vitro olarak kondrositler takip edilmiştir. Daha sonra bu kondrositler tavşanların troklear oluklarındaki defektli bölgeye nakledilmiş ve 3. ve 14. haftalarda defekli alanda oluşmuş kırık dokusu kalite yönünden kalitatif ve kantitatif değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Yazarlar sonuçların olumlu olduğunu, in vitro hazırlanan IGF-1 geni ile transfekte olan kondrositlerin kırık dokusu onarımında etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Sıçan dizlerinde osteokondral lezyonların oluşturulduğu bir çalışmada HA ve PGE2 uygulamaları kıyaslanmıştır (54). Buna göre sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır. Gruplar; (1) kemik iliği ve fibrin pıhtı karışımı, (2) sadece hyalüronik asit, (3) fibrin pıhtı, kemik iliği ve PGE2, (4) fibrin pıhtı, kemik iliği ve hyalüronik asit (5) fibrin pıhtı, kemik iliği karışımı ile hyalüronik asit PGE2 karışımı, (6) tedavi verilmeyen kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Fibrin pıhtı, kemik iliği ve hyalüronik asit grubu ile fibrin pıhtı, kemik iliği karışımı ile hyalüronik asit ve PGE2 uygulanan gruplarda Safranin-O ile boyanan kesitlerde belirgin hyalin kırık dokusu görünümü elde edilmiştir. Yazarlar HA ve PGE2 karışımının osteokondral yaralanmalar için etkili bir tedavi yöntemi olduğunu, başka çalışmalarla da desteklenmek kaydıyla gelecekte yeni stratejilerin oluşmasında etkili olacağını bildirmişlerdir.

Literatürdeki çalışmalarda, az sayıda karşıt sonuçlar gösteren bildiriler olmasına rağmen genel olarak HA ve IGF-1 moleküllerinin kullanıldığı gruplarda kontrol gruplarına göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada her iki molekülün osteokondral

defektlerde etkili olduğunu gösterdik. Sonuçlarımızın literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu kanaatine vardık.

HA eklemdaki etkinliği bilinen ve standart tedavi seçenekleri arasında yerini almış bir moleküldür. Günümüzde HA içerikli preparatlar klinik olarak osteoartrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada HA'in osteokondral lezyonlarda kontrol grubu ile kıyaslandığında olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

IGF-1 farklı tıbbi çalışmalarda kullanılmış ve bu çalışmaların çoğunda etkili olduğu yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Ancak kondral hasarın söz konusu olduğu ve kırık onarımını esas alan çalışmalarda IGF-1'in etkinliğini gösteren yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle IGF-1 konusunda osteokondral defekt, osteoartrit gibi eklem kırıkdağını ilgilendiren hastalıklarda IGF-I'in klinik uygulamaları bulunmamaktadır. Çalışmamızda IGF-I'in ratlarda kondral lezyonlarda histopatolojik olarak kontrol ve HA gruplarına göre olumlu etkilere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Kırıkdağı hasarı bulunan hastalarda yapılacak çalışmalarla IGF-I'in olumlu sonuçlarının ortaya konulması halinde klinik kullanıma geçebileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda ratlarda deneysel osteokondral defektlerde eklem içi IGF-I uygulamasının HA uygulamasına kıyasla kıkırdak yapısı ve matriks boyanması açısından rejenerasyon dokusuna olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür. IGF-I uygulaması kontrol grubuna kıyaslandığında kıkırdak yapısı, hücrel anormallik ve matriks boyanması açısından IGF-I uygulamasının rejenerasyon dokusuna olumlu etkileri olduğu görülmüştür.

HA uygulamasının ise kontrol grubuna kıyasla kıkırdak yapısı açısından rejenerasyon dokusuna olumlu etkilerinin olduğu bulunmuştur. HA grubunun IGF-I grubuna üstün olduğu bir parametre gösterilememiştir.

Kondral ve osteokondral yaralanmalarda IGF-I uygulaması ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. İnsan ve hayvan kaynaklı yeni çalışmalarla da desteklenirse ileride IGF-I'in kıkırdak hasarı olan hastalarda intraartiküler kullanımı mümkün görülmektedir.

7. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Kıkırdak yaralanmalarında iyileşme, kana özgü sitokinler, büyüme faktörleri, kemik iliği hücreleri ve kanın bölgeye geçişine bağlıdır. Büyüme faktörleri içerisinde önemli bir rol üstlenen IGF, son zamanlarda üzerinde araştırmaların yoğunlaştığı moleküllerden biridir. IGF-I kemik hücresinin proliferasyonunu, farklılaşmasını, DNA sentezini, kollajen ve nonkollajen proteinlerin sentezini arttırır. IGF-I epifiz plağında kondrositlerin oluşumunu stimüle ederek kemiğin uzunlmasına gelişimini sağlar. Hyalüronik asidin, in vitro çalışmalarda lökosit fonksiyonlarını azalttığı ve inflamatuvar hücrelerin proliferasyon, migrasyon, kemotaksis ve fagositoz işlevlerini etkilediği gösterilmiştir.

Amaç: Bu çalışmada deneysel osteokondral defekt oluşturulan ratlarda insülin-like growth faktor-I ve hyalüronik asidin uygulamalarının sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada her grupta 15 olmak üzere toplam 45 rat kullanılmıştır. Ratların sağ femurlarının patellar eklem yüzeyinde anestezi altında 1,5 mm çapında ve 2 mm derinliğinde silindirik tam kat osteokondral defekt dril ile oluşturulmuştur. 1. grupta (IGF-1 grubu) defekte, emilebilen jelatin süngere emdirilmiş 15µg/15 µl IGF-1 uygulanmıştır. 2. grupta (HA grubu) defekte, emilebilen jelatin süngere emdirilmiş 80µg HA uygulanmıştır. 3. grupta (kontrol grubu) defekte sadece emilebilen jelatin sünger uygulanmıştır. 6 hafta sonra ratlar sakrifiye edilmiştir ve elde edilen preparatlar histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sonuç olarak osteokondral defektlerde IGF-1 uygulamasının HA ve kontrol grubuna kıyasla ve HA uygulamasının kontrol grubuna kıyasla rejenerasyon dokusundaki histopatolojik etkilerinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç: IGF-1 uygulaması osteokondral yaralanmalarda kullanılabilecek alternatif bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: IGF-1, hyalüronik asit, kıkırdak, rat, osteokondral defekt.

8. SUMMARY

Background and aim: The healing of cartilage injuries depends on the passage of blood specific cytokines, growth factors, bone marrow cells and blood to the lesion. Insulin like growth factor (IGF-1) is one of the most important growth factors and there are numerous ongoing studies on it. IGF-1 stimulates bone cell proliferation and differentiation, increases DNA, collagen and noncollagen protein synthesis. It improves longitudinal bone growth by stimulating formation of chondrocytes in the growth plate. It has been shown in in vitro studies that hyaluronic acid reduces leucocyte functions and effects inflammatory cells' proliferation, migration, chemotaxis and fagocytosis abilities. The aim of this study is to compare the effects of IGF-1 and hyaluronic acid in an experimental osteochondral defect in rat tibiae.

Methods: The rats were divided into three groups (n=15 per group) as follows: the IGF-1 group, hyaluronic acid group, and control group. An osteochondral defect of a diameter of 1.5 mm and a depth of 2 mm was created on patellar joint side of femoral condyles. The IGF-1 group received an absorbable gelatin sponge soaked with 15µg/15 µl of IGF- 1 and the hyaluronic acid group received an absorbable gelatin sponge soaked with 80µg hyaluronic acid. The control group received only an absorbable gelatin sponge. Rats were sacrificed at the sixth week and the femur condyles were evaluated histologically.

Results: It has been shown that the histological effects of IGF-1 administration in the regeneration tissue was more effective then the hyaluronic acid and control groups.

Conclusion: IGF-1 administration can be accepted as an alternative treatment protocol in the treatment of osteochondral defects in the knee joint.

Key Words: Rats, IGF-1, hyaluronic acid, cartilage, osteochondral defect.

9.KAYNAKLAR

1. Taşer ÖF, Çetinkaya S, Kocabey Y. Kıkırdak sorunlarında cerrahi tedavi - osteokondral otogreft nakli (OON) dizin kondral defektlerinde mozaikplasti. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(39):92-96.
2. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, Aydoğan T. Dejeneratif eklem hastalıkları. Totbid Dergisi 2007;6:1-2.
3. Aşık M, Atalar AC. Sporcularda diz yaralanmaları. Doktor Dergisi 2008; 46:88-93.
4. Sarıdoğan ME. Osteoartrit. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2003;34:11-18.
5. Günay C, Sağlıyan A, Ünsaldı E, Yaman M. Köpek diz eklemine deneysel oluşturulan osteokondral defektlerin otojen kansellöz greft ile onarılması. F. Ü. Sağlık Bil Dergisi 2005;19(2):107-113.
6. Harbili S. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. Genel Tıp Derg 2008;18(4):177-184.
7. Hatipoğlu Erdem F, Karatay S. Diz osteoartriti tedavisinde hyaluronik asitin ağrı ve kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücüne etkisi. Eajm 2007;39:28-32.
8. Dıraçoğlu D. Diz bölgesinde lokal enjeksiyon tedavileri. Clinic Medicine 2009;3:26-33.
9. Ünite 6 Kıkırdak dokusu. www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/EHSM/1219/unite07. Erişim tarihi 19.05.2005.
10. Hale LP. Introduction to systemic histology. A text and atlas (4th edition), By Ross MH, Kaye GI, Lippincott WP. Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003.
11. Atilla B. Osteoartrit ve non-inflamatuar artritler. www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D3/9/3179. Erişim tarihi 10.05.2010.
12. Kaloğlu C. Kıkırdak dokusu. www.tipedu.cumhuriyet.edu.tr/. Erişim tarihi 09/05/2010.
13. Tatari H. Eklem kıkırdağının yapısı, fizyolojisi ve biyomekaniği: Yaralanma ve onarım. Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41(2):1-5.
14. Buckwalter JA. Ortopedi ve Kas-İskelet Sistemi. Turek Ortopedi İlkeler ve Uygulamaları. 2009;(1):1-57.

15. Birinci B. Rat dizlerinde oluşturulan osteokondral defektlerin PGE2 ile tedavisi. Uzmanlık Tezi. Ankara-2006.
16. Bringer MR, O'Conner DP. Eklemler. Miller'in Ortopedisi 2006;2:44-66.
17. Jurvelin J, Kiviranta I, Saamanen A.M. Partial restoration of immobilization-induced softening of canine articular cartilage after remobilization of the knee joint. J Orthop Res 1989; 7:352.
18. Douglas R, dirschl VA. Articular fractures. J Am Acad of Orthop Surg 2004;12(6):417-424.
19. Donohue JM, Buss D, Oegema TR. The effect of indirect blunt trauma on adult canine articular cartilage. J Bone Joint Surg Am 1983;65(7):948-957.
20. Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. Clin Orthop 1996;326:270-83.
21. Convery FR, Akeson WH, Keown GH. The repair of large osteochondral defects-an experimental study in horses. Clin Orthop 1972;82:253-262.
22. Bennet GA, Bauer W. Further studies concerning the repair of articular cartilage in dog joints. J Bone Joint Surg; 1935;17:141-150.
23. Gillquist J. Arthroscopy in acute injuries of the knee joint. Acta Orthop Scand 1977;48(2):190-196.
24. Maletius W, Nessner K. The effect of partial meniscectomy on the long term prognosis of knee with localized, severe chondral damage. Am J Sports Med 1996;24:258-262.
25. Jones A, Doherty M. Osteoartrit (giriş). Bir Araştırma ve Tanı Atlası 2009;1:1-29.
26. H. Bail, P. Klein, S. Kolbeck, G. Krummrey, A. Weiler, G. Schmidmaier, N. P. Haas and M. J. Raschke. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects—a preliminary study in micropigs. Bone 2003; 32(5): 457-67.
27. Saxena S, Jaint P, Shuklaj. Preparation of two componenet fibrin glue and its clinical evaluation in skin grafts and flaps. Indian J Plas Surg 2003;36:1-14.
28. Farkas T, Lippiello I, Mitrovic D. Papain induced healing of superficial lacerations in articular cartilage of adult rabbits. Trans Rothop Res Soc 1977;2:204.
29. Toro FD, Sylvia VL, Schubkegel SR, Campos R, Dean DD, Boyan BD. Characterization of prostoglandin E2 receptors and their role as mediators of $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ effects on growth zone chondrocytes. J Cell Physiol 2000;182:196-208.
30. Buckwalter JA, Rosenberg I, Coutts R. Articular cartilage: injury and repair. Am Acad of Orthop Surg 1988;465 .

31. Wei X, Gao J, Messner K. Maturation dependent repair of untreated osteochondral defects in the rabbit knee joint. *J Biomed Mater Res* 1997;34(1):63-72.
32. Hendrickson DA, Nixon AJ, Grande DA. Chondrocyte-fibrin matrix transplants for resurfacing extensive articular cartilage defects. *J Orthop Res* 1994;12(4):485-97 .
33. Wright JM, Crockett HC, Slawski DP, Madsen MW, Windsor RE. High Tibial Osteotomy. *J Am Acad of Orthop Surg* 2005;13(4):260-270.
34. Messner K, Gillquist J. Synthetic implants for the repair of osteochondral defects of the medial femoral condyle. *Biomaterials* 1993;14(7):513-21.
35. O'driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. an experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(7):1017-35.
36. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:579 .
37. Aydeniz A, Şendur F, Gürer G. Erken romatoid artrit. *Romatizma* 2005;20(3):27-31.
38. Mahmutoğlu AS. Diz ekleminde geç dönem kondropatilerin bölgelere göre tanısı ve sınıflandırılmasında MRG'nin etkinliği. Uzmanlık tezi. İstanbul 2006.
39. Stoller DW. Magnetic resonance imaging in orthopaedics and rheumatology. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:1438.
40. Uluçay Ç. Diz osteoartritinde artroskopik debridman ve viskosüplemantasyonun yeri. Uzmanlık Tezi. İstanbul – 2005.
41. Robert H, Miller III. Diz yaralanmaları. *Campbell's Operative Orthopaedics* 2003;43:2165-2337.
42. Elmalılı N. Diz Artroskopisi: Kıkırdak Patolojilerinde Artroskopik Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2009;2(3):66-72.
43. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty. In: McGinty JB, Caspari RB, Jackson RW, Poehling GG, EDS. *Operative arthroscopy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996;427-446.
44. Akan B. Gonartrozun cerrahi tedavisinde artroskopik girişimin rolü. *Clinic Medicine* 2009; mart:46-48.
45. Ürgüden M, Özdemir H, Özenci AM, Akyıldız FF, Altınel E. Femorotibial eklemdaki kıkırdak lezyonlarının abrazyon ve drilleme ile tedavisi. *Artroplasti-Artroskopik Cerrahi* 2003;14(1):7-12.

46. Yercan HS, Okçu G, Aydoğdu S. Talusun osteokondral lezyonlarında artroskopik drilleme yönteminin etkinliği. *Artroplasti-Artroskopik Cerrahi* 2004;15, (4):214-219.
47. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full thickness chondral defects: Technique and clinical results. *Operative Techniques Orthop* 1997; 7:300-304.
48. Haklar U, Tüzüner T, Kocaoğlu B, Güven O. Diz eklemi osteokondral lezyonlarının tedavisinde mozaikplasti tekniği. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42(5):344-349.
49. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PSM, Van Der Linden AJ. Perichondrial grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72:1003-1007.
50. Durmuş.AS, Eröksüz H. Subkondral defektlerde otojen spongioz kemik grefti ve koral implant uygulamalarının karşılaştırılması:köpek dizekleminde deneysel çalışma. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları* 2008:93-99.
51. Gümüşderelioğlu M, Tıǧlı RS, Karakeçeli A. Kıkırdak doku rejenerasyonunda doku iskelesi destekli biyoreaktör performansının incelenmesi. Nisan 2008 Ankara. Tübitak MAG Proje 105M097.
52. Holland TA, Bodde WH, Cuijpers I, Baggett LS, Tabata Y, Mikos AG, Jansen JA. Degradable hydrogel scaffolds for in vivo delivery of single and dual growth factors in cartilage repair. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;15:187-197.
53. Akman Ş, Şen C, Göğüş A, Demirhan M, Kılıçoğlu Ö. Gonartrozlu olgularda artroskopik debridman ile birlikte intraartiküler sodyum hyaluronat uygulamalarımız ve sonuçlarımız. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:107-110.
54. Birinci B, Öztürk AM, Tabak AY, Aktekin CN, Korkusuz P, Korkusuz F. Prostaglandin E2 and hyaluronic acid facilitates treatment of osteochondral defects. *Joint Dis Rel Surg* 2008; 19(2):78-83.
55. Şen C, Güneş T, Saygı B, Erdem M, Köseoğlu RD, Kılıç N. Eklem içine uygulanan hiyalüronik asidin erken evreli osteoartritte kıkırdak koruyucu etkisi: tavşanda deneysel çalışma. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;38(5):348-352.
56. Kirazlı Y. Diz Osteoartritinin Medikal Tedavisi- Derleme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51 (B)40-43.
57. Özden Veysel.Osteoartritte nutrisyonel destek tedavisi. *Clinic medicine* 2009;3:14-20.
58. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop* 2000;381:229-240 .

59. Whitler RJ, Meikle AW, Watts NB. Pituitary function. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry 4th ed. Burtis CA, Ashwood ER(ED), WB Saunders Company. Philadelphia 1996;626-39.
60. Coolican SA, Samuel DS, Ewton DZ, Mcwade FJ, Florini JR. The mitogenic and myogenic actions of insulin-like growth factors utilize distinct signaling pathways. J Biolchem 1997;272:6653-62.
61. Rjaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. Endoc Rev 1997;18:801–31.
62. Çay HF, Sezer N. Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme. Fiziksel Tıp 2002; 5(3):177-184.
63. Maaria Ikonen. Apoptosis-associated changes in neuronal gene expression with special emphasis on the insulin-like growth factor system. Thesis. Kuopio-2001.
64. Cecilia CH. Normal physiology of growth hormone and insulin-like growth factors in childhood. Neuroendocrinology, Hypothalamus, and Pituitary 2010;5.
65. Devol DL, Rotwein P, Lewis Sadow J, Novakofski J, Bechtel BJ. Activation of insulinlike growth factor gene expression during work- induced skeletal muscle growth. Am J Physiol 1990;259:89-95.
66. Adi S, Cheng ZQ, Shang PL, Wu NY, Mellon SH, Rosental SM. Opposing early inhibitory and late stimulatory effects of insulin-like growth factor-1 on myogenin gene transcription. J Cell Biochem 2000;78:617-26.
67. Mauras N, Martinez V, Rini A, Aguirre JG. Recombinant human insulin-like growth factor significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: studies on protein, glucose, and lipid metabolism. J Clin Endoc Metab 2000;85:3036-47.
68. Ronald W. Matheny JR., Martin L. Adamo. Role of akt isoforms in IGF-I-mediated signaling and survival in myoblasts. Biochem Biophys Res Commun 2009;26:23604.
69. Arık AM, Gümgüm S. Distraksiyon osteogenezinin biyolojik temeli. Atatürk Üniv Diş Hek Fak 2005;15(2):71-79.
70. Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler A, Schmidmaier G, Haas NP, Raschke MJ. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects—a preliminary study in micropigs. Bone 2003;32:457–467.
71. Tobias JH, Chow JW, Chambers TJ. Opposite effects of cortical bone in adult female rats. Endocrinology 1992;131:2387– 92.

72. Kim HJ, Lee WJ. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Cells* 2009;28(3):189-94.
73. Miyao M, Hosoi T, Inoue S, Hoshino S, Ouchi Y. Polymorphism of insulin-like growth factor I gene and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1998;63:306–11.
74. Christopher HE, Steven C, Gbivizzani, Herndorn JH, Paul RD. Gene Therapy for the Treatment of Musculoskeletal Diseases . *J Am Acad of Orthop Surg* 2005;13(4):230-242.
75. Sophie M, Frisbie DD, Paul RD, Nixon AJ, McIlwraith W. IL-1ra/IGF-I gene therapy modulates repair of microfractured chondral defects. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:221-8.
76. Gelse K, Muhle C, Knaup K, Swoboda B, Wiesener M, Hennig F, Schneider OH. Chondrogenic differentiation of growth factor-stimulated precursor cells in cartilage repair tissue is associated with increased HIF-1a activity. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:1457-1465.
77. Singh NK, Singh GR, Kinjavdekar P, Amapral, Sharma AK, Mohanty TR, Kumar S, Chae HS, YOO YM, Ahn CN. Articular cartilage repair with autografting under the influence of insulin-like growth factor-1 in rabbits. *J Vet Med A* 2007;54:210–218.
78. Parıldar Z. Tip II diabetes mellitusta enalapril tedavisiyle üriner gilikozaminoglikan-heparan sülfat ve mikroalbuminürde gözlenen değişiklikler. Uzmanlık tezi. İzmir-1997.
79. Önal B. Diz osteoartrit tedavisinde intraartiküler hyaluronik asit ve fizik tedavi etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul-2006.
80. Vanderstraeten GG, Muynck MD, Boscche L.V, Decorte T. Intra-articular corticosteroid and hyaluronic acid injections in the management of osteoarthritis. *Turk J Phys Med Rehab* 2005;51(3):79-82.
81. Deniz E. Diz osteoartritinde denge-koordinasyon egzersizlerinin, intraartiküler hyaluronik asit uygulamasının ve fizik tedavinin ağrı, fonksiyonel kapasite, proprioseptif bozukluk ve yaşam kalitesi üzerine kısa dönemdeki etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul-2005.
82. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept intreatment of osteoarthritis. *J Rheum* 1993;39:3-9.
83. Weiss C, Band P. Basic principles underlying the development of viscosupplementation for treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1999;56:2-11.
84. Çağalgil Ş, Karsan O, Cerrahoğlu L, Uğur M, Süleyman H, Gündoğdu C, Erdoğan F. Ratlarda oluşturulan deneysel artrit modelinde intraartiküler hyaluronik asit ve metil prednisolon asetatin kıkırdak üzerine etkileri. *Romatizma* 2002;17(2):112-117.

85. Dıraçoğlu D. Osteoartritte intraartiküler hyalüronik asit tedavisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007;53:154-9.
86. Duman. SY. İntraartiküler hyalüronik asitin ratlarda menisküs iyileşmesi üzerine histopatolojik etkileri. Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi. Düzce-2008.
87. Balzas EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in treatment of osteoarthritis. J Rheum 1993;20(39):7-9.
88. Campbell J, Ruddock B. Hyaluronic acid products for osteoarthritis of the knee. Cpj / Rpc 2007;140(3):194-196.
89. Heinegard D, Oldberg A. Structure biology and cartilage and bone matrix noncollageneous macromolecules. FASEB J 1989;3:2042-51.
90. Özaydın İ, Özba B, Okumuş Z, Maraşlı Ş, Cihan M, Utlu N. Atlarda tendinitis ve tenosinovitislerin sağaltımında hyalüronik asid kullanımı. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 1996;2(2): 211-217.
91. Tunay S, Bülgülü H, Yıldız C, Yanmış İ, Solakoğlu C, Ethem GR. Deneysel osteoartritis'in sağaltımında intraartiküler hyaluronik asit kullanımı: tavşan diz ekleminde radyolojik ve histopatolojik çalışma. Turk j vet Anim Sci 2002;26:939-947.
92. Aslan M, Şimşek G, Dayı E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. J Biomater Appl 2006;20:209-220.
93. Keser S, Bayar A, Tuncay İ, Ege A, Demirel N. Osteoartritli dizlerde intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyon sonuçları. Romatizma 2004;19(3):173-177.
94. Chen-ti W, Jinn L, Chee-jen C, Yu-tsan L, Sheng-mou H. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee . J Bone Joint Surg Am 2004;86:538-545.
95. Maheu E. Hyaluronan in knee osteoarthritis: a review of the clinical trials with hyalgan. Eur J Rheum İnflam 1995;15:17-24.
96. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. J Bone Joint Surg Am 1971, 53:523–537.
97. Ömeroğlu S, Çam M, Erdoğan D, Görgün M, Lortlar N, Dinçer S. Streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki deri yaralarında, insülin benzeri büyüme faktörü-I'in lokalizasyonunun immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 5(2):5-8.
98. Armağan O, Sırmagül E, Ekim A, Sırmagül B, Taşlıoğlu F, Öner C. Levels of IGF-I and their relationship with bone mineral density in the premenopausal women with fibromyalgia

syndrome (fibromiyalji sendromlu premenopozal kadınlarda IGF-I düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğunun ilişkisi). *Rheumatism* 2008;23:118-23.

99. Çamlı L, Ruso B, Şenyut H, Bostancı A, Sınav B, Gökmen B. Fetal büyümede insulin like growth faktör-I (IGF-I) ve plasental laktojenik hormon (HPL) ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1994;4:233-236.

100. Api O, Koyuncuoğlu A, Kars B, Karşıdağ YK, Cengizoğlu B, Turan C, Ünal O. Ağır preeklampşik ve sağlıklı gebelerde insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-I düzeyleri ve insülin direnç indekslerinin karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2006;14(3):141-146.

101. Can Z, Özer G, Yüksel B, Mungan NÖ. Mukopolisakkaridozlu hastalarda endokrin profil ve insüline benzer büyüme faktörü-I ölçümü. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35(2):95-101.

102. Yılmaz Ö, Koruk İ, Çayır K, Koruk M, Yılmaz A. Kolorektal kanser tanısında insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'ün kullanılabilirliği. *Int J Hematol* 2009;19(1):023-027.

103. Keleş M, Gündoğdu M, Erdem F, Türkeli M, Yıldız L, Turhan H. Non-hodgkin lenfomalı hastalarda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(2):98-102.

104. Karamifar H, Karimi M, Sobhani N. Beta-talasemi minörlü çocuklarda insülin-benzeri büyüme faktörü-I seviyeleri. *Turk J Hematol*. 2008;25(3):136-139.

105. Verwilgen DR, Vanderheyden L, Franck T, Busoni V, Enzerink E, Gangl M, Lejeune JP, Galen VG, Grulke S, Serteyn D. Variations of plasmatic concentrations of Insulin-like Growth Factor-I in post-pubescent horses affected with developmental osteochondral lesions. *Vet Res Commun* 2009;33(7):701-9.

106. Madry H, Kaul G, Cucchiari M, Stein U, Zurakowski D, Remberger K, Menger MD, Kohn D, Trippel SB. Enhanced repair of articular cartilage defects in vivo by transplanted chondrocytes overexpressing insulin-like growth factor I (IGF-I). *Gene Ther* 2005;12(15):1171-9.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

10.1. Resimler

Resim-1 Eklem kıkırdağının (hyalin kıkırdak) histolojik yapısı

Resim-2 Eklem kıkırdağının şematik yapısı

Resim-3 Artrotomi yapılmış rat dizi

Resim-4 Osteokondral defekt oluşturulmuş distal femoral eklem yüzeyi

Resim-5 Cerrahi işlem uygulandıktan sonra rat dizinin durumu

Resim-6 Cerrahiden altı hafta sonra IGF-I grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü

Resim-7 Cerrahiden altı hafta sonra HA grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü

Resim-8 Cerrahiden altı hafta sonra kontrol grubundan elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü

Resim-9 Normal hyalin kıkırdak, sağlam diz (Safranin-O, 10x10 büyütme)

Resim-10 IGF-I grubunda tidemark destrüksiyonu (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme)

Resim-11 IGF-I grubunda hücre kümeleri (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme)

Resim-12 HA grubunda yüzeyel kartilaj tabaka kaybı (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme)

Resim-13 HA grubunda tidemark intakt (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme)

Resim-14 HA grubunda yüzeyel kartilaj kaybı (Safranin-O, 4x10 büyütme)

Resim-15 IGF-I grubunda radial tabakada boyanma azalması (Safranin-O, 20x10 büyütme)

Resim-16 IGF-I grubunda boyanma yok (Safranin-O, 4x10 büyütme)

Resim-17 IGF-I grubunda intertentoriyal boyanma azalması (Safranin-O, 10x10 büyütme)

Resim-18 IGF-I grubunda boyanma yok (Safranin-O, 4x10 büyütme)

Resim-19 Kontrol grubunda organizasyon kaybı (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme)

Resim-20 Kontrol grubunda tam organizasyon kaybı (Hematoksilen-Eozin, 10x10 büyütme)

10.2. Tablolar

Tablo-1 Puberte ve yaşlılıkta serumdaki IGF sistem komponentlerindeki değişimler

Tablo-2 Deney grupları ve uygulanan deney protokolleri

Tablo-3 Mankin skalası

Tablo-4 Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre ortalama sonuçları

Tablo-5 Grupların histolojik incelemelerinin Mankin Sınıflamasına göre minimum ve maksimum değerleri

10.3. Şekiller

Şekil-1 Outerbridge sınıflaması

Şekil-2 IGF-I etkinliğini plazma membranı üzerinde bulunan reseptörleri aracılığı ile gösterir

Şekil-3 IGF-I'in salınımının kontrolü

Şekil-4 Hyalüronik asitin moleküler yapısı

11. ÖZGEÇMİŞ

18.05.1981 tarihinde Trabzon'da dünyaya geldim. İlkokulu hayrat ilköğretim okulunda okudum. Orta okula hayrat lisesinde başladım.Orta 1.sınıf bittikten sonra okul değiştirdim ve İstanbul ilinin Ümraniye ilçesindeki Mehmet Ali YILMAZ İlköğretim okuluna nakil yaptırđım. Lise öğrenimime Namık Kemal Lisesinde başladım.Lise 1 ve 2. sınıfları okuduktan sonra Nevzat ayaz lisesine nakil yaptırđım ve lise 3. sınıfı burada tamamladım. 1998 yılında girdiğim üniversite sınavında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bölümünü kazandım. Tıp Fakültesi eğitimini 1998-2004 tarihleri arasında tamamladım.temmuz 2004 tarihinde Sivas/Gölova Merkez sağlık Ocağına tayinim çıktı. Yaklaşık 1 yıl çalışdıktan sonra temmuz 2005'te girdiğim tus sınavında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.'nda ihtisas yapmaya hak kazandım. Evli ve 1 kız çocuk babasıyım.

12. EKLER

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

Ek-1 Etik kurul onay formu (Sayfa 78)