

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

MEKANİK OLARAK OLUŞTURULAN DENEYSEL
GONARTROZ MODELİNDE İNTERLÖKİN-1 RESEPTÖR
ANTAGONİSTİ İLE KORTİKOSTEROİD ETKİ DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRMASI:TAVŞAN MODELİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜSEYİN EMRE TEPEDELENLİOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. EMİN ERTUĞRUL ŞENER

ANKARA
EKİM 2019

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

MEKANİK OLARAK OLUŞTURULAN DENEYSEL
GONARTROZ MODELİNDE İNTERLÖKİN-1 RESEPTÖR
ANTAGONİSTİ İLE KORTİKOSTEROİD ETKİ DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRMASI:TAVŞAN MODELİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜSEYİN EMRE TEPEDELENLİOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. EMİN ERTUĞRUL ŞENER

Bu tez Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından G.Ü.ET-17.068
araştırma kod numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
EKİM 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Osteoartrit	3
2.1.1. Osteoartrit Histopatolojisi.....	8
2.1.2 Osteoartrit Patofizyolojisi	13
2.1.3. Osteoartritin sınıflandırılması ^[87]	22
2.1.4. Risk Faktörleri	25
2.1.5. Osteoartritte Tanı	30
2.1.6. Tedavi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Deney Modeli	44
3.2. Çalışma Grupları ve cerrahi teknik.....	45
3.3. Histokimyasal Takip ve Yöntem	47
3.4. İstatiksel Metod	51
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR.....	73
8. ÖZET.....	84
9. SUMMARY	87
10. ÖZGEÇMİŞ.....	89

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana elinden gelenin fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve mesleki hayatımda bana verdiği değerli bilgilerden her zaman faydalanacağımı bildiğim tez danışmanım Prof. Dr. Emin Ertuğrul Şener'e teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içinde bilgi ve becerilerimin her geçen gün artmasında ve bu mesleğin inceliklerini öğrenmemde kendi tecrübeleri ve bilgilerini bana aktararak destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Şahap Atık, Prof. Dr. Selçuk Bölükbaşı, Prof. Dr. Ulunay Kanatlı, Prof. Dr. Sacit Turanlı, Prof. Dr. Alparslan Şenköylü, Prof. Dr. Hamza Özer, Prof. Dr. Hakan Yusuf Selek, Prof. Dr. Akif Muhtar Öztürk, Prof. Dr. Hakan Atalar, Prof. Dr. Erdinç Esen, Prof. Dr. Ali Turgay Çavuşoğlu, Doç. Dr. Muhammet Baybars Ataoğlu, Doç. Dr. Şefik Murat Arıkan ve Dr. Öğretim Üyesi Tolga Tolunay'a teşekkürü borç bilirim.

Tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı, Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanlarına, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Candan Özoğul ve Araştırma Görevlisi Dr. Duygu Dayanır'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, birlikte uzun zaman geçirdiğim ve çok şey paylaştığım Dr. Özlem Orhan ve Dr. Erdem Aras Sezgin' e; Ortopedi ve travmatoloji eğitimimde gerek biz asistanlar gerekse hastalar için vazgeçilmez olan, birlikte çalıştığım tüm hemşire, teknisyen, sağlık memuru, fizyoterapist ve sekreter arkadaşlarıma;

Beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen hayattaki en büyük şansım olan aileme sonsuz teşekkürler.

KISALTMALAR

IL-1	: İnterlökin-1
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörleri
MIA	: Monosodyum İyodoasetat
ÖÇB	: Ön çapraz bağ
AÇB	: Arka çapraz bağ
MCL	: Medial kollateral bağ
VKE	: Vücut kitle endeksi
PG	: Prostaglandin
MMP	: Matriks metalloproteinaz
BMP	: Kemik morfojenik proteinleri
IGF	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
ALK	: Aktivin reseptör benzeri kinaz
TPA	: Doku plazminojen aktivatörü
COMP	: Kıkırdak oligometrik matris protein
NSAİİ	: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
COX	: Siklooksijenaz
PRP	: Plateletten zengin plazma
NIH	: National Institute of Health
CTX	: Tip II Kollajen Karboksi-Terminal Telepeptitleri
C2C	: Tip 2 kollajen neoepitop
FDA	: Food and Drug Administration
FMF	: Ailesel akdeniz ateşi
STEMI	: ST elevasyonlu myokard infarktüs
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
H&E	: Hematoksilen&Eozin
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
NK	: Natural killer
OARSI	: Osteoarthritis Society Research International

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hayvanlarda cerrahi yolla osteoartrit indüksiyon yöntemleri.....	7
Tablo 2: Osteoartritte gelişen moleküler ve hücrel değişikler	16
Tablo 3: OARSI histopatolojik derecelendirme sistemi.....	51
Tablo 4: Deney gruplarındaki kullanılan ilaçlara göre IL8 Yüzde değerlerinin karşılaştırılması (*:Kruskal Wallis, **:Standart Sapma, ***:Mann Whitney U Testi).....	61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kıkırdığın moleküler organizasyonu.....	9
Şekil 2. Kollajen liflerinin elektron mikroskobu altında görünümü	10
Şekil 3: Eklem kıkırdığının enine kesiti, kondrosit ve kollajen fibrillerinin dağılımı.....	11
Şekil 4: Sağlıklı ve osteoartrit gelişmiş kıkırdak dokunun histolojik kesitleri.....	13
Şekil 5: Osteoartritte IL-1 ve TNF'in Yıkım Mekanizması.....	20
Şekil 6:Osteoartritteki radyografik bulgular.....	33
Şekil 7: Anakinranın IL-1 Üzerindeki Etki Mekanizması.....	43
Şekil 8: A) Ön Çapraz Bağ ve Menisküslerin Kesilmesi, B) Medial Femoral Kondilde Kıkırdak Soyma İşlemi, C) Yaranın Dikilmesi	46
Şekil 9: H&E boyamasında kontrol grubu	53
Şekil 10: Kontrol grubunda Küçük ve büyük büyültme mikrograflarda izogen gruplarda ve bağımsız yerleşimli kondrositlerde (kırmızı oklar) interlökin-8 kuvvetli pozitif reaksiyon veren hücreler.	54
Şekil 11: Kontrol grubunda IL-8 grubunda osteoblastik aktivite.....	55
Şekil 12: H&E boyamasında Anakinra grubu.	56
Şekil 13: IL-1 antagonisti olan grupta IL-8 boyama.	57
Şekil 14: Anakinra grubunda IL-8 grubunda osteoblastik aktivite	57
Şekil 15: H&E boyamasında betametazon grubu.....	58
Şekil 16: IL-8 boyanma ile kondrosit aktivitesi	59
Şekil 17: Betametazon grubunda IL-8 grubunda osteoblastik aktivite	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dejeneratif eklem hastalığı olan osteoartrit; sinoviyal eklemlerde kıkırdak kaybı (kondropati) ve eşlik eden periartiküler kemik tutulumu bulguları ile karakterize durum olarak tanımlanabilir. Bunun yanında sinovyal enflamasyon da gelişebilmektedir. Osteoartrit 50 yaş üzerindeki kişilerde en sık görülen eklem hastalığıdır. Osteoartrit hareketle oluşan ağrının nedeni olduğu için önemli bir sakatlık nedenidir [1-3]. Travma ve yaşlanma ile ortaya çıkan, kaçınılmaz bir dejeneratif hastalık olduğu şeklindeki görüş, yerini giderek osteoartritin dinamik ve tekrarlayan bir süreç olduğu görüşüne bırakmaktadır.

Osteoartrit vücuttaki herhangi bir eklemi etkileyebilir. En sık etkilediği eklemler el, kalça, diz ve omurgadır [4]. Diz osteoartritte en sık tutulan eklemlerdendir.

İnterlökin-1 (IL-1) başta otoimmün hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde önemli rolü olan bir enflamatuvar sitokindir. IL-1 aynı zamanda osteoartrit patofizyolojisinde rol alan ana enflamatuvar ve katabolik sitokindir. Bu nedenle klinik çalışmalar osteoartrit tedavisinde IL-1'in neden olduğu yıkımı baskılamaya yönelmiştir. Bunun sonucu olarak başta antienflamatuvar etkisiyle bilinen kortikosteroid grubu ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yan etkileri nedeniyle yeni arayış içine girilmiş ve otoimmün hastalıklarda da kullanılan IL-1 reseptör blokörleri kullanılmaya başlanılmıştır [5].

Biz bu çalışmamızda günümüzde sıkça kullanılan uzun etkili kortikosteroid (betametazon) ve IL-1 β reseptör blokörünün (anakinra)

osteoartritteki enflamatuar ve katabolik sürece etkilerinin olup olmadığını ve bu iki ilaç arasındaki immünohistokimyasal değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladık. Hipotezimize göre IL-1 β blokörleri osteoartrit sürecini durdurarak geriye çevirmekte etkili olduğunu düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Osteoartrit

Osteoartrit; sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen, eklem kıkırdağında erozyon, osteofit oluşumlar, subkondral skleroza yol açan ve dünyada en yaygın görülen artrit [6]. Framingham, osteoartrit çalışması verileri, prevalansı kadınlarda %11, erkeklerde %7 olarak bildirmektedir [7]. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki kişilerin %10-30' unda semptomatik diz osteoartriti görüldüğü bildirilmiştir [6]. 55 yaş üzeri erişkinlerde semptomatik diz osteoartrit prevalansı %13 olarak bulunmuştur [8]. Türkiye'de yapılan bir prevalans çalışmasında ise 50 yaş ve üzeri popülasyonda semptomatik diz osteoartrit prevalansı %14,8 olup; kadınlarda %22,5 iken erkeklerde %8; distal interfalangeal eklem osteoartriti ise kadınlarda % 17,6 iken erkeklerde %4,3 olarak rapor edilmiştir [8, 9].

Vücutta birçok eklemi etkileyebilmesine rağmen yük taşıyan eklemlerin osteoartriti daha fazla özüllülüğe neden olmaktadır. Diz osteoartriti en sık tanı konulan osteoartrit tipidir ve prevalansı yaşam süresi ve obezitenin artışıyla doğru orantılı olarak artmaktadır [10]. Özellikle de osteoartrite bağlı diz ağrısının, yaşlılarda en sık görülen fiziksel yetersizlik nedeni olduğu belirlenmiştir [6]. 60 yaş ve üzeri kadın cinsiyetin %13'ü, erkek cinsiyetinse %10'u semptomatik bulgu vermektedir [11]. 70 yaş ve üzerinde ise bu oran %40'lara çıkmaktadır. İlginç olarak radyolojik olarak diz osteoartrit bulgusu gösteren hastaların hepsinde semptom görülmemektedir [12, 13].

Bazı çalışmalar sosyoekonomik seviyesi düşük olan bireylerde osteoartrit gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir [14, 15]. Prevalans çalışmalarında kullanılan klinik ve radyolojik ya da sadece radyolojik tanı kriterlerine göre değişkenlik gösterebilmekle birlikte diz osteoartriti kalça osteoartritinden daha sık görülür. Ülkemizde hastalık yükü çalışmalarında osteoartrit ön sıralarda (yedinci sırada ve toplam hastalık yükü içinde %2,9) yer almaktadır [16]. Göker tarafından yapılan çalışmada ise üroloji arşivinden alınan 25-97 yaş grubundaki 682 hastanın İVP görüntüleri Kellgren-Lawrence yöntemiyle retrospektif olarak incelenmiş ve radyolojik kalça osteoartriti sıklığı %8,8 (kadınlarda %9,7 iken erkeklerde %12,7; 25-39 yaş grubunda %1,9; 40-54 yaş grubunda %16,1; 55 yaş üzerinde %21,6) bulunmuştur [9].

Literatürde osteoartritin kümülatif insidansı veya riski konusunda anlamlı veri azdır. Murphy ve arkadaşları Johnston County osteoartrit Projesi katılımcılarında lojistik regresyon modeli ile yaşam boyu semptomatik osteoartrit gelişim riskini araştırmışlardır. En az bir dizde semptomatik osteoartrit gelişme riski %44,7 olarak bildirilmiştir[17]. Kohortta diz yaralanması öyküsü olanlar da risk %56,8 olarak bildirilmiştir[17]. Risk beden kitle indeksi arttıkça artmaktadır (normallerde %30,2; fazla kilolularda %469 ve obezlerde %605) [17].

Osteoartrit patogenezinin kişiden kişiye farklılık gösterebileceği öne sürülmektedir. Bunun nedeni ise hastalığı başlatan unsurun biyomekanik, immünolojik ya da genetik kökenli olduğunun belirsiz olmasıdır[18]. Osteoartrit gelişiminin insanlar üzerinde çalışılması daha zordur. Hastalığın başlama evresi çok yavaştır, genetik değişkenlik çok fazladır ve insanların maruz kaldıkları genetik ve çevresel birçok faktör patolojiyi etkiler. Genellikle hastalık kendisini

eklem mesafesindeki daralmaya kadar göstermediği için osteoartrit çok nadir olarak fark edilir. Bu durum aynı zamanda osteoartrite özel biyolojik belirteçlerin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.

Osteoartrit konusunda deneysel çalışmaların en büyük sıkıntısı insandaki patofizyolojiyi tam olarak taklit eden bir model ortaya koyamamaktır. Deney hayvanlarının kıkırdağında hasar yaratan mekanik ya da kimyasal travmalar model olarak tanımlanmıştır. Diğer bir sorun hayvanlarda yapılan osteoartroz modellerinin genelde çok kısa bir süre içinde (1-3 ay) oluşması ve insandaki patolojik süreç (yıllar süren) ile arasındaki farklılıktır. Deneklerde osteoartrit geliştirmek için sık kullanılan yöntemlerden birisi bazı maddelerin eklem içine enjekte edilmesidir. Bunlar; enzimler, sitokinler (IL-1), transforme edici büyüme faktörleri (TGF- β), monosodyum iyodoasetat (MIA), sülfür gibi kimyasallardır. Bu ajanlar eklemin içine enjekte edildiğinde akut enflamasyonu başlatırlar. Ekstrasellüler matriksin belirli bileşenlerinin yapısını bozan bu ajanlar, osteoartrit modellemesiyle doğrudan ilişkili olmayabilir. MIA'nın intraartiküler enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmasına karşın bu bileşen glikoliz yolağını inhibe ettiği ve kondrosit apoptozu ve eklem enflamasyonunu çok şiddetli indüklediği için osteoartritin patolojik incelemesinde kullanılması doğru sonuç vermemektedir.

İmmobilizasyon, kıkırdaktaki artrofik değişiklikleri indükleyerek yüzeysel olarak osteoartrit patolojisini taklit eder. Artroz nedeni kıkırdağın beslenmesini sağlayan periyodik sıvı hareketinin olmamasıdır. Buna karşın immobilizasyonla indüklenen hücreler osteoartritte görülen kondrositlerinden farklı hücresel morfolojilere ve nekroz oranına sahiptirler.

Genetiği değiştirilmiş bazı farelerde osteoartrit doğal olarak gelişmektedir. Osteoartritin patofizyoloji ve tedavisinin araştırılmasında genetiği değiştirilmiş fareler kullanılarak hastalığın seyrinde rol alan moleküller araştırılmaktadır.

Doğal osteoartrit; kobay ve makaklarda görülen bir hastalıktır. Duncan-Hartley tipi kobaylarda osteoartrit iyi karakterize edilmiştir ve bu hayvanların bulunduğu bölgelerde bu çalışmalar sıklıkla yapılmaktadır. Hastalık gelişiminin altında yatan mekanizmanın insanlarınkiyle aynı olduğu şüphelidir. Kobaylarda osteoartritin ortaya çıkış nedeni çapraz bağların gevşekliği olarak görülmektedir. Bu patoloji, osteoartrit gelişimine biyomekanik bir kuvvetin neden olduğuna işaret eder. Bu yüzden bu türler birincil hastalıktan ziyade ikincil hastalık için ideal modeli oluşturur. Doğal yollarla gelişen osteoartrit modellerinin bir diğer dezavantajı da hastalığın doğal yolla başlama oranının cerrahi müdahaleye göre daha az olmasıdır ve hastalığın gelişim evresi daha değişken olup daha uzun zaman almaktadır.

Cerrahi yolla indüksiyon en çok kullanılan yöntemdir. Buradaki başlatıcı unsur mekanik yüklenmenin değiştirilmesidir ve bu durum insanlarda ikincil osteoartritin en yaygın sebeplerinden biridir. Birçok yöntem insanlarda hastalığa neden olan yaralanmalar baz alınarak geliştirilir, bu modellerin bir avantajı da hastalığın başlangıcının bir noktaya kadar kontrol edilebilmesidir ve genel olarak bu modeller tahmin edilebilir bir hastalık dönemi geçirirler.

Hayvanlarda Apendiküler Osteoartrit Oluşturma Yöntemleri		
İndüksiyon Yöntemi	Tür	Değerlendirme
Kendiliğinden olan	Fare ^[19] Kobay ^[20] Makak ^[21, 22]	Oran, cinsiyet ve soyla değişir Kobaylarda 3 aylıkken makaklarda 10 yıl sonra başlar
Genetik Modifikasyon	Fare ^[23, 24]	Katepsin K'nın, Matriks metalloproteinaz (MMP) 13'ün aşırı ekspresiyonu ile oluşturulur
İntraartiküler Enjeksiyon	Fare ^[23-25] Sıçan At Tavşan	Çoğunlukla lokal enflamasyonu indüktüyor Enjeksiyondan 1-3 gün sonra kıkırdak lezyonları oluşur
İmmobilizasyon	Sıçan ^[25] Tavşan Köpek	Nekroz oranı yüksek kondrositler oluşuyor
Cerrahi İndüksiyon-Destabilizasyon		
Ön çapraz bağ (ÖÇB) Kesilmesi	Sıçan ^[26, 27] Kobay Tavşan Kedi Köpek (Grivet)	Aynı yaralanmaya sahip insanlardan daha yüksek başlama hızı ve daha keskin ağrı oluşturur Ön çapraz bağ kesildikten 4 hafta sonra kıkırdakta fibrilasyon başlar ve 3 ayda ılımlı osteoartrit görüntüsü oluşur
Menisektomi	Sıçan ^[24, 28] Kobay Tavşan Köpek Koyun Maymun	Kısmi veya tam, medial ya da lateral kesim, unilateral veya bilateral yapılabilir Aynı yaralanmaya sahip insanlardan daha yüksek başlama hızı ve daha keskin ağrı
Meniskal Destabilizasyon	Fare ^[24, 29, 30]	
Kombinasyon Cerrahi	Fare ^[23, 31, 32] Sıçan Kobay Tavşan	Menisektomi veya meniskal destabilizasyon varken veya yokken ÖÇB ve/veya arka çapraz bağ (AÇB) ve/veya medial kollateral bağ (MCL) kesitleri
Kıkırdak Soyma	Tavşan ^[33, 34] Köpek	Eklemde doğrudan akut travma
Osteokondral Hasar ve Egzersiz	At ^[44, 45]	Hafif postravmatik kıkırdak değişimlerini taklit eder
Ovariektomi	Sıçan ^[35-37] Koyun Makak	Postmenopozal osteoartrit: kilo alımına ve/veya östrojen eksikliğine bağlı kemik değişimine bağlı sekonder hastalık olabilir

Tablo 1: Hayvanlarda cerrahi yolla osteoartrit indüksiyon yöntemleri

2.1.1. Osteoartrit Histopatolojisi

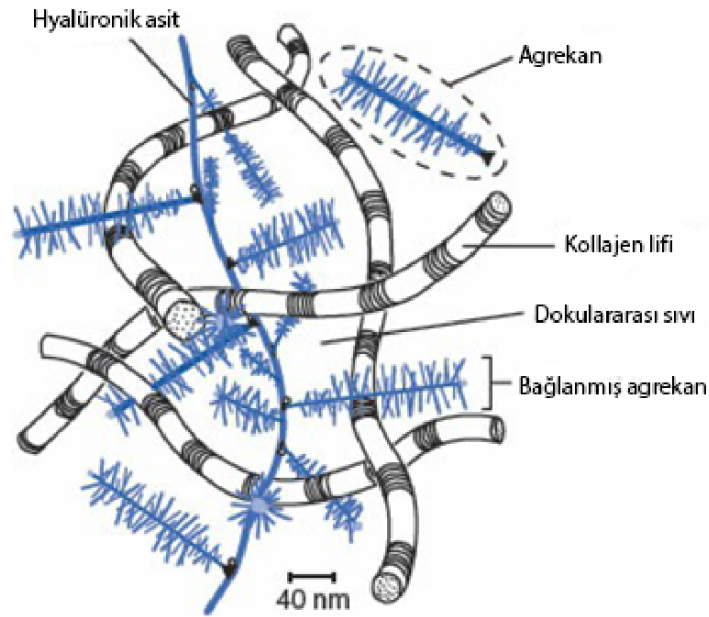
Eklem kıkırdağı mezodermal tabakadan gelişen özelleşmiş bir bağ dokusudur. Eklem kıkırdağının mezoderminden gelişmesine kadar olan süreçte kondrogenez denir [38]. Mezenkim ekstrasellüler matriksin ana bileşenlerini salgılayan kondroblastlara dönüşür. Kıkırdak formasyonunu oluşturan bu bileşenler arasında en önemlileri agrekan ve tip 2 kollajendir. İlk kondrifikasyon gerçekleştikten sonra immatür kondroblastlar mitozla çoğalamadığı için matür kondrositlere dönüşmektedirler. Bu süreçten sonra kıkırdak büyüklük ve miktarında bir değişiklik olmamaktadır.

Eklem kıkırdağı 2-4 mm kalınlığında hyalin kıkırdaktır. Eklem kıkırdağı yoğun bir ekstrasellüler matriks ve kondrosit denilen özelleşmiş ve aralıklı dizilen hücrelerden oluşur. Ekstrasellüler matriks temel olarak su, kollajen proteoglikan ve daha az miktarda kollajen yapıda olmayan protein ve glikoproteinlerden oluşur [39, 40]. Bu bileşenler birlikte ekstrasellüler matriksin suyu içinde tutmasına yardımcı olur, bu da kıkırdağın kendine has olan mekanik özelliklerini korumasını sağlar.

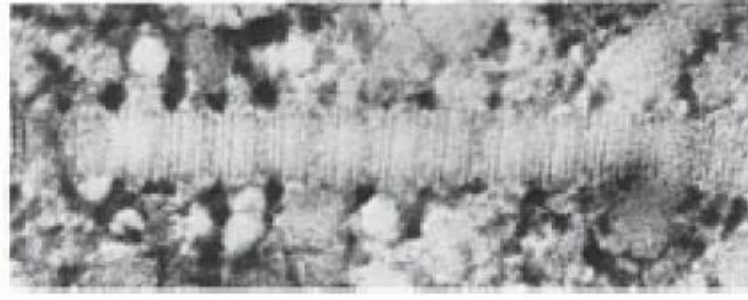
Sağlıklı eklem kıkırdağında doku sıvısı toplam ağırlığın %65-80'ini oluşturur [41]. Kollajen ve proteoglikanlar kuru ağırlığa dahil olur. Ekstrasellüler matrikste daha düşük miktarda olmak üzere lipidler, fosfolipidler, kollajen dışı proteinler, glikoproteinler gibi başka sınıfta moleküller de bulunur (Şekil 1). Su; eklem kıkırdağında en bol bulunan bileşen olup yaş ağırlığın % 80'ini oluşturur. Suyun büyük oranda kıkırdak yüzeyinde bulunurken derinlere doğru indikçe bu yoğunluk azalır [42, 43].

Kollajen, ekstrasellüler matrikste en çok bulunan makromoleküldür. Tip 2 kollajen ekstrasellüler matriksteki kollajenin %95'ini oluşturur ve proteoglikanlarla etkileşime giren fibrilleri oluşturur (Şekil 2). Tip 1, 4, 5, 6 ve tip 9 kollajen de daha az olarak bulunur. Diğer kollajenler tip 2 kollajenin fibril ağını oluşturup korumasına yardımcı olur. Rastgele dizilmiş kollajen fibrillerinin gerginleşmesi kıkırdığın makaslanma stres yanıtını açığa çıkarır. Kollajen fibrillerinin kusursuz moleküler dizilimi tensil kuvvete direnç özelliğini sağlar. Kollajen fibrillerinin stabilizasyonu ve tensil kuvveti molekül içi ve moleküller arası çapraz bağlar tarafından sağlanır.

Proteoglikanlar ağır glikozile protein monomerleridir. Agrekan proteoglikan grupları arasında en büyük ve en ağır olanıdır. Agrekanın önemli bir özelliği hyalüronik asit ile bağlantı yapmasıdır. Agrekan fibriller arası boşlukta bulunur ve kıkırdığın ozmotik özelliklerini sağlar.



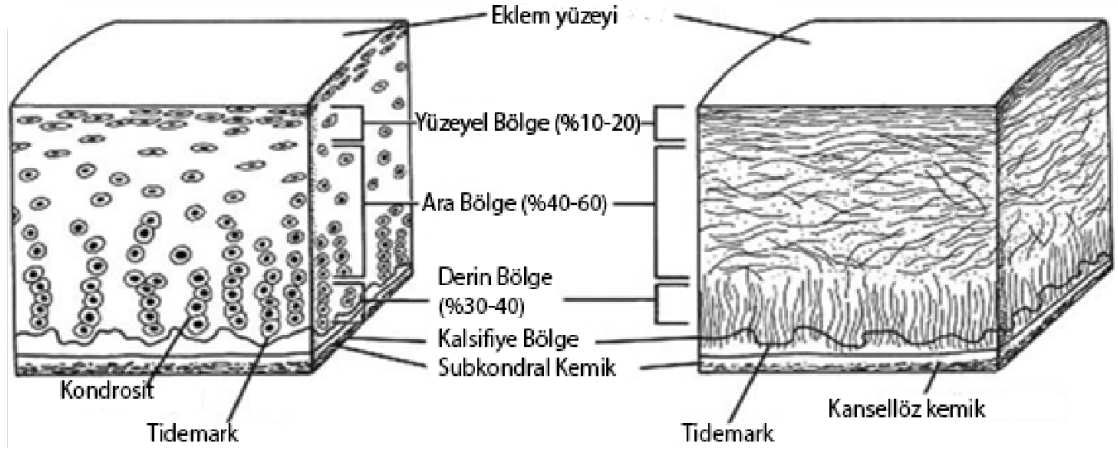
Şekil 1: Kıkırdığın moleküler organizasyonu[44, 45]



Şekil 2. Kollajen liflerinin elektron mikroskobu altında görünümü[45]

Kondrositler eklem kıkırdağının ana hücreleridir. Ekstrasellüler matriksin gelişiminde, korunmasında, onarımında özelleşmiş yüksek metabolik aktiviteli hücrelerdir. Mezenkimal kökenlidir ve eklem kıkırdağı hacminin %2'sini oluşturur [46]. Kondrositlerin sayısı, şekli ve büyüklüğü bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Her kondrosit komşuluğundaki ekstrasellüler matrikse göre kendine has mikro çevresini oluşturur. Bu mikro çevre kondrositleri kendi matriksinde sınırlar ve kıkırdağın diğer bölgelerine göç etmesini engeller. Kondrositler birbirleriyle nadiren haberleşmesine rağmen büyüme faktörleri, mekanik yüklenme, piezoelektrik kuvvetler ve hidrostatik basınç gibi çeşitli stimülanlara ortak yanıt verirler [39]. Kondrositlerin replikasyon kapasitesi sınırlı olması hasar sonrası kıkırdağın iyileşme kapasitesini kısıtlar. Kondrositlerin varlığını sürdürmesi optimal mekanik ve kimyasal çevreye bağlıdır.

Fibril yapısı ve ekstrasellüler matriks ile birlikte kondrositler eklem kıkırdağının çeşitli bölgelerine dağılırlar. Bu bölgeler yüzeysel bölge, ara bölge, derin bölge ve kalsifiye bölgedir (Şekil 3).



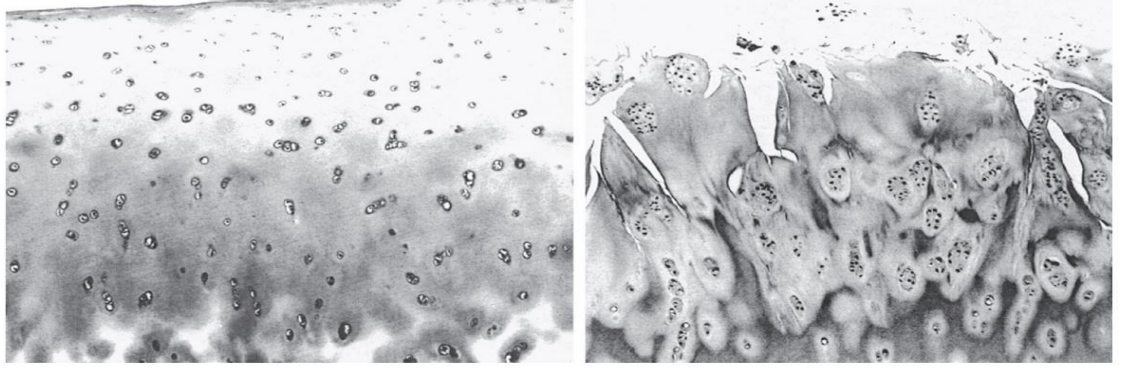
Şekil 3: Eklem kıkırdağının enine kesiti, kondrosit ve kollajen fibrillerinin dağılımı[47]

Osteoartrit karakteristik olarak kıkırdak dayanıklılığının bozulması ve kıkırdak dokunun kaybı ile seyreder [48]. Yüzeyel bölge daha derin tabakaları makaslama stresine karşı korur ve eklem kıkırdağının kalınlığının %10-20'sini oluşturur. Bu bölgedeki kollajen lifleri temel olarak tip 2 ve tip 10'dan oluşur, eklem yüzeyine paralel yerleşir ve lifler birbirine sıkı bir biçimde bağlıdırlar. Osteoartritin erken evrelerinde proteoglikanların kaybına bağlı olarak kıkırdak yüzeyinde çatlaklar ve balık pulu görünümü oluşur. Bu kaybı dengelemek amacıyla kondrosit kümelenmeleri ve buna bağlı olarak ekstrasellüler matriks sentezinde artış meydana gelir. Bu denge bozuldukça tip 2 kollajen liflerinin gerilim kuvveti değişir ve kollajen bağlarında bozulmalar meydana gelir. Bunun sonucu olarak yüzeyel bölgede fibrillasyon, matriks kaybı ve daha derin fissürler meydana gelir. Bu noktada kıkırdak kaybı kaçınılmaz olur [49]. Bu duruma reaksiyon olarak fissürler arasında tip 2 kollajen ve fibroblastlardan oluşan granülasyon dokusu oluşur.

Yüzeyel bölgenin hemen altında ara bölge vardır. Bu bölge derin ve yüzeyel bölge arasında anatomik ve fonksiyonel bir köprü görevi görür. Ara bölge kıkırdağın %40-60'ını oluşturur ve proteoglikan ile daha kalın kollajen lifleri içerir. Derin bölge ise kompresif yüklere karşı en çok direnç oluşturan tabakadır. Kollajen lifleri eklem kıkırdağına dikey olarak dizilmiştir. Bu bölgede kondrositler tipik olarak kolon dizilimindedir, kollajen liflerine paraleldir ve eklem hattına dik dururlar. İlerleyen evrelerde kondrosit kümelerine rağmen hücre kaybı ve fissürlerde derinleşme devam eder (Şekil 4). Tidemark derin bölgeyi kalsifiye bölgeden ayırır. Kalsifiye bölge kollajen liflerini derin bölgeden subkondral kemiğe tutunmasını sağlayarak kıkırdağı kemiğe bağlayıcı alan görevi görür. Katabolik enzimlere bağlı matriks yıkımı ve enflamasyona bağlı kalsifiye kıkırdağın vasküler yapılar tarafından penetrasyonu sonucunda tidemark ve kalsifiye kıkırdak görülebilir hale gelir. Kıkırdak hasarı ilerledikçe subkondral kemikte remodelizasyon ve buna bağlı osteoskleroz oluşmaya başlar [50].

Son evrede kıkırdağın tamamen kaybı kemikte eburnasyonla sonuçlanır. Eburnasyona uğramış kemik kortikal kemik gibi pürüzsüz yüzeye sahiptir. İleri evre osteoartrite eşlik eden diğer bulgular kalsifiye kıkırdağın vasküler invazyonu ve osteofittir. Osteofitin oluşmasındaki neden eklem boşluğundaki deforme olmuş kemik dokunun stabilizasyonu sağlamaktır. Osteofitte kortikal ve trabeküler kemik doku birlikteliği subkondral kemikle devam eder ve üzeri fibrokıkırdak ile örtülüdür.

Son olarak eklem içi basınç değişikliğine bağlı olarak subkondral kemik kistleri oluşur. Bu kistler eklem sıvısı, miksoid doku ve kemik-kıkırdak kalıntısı içerir.



Şekil 4: Sağlıklı ve osteoartrit gelişmiş kıkırdak dokunun histolojik kesitleri[51]

Kıkırdak avaskülerdir. Kıkırdağı besleyen bir damar olmadığı için kondrositlerin beslenmesi, gaz ve atık alışverişi kondrositler ile sinovyal sıvı arasındaki difüzyon aracılığıyla sağlanmaktadır. Kıkırdak üzerinde etki eden kompresif güçler aynı zamanda besinlerin difüzyonunu arttırmaktadır. Besin difüzyonunun bu dolaylı süreci kıkırdak tamiri ve ekstrasellüler matriks döngüsü için temel faktörlerdendir.

Kıkırdak herhangi bir sinir tarafından innerve edilmemektedir, anöraldır. Kıkırdakla ilgili patolojilerde oluşan ağrı çevre dokuların irritasyonuna yanıt olarak gelişmektedir. Örnek; osteoartritteki eklem ve kemiğin enflamasyonuna bağlı oluşan ağrı bu tanıma uymaktadır.

2.1.2 Osteoartrit Patofizyolojisi

Osteoartrit çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın birarada olduğu dinamik bir süreçtir. Patogeneizde sitokinler, mekanik travma ve değişen genetik yapının etkisi olduğu ve bu faktörlerin kartilajda

osteoartrite özgü değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zincirini başlattığı bilinmektedir. Osteoartritte görülen değişiklikler morfolojik, biyokimyasal ve metabolik değişiklikler olmak üzere başlıca üç alt grupta incelenebilir.

2.1.2.1. Morfoloji ve Hastalık Mekanizması

Sağlıklı eklem kıkırdağı sürekli olarak yapım ve yıkım bileşenleri arasındaki metabolik dengeyi koruyarak yıkımdan oluşan açığı sentezle kapatabilmektedir. Böylece sağlıklı eklem kıkırdağı varlığını sürdürebilmektedir. Osteoartrit sürecinde MMP'nin aşırı sentezlenmesi sonucunda bileşenler arasındaki denge bozularak kollajen ve proteoglikan kaybına neden olmaktadır. Osteoartrit sadece eklem kıkırdağını değil aynı zamanda subkondral kemik, ligamentler, kapsül, sinovyum ve çevre kas dokularını da etkilemektedir. Erken evrede eklem kıkırdağı yüzeyi daha pürüzlü ve sert olmaya başlar. Histolojik olarak fibriller ve çatlaklar görülmektedir; ancak bu çatlaklar yüzey ile sınırlıdır. Osteoartrit ilerledikçe eklem yüzeyi düzensizleşir, dokular arasındaki yarıklar büyür ve giderek derinleşir. Daha önceki ufak ve tekli defekler birbiriyle devamlılık göstermeye başlar. Süreç ilerledikçe yarıklar derinleşir, yüzeydeki düzensizlikler artar ve eklem kıkırdağı ülseri olarak altındaki kemik dokuyu açığa çıkarır. Hastalık ilerlemeye devam ettikçe açığa çıkan kemikle eklemleşir, bu da kemikte eburnasyon ve kalınlaşmaya neden olur. Eburnasyon geçirmiş kemik daha yoğun ve metabolik uyaranlara daha duyarlıdır. Marjinal osteofitler oluşur ve bunların üzerleri yeni oluşan, düzensiz yapıdaki hiyalinkartilaj (Tip I Kollagen)

ve fibrokartilaj ile kaplanır. Bu şekilde zaman içerisinde gelişen eklem kartilaj kaybına biyokimyasal değişiklikler eşlik eder.

Eklem kıkırdağına yük binmesi dışında binen ana kuvvetler eklemi stabilize eden ya da hareketini sağlayan kasların kontraksiyonu tarafından sağlanır. Örneğin; eklem kıkırdağı yürüyüş sırasında normalin 4-5 katı yüke maruz kalır. Gerçekte eklem kıkırdağı bu kadar büyük kuvvetleri absorbe edebilmek için yetersiz kalınlıktadır. Bu yük altında kıkırdağı koruyan faktör hareket sırasında uzayıp kısalan kaslarla birlikte eklem hareketidir. Yaş ilerledikçe bu kaslarda güç kaybı olur ve bu da osteoartrit gelişimiyle ilişkili olduğu kabul edilir [52]. Vücut kitle endeksi (VKE) yüksek olan iki hasta grubunda kas kitlesi düşük olan grubun düşük olmayana göre osteoartrit gelişiminin daha riskli olduğu gösterilmiştir[53].

Osteoartrit matriksindeki ilk değişiklik fibrilasyon öncesinde veya fibrilasyon sırasında su içeriğinin artmasıdır. Prostaglandin (PG) konsantrasyonunda % 50 veya daha fazla oranda ve özellikle alt grupların hiyaluronat bağlama düzeyinde değişiklik dikkati çeker. Osteoartritin erken dönemlerinde kartilajın kollajen konsantrasyonlarında farklılık olmamakla birlikte; yüzeysel kollajen liflerinin düzenlerinin bozulduğu, liflerin birbirinden ayrıldığı gözlenir. Bu değişiklikler matriks sertliğini ve dayanıklılığını azaltır[3]. Osteoartritin şiddeti artıkça, kondrositler tarafından sentezlenen matriksi yıkan enzimlerin sekresyonu belirgin ölçüde artar ve metabolik değişiklikler devreye girmiş olur. Osteoartritin ileri evrelerinde ekstrasellüler sıvıdaki tip 1 kollajen konsantrasyonu artar, proteoglikan zincir sayısı ve agregasyonu azalır ve konsantrasyonu normalin %50'si kadar altına düşer [54, 55]. Kartilaj

dejenerasyonu muhtemelen matriks yıkımına neden olan kollajenaz, stromelizin ve jelatinazı içeren MMP ailesinin aktivitesi sonucu oluşmaktadır. Kollajenazlar tipik olarak kollajenin üçlü sarmal yapısını bozarak diğer proteazlar tarafından yıkıma hazır hale getirir (Tablo 2).

Osteoartrite Bağlı Gelişen Kıkırdak Değişiklikleri	
Su Seviyesi	Artmış
Kollajen	Düzensiz
Proteoglikan Seviyesi	Azalmış
Proteoglikan Sentezi	Artmış
Kondrosit Büyüklüğü	Aynı
Kondrosit Sayısı	Aynı
Elastik Modulus	Azalmış

Tablo 2: Osteoartritte gelişen moleküler ve hücrel değişiklikler

2.1.2.2. Biyomekanik ve Hastalık Mekanizması

Eklem kıkırdağı kendine has viskoelastik özellikleri olan özelleşmiş bağ dokusundan oluşan ince bir tabakadır ve sabit yük altında zaman bağımlı davranış gösterir [56]. Temel fonksiyonu eklemde süntürmenin düşük olması için düzgün, kayganlaşmış bir zemin oluşturmak ve altındaki subkondral kemiğe yük aktarımını sağlamaktır. Eklem kıkırdağı yüksek döngüsel yüklenmelere dayanması ve hasar ya da dejeneratif değişiklik göstermemesiyle özgün bir dokudur [57-59]. Yük verme sırasında eklem uygulanan seri temas kuvvetleri interstisyel sıvı basıncında ani bir basınç artışına ve suyun %70'inin hareketine

sebeap olur. Basınçtaki bu artış sıvının ekstrasellüler matriksten dışarıya doğru sızmasına neden olur [60-64]. Kompresif yük ortadan kalktığı zaman interstisyel sıvı dokuya geri döner. Doku sıvısı hareketi kıkırdağın mekanik özelliklerini ve lubrikasyonunu düzenlemede önemlidir. Eklem kıkırdağının düşük geçirgenliği sıvının hızlıca matriks içine doğru sızmasını önler [63, 65]. Eklem kıkırdağı ayrıca kayma ve gerilme-gevşeme yanıtı gösterir.

Osteoartrit patogeneğinde uzun süredir öne sürülen iki biyomekanik teori vardır. Bunların ilkinde mekanik stres kondrosit hasarına neden olmakta, bu da MMP salınımına neden olmaktadır. İkinci teoride ise mekanik stres kollajen ağına zarar vermektedir. Her iki durumda matriks yıkımıyla sonuçlanmaktadır. Osteoartritik kıkırdakta ekstrasellüler matriks yıkımı dayanıklılık ve elastisitenin kaybına, bu da kondrositler üzerindeki mekanik stresin artmasına neden olur. Buna ek olarak dokular arasındaki sıvının kaybına ve yıkıcı enzimleri de içeren matriksteki katı maddelerin difüzyonuna neden olur. Sonuç olarak, sıvı basıncı total yük desteğinin önemli bir kısmını oluşturarak katı matriksin maruz kaldığı stresini düşürür.

Önemli bir sonuç olarak eklem sıvısının lubrikasyonu bozulur ve enflamasyon durumundaki doku nedeniyle yüklenme dinamikleri değişir. Kompresif yük eklem kıkırdağına sürekli olarak uygulandığı zaman dokunun deformasyonu zamanla artar ve deformite ya da kayma sınır değere ulaşana kadar devam eder.

2.1.2.3. Metabolizma ve Hastalık Mekanizması

Sağlıklı kıkırdakta kondrositler durgun ve proliferasyon ya da hipertrofik farklılaşma eğiliminde değildir. Bunun tersine osteoartrit erken dönemlerinde kümeleşmiş ve proliferasyon göstermiş kondrositler yüksek seviyede matriks proteinleri, agrekan ve tip 2 kollajene [66] ek olarak kök hücre belirteçleri [67] ve hipertrofik farklılaşma belirteçleri sentezler. Tamir yanıtına ek olarak kondrosit kümeleri osteoartrit sürecini çevre kondrosit ve eklem dokularını etkileyen matriks bozucu enzimler, büyüme faktörleri ve enflamatuar sitokinleri sentezleyerek etkiler [68].

Osteofitler sıklıkla eklem periferindeki kıkırdak ve periostun bileşkesinden köken alır ve kemik ile fibrokıkırdaktan oluşur. Osteofitlerin kök hücrelerin kondrojenik farklılaşması sonucu oluştuğu düşünülmektedir [69]. Osteofitlerde kök hücrelerin kondrojenik farklılaşmasını sağlayan TGF- β , kemik morfojenik proteinleri (BMP), insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri mevcuttur [70-72]. Yaşlanan kıkırdakta hücre sayısında bir azalma ve hiposelüler kıkırdakta sentez kapasitesinde bir azalma olur. Hücre yoğunluğu osteoartritte nekroz ve apoptozis sonucuyla gelişen hücre ölümüne bağlı olarak belirgin derecede azalmıştır. Nekroz hücrelere doğrudan gelen mekanik travmaya bağlı olarak gelişir ve aktif bir süreç olmadığı düşünülür. Ancak apoptozis aktif ve enerji gerektiren bir süreçtir. Mekanik hasar, oksidatif stress, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, CD95/CD95 ligandı vb. sinyal transdüksiyon yolağı gibi birçok faktör apoptotik kondrosit ölümünü başlatabilmektedir. Bu süreç de temel olarak kaspazlar tarafından yönetilmektedir. Kaspaz aktivasyonunu durdurarak kondrosit apoptozu

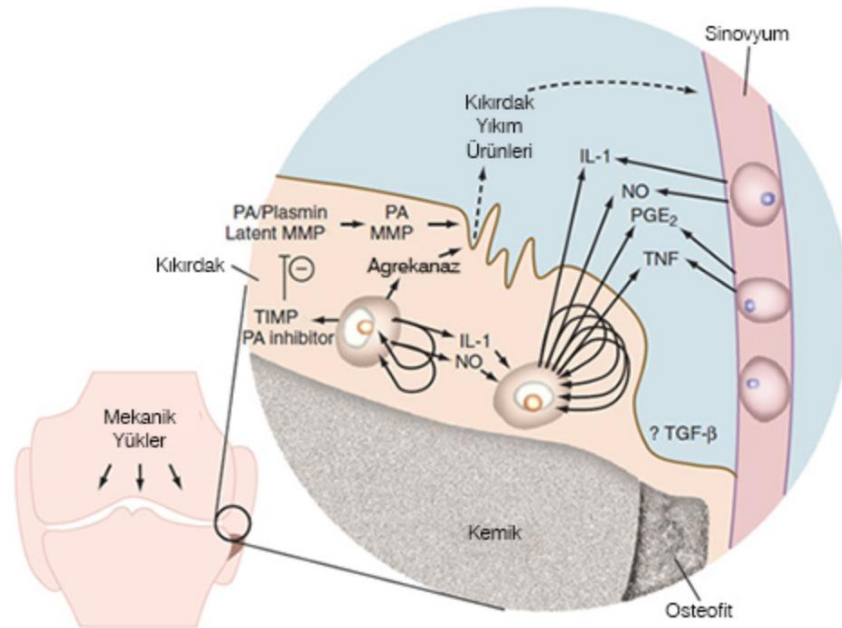
ve hasara bağlı sekonder osteoartriti engelleme yönelik çalışmalar giderek artmaktadır [73, 74].

TGF- β kıkırdanın oluşunu ve yapısının korunmasında önemli bir yere sahiptir. TGF- β kıkırdak homeostazını farklı seviyelerde etkiler. Kök hücre kondrojenizini arttırır ve mevcut kondrosit matrix üretimini artırır. TGF- β ayrıca doku metalloproteinaz inhibitör protein (TIMP) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 gibi kıkırdaktaki latent proteinazların aktivasyonunu inhibe eden anti katabolik faktörlerin sentezini arttırır. TGF- β , IL-1 β ve TNF gibi enflamatuar sitokinlere yanıtı azaltır ve Smad 2/3 yolağı aracılığıyla terminal diferensiasyonu ve kondrosit hipertrofisini inhibe eder [75]. Ayrıca TGF- β aktivitesi osteoartritin patogenezi ve progresyonuna neden olmaktadır. TGF- β 'nın sinyalizasyonu hayvan modellerinde osteofit formasyon oluşumunu arttırdığı gözlemlenmiştir[53]. Yaşlanan hücrelerde ve Aktivin Reseptör Benzeri Kinaz (ALK)-1 ve ALK-5 TGF- β reseptörlerinin artmış olduğu hücrelerde TGF- β karşıt etki göstererek MMP-13' aktive eder ve kondrositlerde terminal hipertrofik diferensiasyonu uyarmasına neden olur [76].

BMP'ler yapısal olarak TGF- β 'ye benzer ancak genel olarak farklı reseptör ve hücre içi sinyal moleküllerini aktive eder. BMP'ler embriyojenik kondrojenizin tüm evrelerinde etkin görev alır ve erişkin mezenkimal kök hücrelerin kondrojenik olarak farklılaşmasını stimüle eder. Güncel çalışmalara göre bozuk BMP sinyalizasyonu osteoartrit oluşma riskini arttırmaktadır. Osteoartritik kıkırdakta BMP-7'nin düşüklüğü gösterilmiştir [77]. Faz 1 alışmalarda BMP-7'nin eklemlere uygulandığı hayvan örneklerinde osteoartritin azaldığı gözlenmiştir [78]. Ancak TGF- β gibi BMP'nin belli başlı reseptörlerinin

sinyalizasyonu kondrositlerin hipertrofisi ve terminal dönem farklılaşmasını tetiklemektedir. BMP'nin etkisi subtiplerine göre değişmektedir. Örneğin BMP-2 hipertrofik farklılaşmayı tetiklerken BMP-7 baskılamaktadır [79].

Yeni matriks sentezine ek olarak, kıkırdak yeniden şekillenmesi bir miktar proteoliz de içermektedir. Bu durum en önemlisi MMP ailesi olmak üzere bir dizi proteazın aktivasyonu yoluyla olur. Osteoartritte IL-1 ve TNF, MMP'ler ve birçok farklı proteazın sentezi ve salınımına neden olur. IL-1 mononükleer hücreler ve kondrositler tarafından otokrin aktivite sonucu olarak sentezlenir. IL-1 ve TNF tarafından aktive edilen enzimlerden bazıları latent kollajenaz, latent stromelisin, latent jelatinaz, agrekanaz ve doku plazminojen aktivatörü (TPA)'dür. TPA plazminojeni bir serin protezı olan plazmine dönüştürerek plazminin latent haldeki kıkırdak yıkımına neden olan enzimleri aktive etmesine neden olur (Şekil 5).



Şekil 5: Osteoartritte IL-1 ve TNF'in Yıkım Mekanizması[51]

TGF- β 'nın hem hücre yaşlanmasını hem de hücre büyümesinin durdurmasını tetiklediği bilinmektedir ancak bu etkisi invitro çalışmalarda henüz sadece endotelial hücrelerde gösterilebilmiştir. Sonuç olarak hücre yaşlanmasını kontrol eden birçok hücresel mekanizmasının osteoartrit gibi birçok hastalıkta süreci kötüleştirdiği belirgin olsa da hücre yaşlanması ve osteoartrit arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kondrositler IL-1'e oldukça duyarlıdır. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki ana formu vardır. Özellikle IL-1 β 'nın aktif romatoid artrit hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir [80]. IL-1 β ve TNF kondrositlerdeki oksidatif stresi uyarır ve kondrositlerin çoğalma hızını ve protein sentezini durdurma noktasına getirerek hücre yaşlanmasına neden olur [81]. Oksidatif hasar aşırı mekanik makaslanma ve tekrarlayan hasar verici yüklenme ile de uyarılır, bu durum da hücre yaşlanmasına neden olur [82]. Gordon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteoartritte sinovyal sıvıda , sinovyal membranda ve kıkırdak dokuda yüksek oranda IL-1 β seviyesi gözlenmiştir[83]. IL-1 MMP sentezini uyararak ekstrasellüler matriks yıkımını, nitroz oksit yıkımını uyararak da kondrositlerin yaşlanma ve apoptozis sürecini hızlandırır. Buna ek olarak IL-1 β IL-6, IL-8 ve kemokine ligand-5 (RANTES) gibi katabolik mediatörlerin de salınımını uyarır. IL-1 düzeyleri normal seviyenin üzerine çıktığı zaman IL-1 β R-SMAD (regüle SMAD) reseptörünü inhibe ederek TGF- β sinyalizasyonu yolunun çalışmasını engeller [84]. TGF- β ve diğer büyüme faktörlerini olumsuz etkileyerek de kondrositlerin anabolik aktivitesini durdurucu etki gösterir.

Özet olarak IL-1; prostaglandin sentezini azaltmakta, kartilajın matriks onarımını bozmakta ve erozyona yol açmaktadır. Ayrıca IL-1 etkisi altında yapılan tamir hyalin yerine fibröz karakterde olmaktadır. IL-1 biyolojik etkilerini spesifik hücre reseptörü (IL-1R) üzerinden gösterirken, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) ile etkileri baskılanır. IL-1Ra'nın yetersiz düzeylerinin osteoartrit gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir [85]. Osteoartritin erken evrelerinde kondrositler MMP inhibitörleri (TIMP) sentezini arttırarak proteoglikan sentezini arttırmak ve yıkım sürecini dengelemeye çalışmaktadır. Ancak bu tamir süreci yeterli olmamaktadır. Metabolik dengenin kaybı artmış sentez ve su miktarına rağmen proteoglikan oranında düşmeye, kollajende düzensiz dizilime ve sonuç olarak kıkırdak elastisitesinde azalmaya neden olur. Makroskopik olarak bu durum kıkırdak yüzeyinde çatlak ve yarıklar ile birlikte en sonunda erozyona neden olur [86].

2.1.3. Osteoartritin sınıflandırılması^[87]

Osteoartrit primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır.

I) Primer (İdiyopatik)

A- Lokalize: Tek bir eklem tutulumu olur. Sıklıkla el, ayak, diz, kalça veya omurga lokalize olarak etkilenir. Etkilenen diğer bölgeler ise akromiyoklaviküler eklem, glenohumeral eklem, tibiotalar eklem ve temporomandibular eklemdir.

B- Jeneralize: Üç veya daha fazla alanı etkiler.

C- Herediter

II) Sekonder

A- Travma

- Akut: Majör eklem travması (intraartiküler kırık)
- Kronik: Eklem cerrahisi (menisektomi)

B- Konjenital veya gelişimsel hastalıklar

- Lokalize: Leg-Calve-Perthes, gelişimsel kalça displazisi, epifiz kayması, asetabuler displazi, protrüzyo asetabuli
- Mekanik faktörler: Ekstremiteler arası uzunluk farkı, valgus/varus deformitesi, hipermobilité sendromu
- Kemik displazileri: Epifizyal displazi, spondiloepifizyal displazi, osteokondrodistrofi
- Kollajenozlar: Stickler sendromu, Blount hastalığı, hipermobilité sendromu, Morquio sendromu

C- Metabolik hastalıklar:

- Okronozis (alkaptonuri)
- Hemokromatozis
- Wilson hastalığı
- Gaucher hastalığı

D- Endokrin hastalıklar

- Akromegali
- Hiperparatiroidizm
- Diabetes melitus (DM)
- Obezite
- Hipotiroidizm

E- Kalsiyum depo hastalıkları ve diğer kristal artropatileri

- Kalsiyum pirofosfat dihidrat depozisyonu
- Hidroksiapatit, oktakalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat artropatisi
- Gut

F- Diğer kemik ve eklem hastalıkları

- Lokalize: Kırık, avasküler lezyon (osteonekroz), enfeksiyon, gut
- Diffüz: Romatoid artrit, Paget, osteopetrozis, osteokondritis dissekans

G- Nöropatik artropati

- Tabes Dorsalis
- Diabetes mellitus
- Diğer nöropatiler
- İntraartiküler steroid aşırı kullanımı

H- Endemik bozukluklar

- Kashin-Beck
- Mseleni
- Malnad hastalığı
- Handigodu hastalığı

İ- Sınıflanamayan durumlar

- Donma
- Hemoglobinopatiler

2.1.4. Risk Faktörleri

2.1.4.1. Yaş

Yaş, osteoartritle ilişkisi en kuvvetli olan risk faktörüdür [88, 89]. Osteoartrit 25-35 yaş arası %0,1 oranında görülürken, 65 yaş sonrasında bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır [4]. Osteoartrit ileri yaşta en sık görülen kronik hastalıktır [90]. Osteoartrite bağlı radyolojik değişiklikler yaşla birlikte doğru oranda artış gösterirken [90] bu değişiklikler klinik bulgular ve kısıtlılıkla birliktelik göstermemektedir [91, 92]. Belirgin olarak yaş ile ilişkili bir hastalık olmasına rağmen osteoartrit yaşlanmanın sonucu değildir. Yaşa bağlı eklem kıkırdağında gelişen morfolojik ve yapısal değişiklikler kırılma, yumuşama, eklem yüzeyinde incelme, matris proteoglikanlarının boyut ve agregasyonunda azalma ve matris tensil kuvvetinde azalma ile sertliktir.

2.1.4.2. Eklem Bulunduğu Yer

Osteoartrit sıklıkla yük verilen eklemlerde ortaya çıksa da [93] yaş eklemleri farklı şekilde etkilemektedir [94]. Femur başı ve talus kıkırdaklarındaki tensil kırılma stresini karşılaştıran bir çalışmada femur başında kırılma stresinin düzenli olarak azaldığı gösterilse de talusta bu durumun devam etmediği gösterilmiştir. Bunun sonucunda kalça ekleminde ayak bileğine kıyasla osteoartrit gelişme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [95].

2.1.4.3. Cinsiyet

Kadınlar erkeklere göre iki kat daha fazla osteoartrit riski taşırlar. 50 yaş öncesi dönemde kadınlar erkeklere göre daha az prevalansa sahip olsa da 50 yaşından sonra özellikle dizde olmak üzere prevalansta kayda değer bir artış görülmektedir [96]. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hormonlar, genetik yapı ya da diğer nedenler etkili olabilir. 50 yaş sonrasında görülen bu artışta özellikle postmenopozal östrojen eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. İnsanların [97, 98], sıçanların [98, 99], maymunların [98, 100] ve domuzların [101] eklem kıkırdakları ile insanların büyüme plaklarındaki kondrositlerde [102] östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Östrojen reseptörlerinin varlığı östrojenin kıkırdak regülasyonunda rol aldığını düşündürmektedir.

2.1.4.4. Obezite

Obezite, osteoartrit için değiştirilebilir risk faktörlerinden en sık görülenidir [103, 104]. Diz ve kalçada bunun mekanik yüklenme nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Hem erkek hem de kadın cinsiyette VKE'nin artışı diz ve kalça eklemünde osteoartrit riskini arttırmaktadır [92, 105, 106]. Obezite yük taşıyan eklemlerdeki basınç artışını arttırmakla kalmayıp postür, fiziksel aktivite seviyesi ve yürüyüşü etkileyerek eklem biyomekaniğini değiştirmektedir [107]. Obez hastaların büyük çoğunluğu varus diz deformitesine sahip olup bu durum da medial kompartmana gelen yükün artmasına ve dejeneratif süreçte hızlanmaya neden olmaktadır [108]. Obez hastalarda kilo kaybının fonksiyonel aktiviteyi belirgin olarak arttırdığı ve artroplasti operasyonu sırasında mortalitede belirgin

azalma sağladığı gösterilmiştir [109]. Kilo kaybı ile osteoartrit gelişme riski azalır. 10 yıl içinde 4,5 kg kaybeden kişide osteoartrit gelişme riski %50 azalır [110].

2.1.4.5. Genetik

Osteoartritin klinik farklılıkların çok olması nedeniyle patogenezindeki genetik ilişkilendirmeyi tanımlamak zordur [111, 112]. Ailevi riskle ilgili yapılan çalışmalar osteoartritin kalıtsal aktarımının %50-65 olduğunu göstermiştir [112-114]. Ayrıca aile, ikizler ve toplum üzerine yapılan çalışmalar sonucunda osteoartritte genetik dispozisyonun hastalığın bölgesi (diz, kalça, el) ile ilgili farklılık gösterebileceği kanısına varılmıştır [114]. Monozigotik ikizlerin dizigotik ikizler ile karşılaştırıldığında osteoartrit açısından belirgin olarak daha yüksek oranda birliktelik göstermektedir [115]. Kalıtsal olarak aktarılan osteoartrit formları tip 2, 4, 5 ve 6 kollajenleriyle kıkırdak oligometrik matris protein (COMP)'yi kodlayan kıkırdak genlerindeki mutasyona bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir [116]. Tip 9 kollajen ve matrilin 3 geni kusurlu olan farelerin diz ve temporomandibular eklemlerinde yaşa bağlı osteoartrit benzeri değişiklikler gösterilmiştir [117, 118]. Gen ekspresyonunda epigenetik regülasyonun osteoartrit patogenezinde etkisi bilim dünyasının giderek daha çok dikkatini çekmektedir. Bu değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlanmamış RNA ile olmaktadır [119]. Eklem ve kıkırdak homeostazı birbirine karşıt olan çok sayıda anabolik ve katabolik aktivitenin hassas dengesi üzerine kuruludur. DNA hipometilasyonu gibi epigenetik mekanizmalardaki bir değişiklik bu dengeyi

bozabilmekte, bu da osteoartrit ile ilişkili genlerin ekspresyonunu etkilemektedir [120]. Osteoartritli ve sağlıklı kıkırdak arasında DNA metilasyonunda genom büyüklüğünde farklar mevcuttur ve homeobox transkripsiyon faktörleri, GDF-5 vb. spesifik genlerde farklılaşmış DNA metilasyonunu gösterilmiştir [121]. Gen ekspresyonunu etkileyen DNA metilasyonunun mekanizması hala araştırılmaktadır ancak gen ekspresyonundaki aşırı epigenetik regülasyonun varlığı belirgin olarak osteoartrit patogenezinde rol almaktadır.

2.1.4.6. Mekanik

Eklem dizilim bozukluğu ve travma osteoartritin hızlı gelişmesine ya da yıllar sonra semptomatik osteoartrit gelişimine neden olabilecek yavaş bir sürecin başlamasını tetikleyebilirler. Muhtemelen periartiküler kan akımındaki ilerleyici düşüş ve bunun sonucunda oluşan osteokondral bileşkedeki remodelingteki azalmaya bağlı olarak eklemler yaş ilerledikçe daha duyarlı olmaktadır [122, 123]. Değişmiş eklem geometrisi kıkırdağın beslenmesini ve yük dağılımını değiştirmektedir. Bu iki durumda yaştan bağımsız olarak kıkırdağın biyokimyasal yapısını değiştirmektedir [124, 125]. Eklem kullanımı ve deformitesi ile ilişkili stres gibi lokal faktörler de osteoartrit oluşumunu etkiler. Eklem uyumsuzluğuna neden olan redükte edilmemiş eklem içi kırıklar, kalçanın gelişimsel displazisi, patellanın tekrarlayan çıkığı gibi durumlar da erken yaşta gelişen osteoartrite neden olabilmektedir [126]. Tekrarlayıcı, yüksek temas sporları da kıkırdak hasarı ile güçlü bir ilişki içerisinde olup alt ekstremitte osteoartriti gelişme riskini belirgin olarak arttırmaktadır [127]. Mikrokırık seviyesindeki tekrarlayan travmanın

kalsifiye olmuş kıkırdak bölgesinde remodelizasyonu hızlandırdığı, kalsifiye olmamış bölgede inceltme yaparak subkondral bölgedeki sertleşmeyi arttırdığı, çevredeki kıkırdakta aşınmaya neden olarak osteoartriti tetiklediği gösterilmiştir [128]. Düzenli egzersiz kıkırdak yapısının ve metabolik fonksiyonun korunmasında önemlidir. Eklem kıkırdağı makaslama kuvvetlerine karşı belirgin olarak dirençli olsa da tekrarlayan yüklenmeyle oluşan temas kuvvetlerine karşı oldukça hassastır [129]. Eklemler invitro ortamda döngüsel yüklenmeye maruz bırakıldığında subkondral kemik bu yükü kolayca taşıırken kıkırdak dejenerasyonu yine de gerçekleşmektedir [130]. Bu hassasiyetin örneği olarak beyzbol ve pnömatik matkap operatörlerindeki omuz ve dirsek, bale yapanlarda ayak bileği, boksörlerde metakarpofalangeal eklem ve basketbol oyuncularındaki diz osteoartritinin sık görülmesi verilebilir. [131]. Lokal ligament ya da menisküslerde daha önceden oluşmuş hasarların ve geçirilmiş menisektomi operasyonlarının diz osteoartriti riskini arttırdığı gösterilmiştir[132].

Güreşte servikal vertebra, diz ve dirsek; boksta karpometakarpal eklem; bisiklette patellofemoral eklem; futbolda diz ve ayak bileği; balede talar eklemlerde osteoartrit gelişim riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir [87]. Özellikle yaşlı obez hastalarda ağır fiziksel aktivite diz osteoartritinde risk artışına neden olurken hafif ya da orta dereceli fiziksel aktivite bu riski arttırmayıp VKE'ni azaltarak semptomların gerilemesini sağlamaktadır [92, 105, 106]. Sporcularda görülen diz osteoartriti sportif aktivitenin yarattığı etkiden çok daha önceden geçirilmiş travmaya bağlı olmaktadır.

Hormon replasman tedavisinin osteoartrit oluşumunu hızlandırdığını gösteren çalışmalar olduğu kadar aksini savunan çalışmalar da vardır [133]. Kuadriseps

kasında zayıflık diz osteoartritin başlanmasında ve hızlanmasında etkili bulunmuştur. Eklem üzerine binen yükün artması nedeniyle, kuadriseps kasındaki zayıflığın diz osteoartriti gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir [134]. Eklemlerdeki mekanoreseptörlerde hasar nedeniyle proprioepsiyonun bozulması osteoartrit için risk faktörüdür[135]. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir. Jeneralize eklem laksitesinin görüldüğü, kalıtsal EhlerDanlos sendromu, laksitenin arttığı hastalıklarda osteoartrit riskini arttırdığı bildirilmektedir [136].

Sigaranın osteoartriti riskini arttırdığını destekleyen görüşler yanında, nikotinin kondrositlerin glikozaminglikan ve kollagen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına ilişkin görüşler de vardır [87, 137, 138].

Osteoartrit ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obeziteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitusda eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyaranların azalması sekonder osteoartrit gelişimine zemin hazırlamaktadır [139].

2.1.5. Osteoartritte Tanı

2.1.5.1. Öykü Ve Fizik Muayene

Hastalar en sık ağrı şikayeti ile başvururlar. Bu noktada ağrının kalça eklemi ya da lomber vertebra kaynaklı olup olmadığını ayırt etmek gerekir. Ayrıca anamnez sırasında sekonder osteoartrite neden olabilecek herhangi bir cerrahi operasyon, ilaç kullanımı, geçirilmiş ya da mevcut bir hastalık ve aile

öyküsünü sorgulamak da aynı derecede önemlidir. Özgeçmişten sonra ağrının şekli (yanıcı, zonklayıcı, batıcı vb.), ağrının lokalizasyonu, ağrı ve semptomların süresi, ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler (dinlenme ve yürüyüş), ağrının bölgesel yayılımı, semptomların zamanlaması, semptomların ciddiyeti ve hastanın fonksiyonel aktivitesi sorgulanmalıdır. Diz osteoartritinde tipik olarak aktivite ile birlikte semptomlarda artış, dizin tekrarlayan bükme hareketi ve merdiven çıkma ile ağrıda artış, hareket edilmediği zamanlarda kötüleşme, zamanla kötüleşme, dinlenme ile ağrıda azalma, buz ya da antienflamatuar ilaç ile ağrıda azalma, dizde sertlik ve şişlik ve eklem hareketinde azalmadır.

Dizin fizik muayenesi inspeksiyonla başlamalıdır. Hasta ayaktaiken periartiküler eritem ve şişlik, kuadriseps kası atrofisi, varus ve valgus deformitesine dikkat edilmelidir. Hastanın yürüyüşü sırasında ağrının varlığına ve anormal eklem hareketlerine dikkat edilmelidir. Bu bulgular ligament hasarının belirteci olabilir. Ciltteki yara izleri daha önce geçirilmiş cerrahi ve doku travmasını belirlemek amacıyla incelenmelidir.

Eklem hareket açıklığı diz muayenesinde çok önemli bir yeri vardır. Fleksiyon ve ekstansiyon sırasında aktif ve pasif eklem hareketleri değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır.

Kemik ve yumuşak dokuların palpasyonla muayenesi diz muayenesinin olmazsa olmaz bir parçasıdır. Palpasyon muayenesi medial, orta hat ve lateral olmak üzere üç kısımda yapılabilir. Buradaki yapıların hepsinin ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır.

Takiben nörovasküler muayene yapılmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Kuadriseps ve hamstring kaslarının gücü belirlenmeli ve diz ağrısına bağlı olarak sıkılıkla atrofiye uğrayabileceği akılda tutulmalıdır. Eşlik eden nörojenik semptomlar bulunabileceği akılda tutularak femoral, peroneal ve tibial sinirin değerlendirmesi yapılmalıdır. Vasküler kaynaklı sorunların değerlendirilmesi amacıyla popliteal, dorsalis pedis ve posterior tibial nabızlara bakılmalıdır.

Alınan öyküye göre klinik olarak şüphelenilen durumda diz testleri uygulanabilir.

Diz ağrısı ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az üçünün varlığında osteoartrit tanısı konur [85].

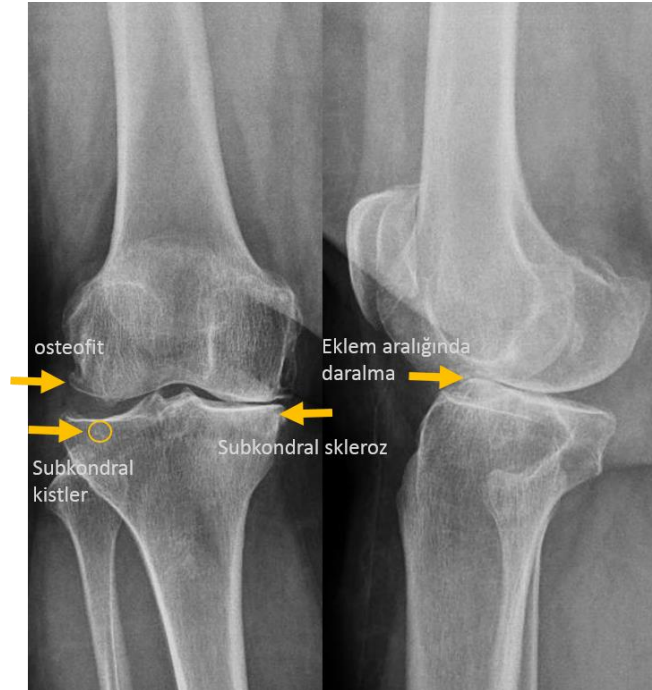
- 1) >50 yaş
- 2) < 30 dk süren sabah tutukluğu
- 3) Kemikte hassasiyet
- 4) Kemik genişlemesi
- 5) Eklemde sıcaklığın olmaması

Laboratuvar kriterlerinin de eklenmesi, diz osteoartrit'inde tanının doğruluğunu arttırır. ESH: < 40 mm/sa, RF titresidüşüklüğü, 50 yaş ve üzeri, 30 dakikadan az süren sabah tutukluğu veya krepitasyon varlığında sensitivite %91, spesifite %86'ya çıkmaktadır[140]. Klasifikasyon ağacında, daha önemli hastalık bulguları kullanılarak daha gelişmiş istatistik sonuçlar elde edilir. Bu nedenle sensitivite ve spesifite artmıştır. Tanıda klinik ve laboratuvar veya yalnız klinik özellikler kadar artroskopik muayene de önemlidir [141]. Osteoartrit ve romatoid artrit'li hastaları mukayese eden bir çalışmada

osteoartritli hastaların hepsinde artroskopide değişen seviyede kıkırdak patolojileri bulunmuştur [142].

2.1.5.2. Radyolojik Değerlendirme

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak radyolojik görüntüleme de gerekmektedir. Önerilen grafiyer ayakta basarak karşılaştırmalı anteroposterior grafi, ayakta ve ekstansiyon pozisyonunda lateral grafi ve patellanın “skyline” ya da “Laurin” grafisidir. Aynı zamanda her iki ekstremitenin uzunluk aks grafisi de deformitenin derecelendirilmesi ve eşlik eden diz dışı alt ekstremité dizilim bozukluklarını göstermede önemli rol oynar. Radyografik görüntü alınırken eklem daralması ile ilgili doğru bilgi almak için hasta ayakta yük yerir pozisyonda olmalıdır [143-145].



Şekil 6:Osteoartritteki radyografik bulgular:

1) Eklem aralığında daralma, 2)Osteofit oluşumu 3)Subkondral skleroz 4) Subkondral kistler (Egger kistleri), 5)Lokal osteoporoz

2.1.6. Tedavi

Osteoartrit tedavisinde amaç:

- Ağrının ve diğer semptomların kontrolü ile hayat kalitesinin arttırılması
- Eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi
- Kas kuvvetinin korunması ve mobilizasyonun sağlanması
- Sakatlıkların önlenmesi ve/veya düzeltilmesi
- Eşlik eden hastalıkların tespit edilerek tedavi edilmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesi
- Tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi ve/veya tedavisi
- Hastanın ve yakınlarının eğitimi

Diz osteoartritinin tedavisi cerrahi ve cerrahi olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Diz osteoartriti için çok sayıda cerrahi olmayan tedavi seçeneği vardır. Bu tedavi yöntemleri mevcut hastalık sürecinin ilerleyişini durdurmamakla birlikte hareket kısıtlılığı ve ağrıyı gidermek için kullanılırlar. Tedavi öncelikle cerrahi olmayan seçeneklerle başlar ve artık etkili olmadığı evrede cerrahi seçeneklere geçilir.

Tedavi; hastanın beklentileri, aktivite seviyesi, tutulan eklemler ve hastalığın şiddeti, mesleki gereksinimler, birlikte bulunan medikal problemlerin varlığına göre her bireye ayrı düzenlenmelidir. Osteoartrit erken dönemde birinci basamak aile hekiminin tanı koyup tedavisine başlayabileceği bir hastalıktır.

Cerrahi Dışı Tedavi Seçenekleri[143]

- Hastanın eğitimi
- Aktivite modifikasyonu
- Fizik tedavi
- Kilo verilmesi
- Dizlik kullanımı
- Tabanlık, baston, koltuk desteği gibi yük dağılımını azaltan destekler
- Parasetamol (asetaminofen)
- Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ)
- Siklooksijenaz (COX-2) inhibitörleri
- Glukozamin ve kondroitin sülfat
- Hyalüronik asit
- Kollajen desteği
- Plateletten zengin plazma (PRP)
- Kortikosteroid enjeksiyonları
- Yağ ya da kemik iliği kökenli kök hücre tedavisi

Tanıda şüphe varsa, eklem içi enjeksiyon yapılır, romatizmal hastalık gerekiyorsa romatoloji uzmanına danışılır. Narkotik analjezik ihtiyacı olanlarda alternatif tedaviler araştırılır. Osteoartritte, konservatif tedaviler başarısız ise ortopedi konsültasyonu ve cerrahi tedavi gerekebilir.

Cerrahi Tedavi Seçenekleri [146]

- Yüksek tibial osteotomi
- Unikompartmantal diz artroplastisi

- Total diz artroplastisi
- Artroskopik eklem debridmanı

Diz artroskopisinin osteoartrit tedavisinde yeri yoktur ama tanı yöntemi olarak MR ile karşılaştırıldığında etkinlik açısından fark olmamakla birlikte MR'a göre daha ucuz ve eşlik eden menisküs yırtıklarının tanı anında onarımını sağladığı gösterilmiştir [147]

Fizik tedavi ve egzersiz, osteoartritin multidisipliner tedavisinde önemli bir yer tutar. Hastalarda yürüyüş, kas gücü, fleksibilite, aerobik güç, ve egzersiz kapasitesinde eksiklikler, yanlılıklar vardır. Bu bozukluklar, birkaç çeşit egzersizle düzeltilebilir. Aerobik ve direnç egzersizleri, yürüyüş faydalıdır. Gereğinde ortez ve diğer yardımcı araçlar kullanılır. Esnekliği artırır, kasları güçlendirirler. Eklem fonksiyonu ve ağrı skoru düzelir. Bu tür uygulamalar, kullanım sırasında mekanik kuvvet uygulayarak, eklemlerdeki yükün azalmasını sağlar. Desteklenmiş koruyucu (ortopedik) ayakkabılar, yumuşak tabanlık, kama şeklinde tabanlık gibi önlemler kalkaneusu kaldırıp dizin iç kısmındaki yükü azaltır. Bu nedenle; yumuşak, elastik topuklu spor ayakkabılar, tabanlıklar, diz osteoartrit olan hastalar için uygundur. Üç haftalık bir tedavide, hastalarda diz ağrısında azalma görülmüştür [148].

Vitamin C 152 mg/gün alanda osteoartrit gelişme riski 3 kat azalmaktadır. Vitamin E ve beta karoten de progresyonu azaltmaktadır. Bununla birlikte bu üç vitaminin alınması osteoartrit gelişme riskini etkilemektedir. Düşük vitamin D seviyesi olanlarda osteoartrit ilerleme riski 3 kat artmakta, ancak antioksidanlarda olduğu gibi vitamin D serum seviyesi osteoartrit gelişme riskini

etkilememektedir[149]. Glikozamin sülfat ve kondroitin sülfat National Institute of Health (NIH) tarafından desteklenen birçok çalışmada değerlendirilmektedir. Özellikle diz osteoartritindeki çalışmalar osteoartritte etkili ve güvenilir olduğunu desteklemektedir[150].

Nonfarmakolojik tedaviye cevap vermeyen osteoartritli hastalarda öncelikli endikasyon analjeziklerdir. Nonopioid basit analjezik asetaminofen (parasetamol) 4g/gün ağrıyı geçirir. 2004 yılında 10 randomize çalışmanın metaanalizinde asetaminofen plasebo'dan üstün ama NSAİİ'dan daha az etkili bulunmuştur [136]. Terapötik dozlarda asetaminofenin yan etkileri genellikle hafiftir. Narkotik analjezikler; kodein, oksikodon veya propoksifen'in uzun süreli kullanımından kaçınmak gerekir. Tramadol (37.5 mg) tek veya asetaminofenle(325 mg) birlikte NSAİİ veya COX-2 inhibitör tedavisine eklenirse faydalıdır. Tramadol (37.5 mg) ve asetaminofen (325 mg) kombinasyonu, 30 mg kodein ve 325 mg asetaminofen'e eşdeğerdir. Kodeinle dalgınlık ve kabızlık, tramadol ile baş ağrısı yan etkisi vardır. American College of Rheumatology (ACR), osteoartritte diğer tedavilerin kullanılmadığı durumlarda opioidlerin kullanımına izin verir [151].

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Nonfarmakolojik tedaviye veya asetaminofene cevap vermeyen hastalar ile orta ve şiddetli ağrısı olan hastalar da kullanılır.

Oral NSAİİ'ler: Asetaminofen, plasebodan üstün ama NSAİİ'dan daha az etkilidir Siklooksijenaz enzimini (COX, prostoglandin sentaz) inhibe ederek, prostoglandin sentezini inhibe ederler. Gastrointestinal semptomlar, nonselektif

NSAİİ'lerin kullanımında, asetaminofenden daha sık fakat selektif COX-2 inhibitörleri ile yaklaşık aynıdır. ACR, osteoartritte özellikle şiddetli ağrı tedavisinde, NSAİİ nonfarmakolojik tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılmasını destekler [151]. Semptomatik osteoartritte kullanılan birçok NSAİİ vardır. Etki ve toksisite kişiler arasında çok değişkenlik gösterir.

İndometazin kalça osteoartritte uzun süreli kullanılırsa eklemde destrüksiyona yol açar [151]. COX-2 inhibitörleri, celecoxib ve valdecoxib klasik nonselektif NSAİİ'ler kadar etkilidir ve alt gastroduodenal toksisitesi daha azdır. Anti-trombotik etki için düşük doz aspirin kullanımı COX-2 inhibitörlerinin gastroduodenal koruyucu etkisini kaldırır. Bu tür hastalara antiülser profilaksisi verilmesi yararlıdır.

Topikal NSAİİ'ler: Diz osteoartritte özellikle oral NSAİİ'lerin yan etkilerini en aza indirmek amacıyla kullanımı oldukça cazip gelmektedir. Temel mantık lokal etkiyi maksimize etmek ve sistemik toksisiteyi minimize etmektir. Plasebo ile karşılaştırıldıklarında topikal NSAİİ'ler ağrıyı % 65 oranında azaltırken plasebonun % 30 oranında azalttığı görülmüştür [152]. Ancak etkileri 4 haftadan sonra giderek azalmaktadır. Buna ek olarak Topikal NSAİİ'lerin etkileri kullanılan ilacın tipine göre (örneğin; ibuprofen, diklofenak, etodolak) değişkenlik gösterir [153].

COX-2 İnhibitörleri: COX-2 enzimini COX-1'den en az 200-300 kat fazla inhibe eder. Bunların içinde selekoksib, rofekoksib bulunmaktadır. Rofekoksib ve selekoksib ciddi kardiovasküler yan etkiler dolayısı ile kullanımdan çıkarılmıştır. Selektif COX-2 inhibitörleri, peptik ülser, gastrointestinal kanama veya NSAİİ

tolerans bozukluğunda tavsiye edilmektedir. Böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, siroz ve volüm kayıplarında selektif COX-2 inhibitörleri ile reversibl böbrek yetmezliği gelişme riski vardır. COX-2 inhibitörleri ile birlikte düşük doz aspirin (150 mg) kullanılıyorsa gastrointestinal semptomlar (ülser ve komplikasyonları), nonselektif NSAİİ'lerin kullanımındaki gibidir ve anti ülser profilaksisi gerekebilir.

Aktif peptik ülseri olanlarda NSAİİ'ler kontrendikedir. Warfarin alanlarda nonselektif COX inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ'e bağlı trombosit disfonksiyonu kanama riskini arttırabilir. Bu durumda selektif COX-2 inhibitörleri kullanılabilir. Böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği olanlar ve diüretik tedavi alanlarda NSAİİ kullanımı sırasında reversibl böbrek yetmezliği gelişebilir. NSAİİ'ler hipertansiyonda yaklaşık 5mmHg'lık artışa yol açabilirler. Azalmış kardiyak rezervi olan hastalarda belirgin kalp yetmezliği gelişebilir. NSAİİ'ler yan etkilerinde artış ve etkisinde bir değişiklik olmadığı için birarada kullanılmamalıdır.

Osteoartrit tipi, yan etkiler düşünülerek uygun NSAİİ seçilir. Nonenflamatuvar osteoartritte kısa etkili ilaçlar ve periyodik kullanım, enflamatuvar osteoartritte ise tedavi devamlı olmalıdır. Başlangıçtaki doz, semptomları kontrol etmezse aşamalı olarak arttırılabilir. Maksimal dozda bir NSAİİ 2-4 hafta etkisizse başka bir NSAİİ denenir. Gastrointestinal hastalık varsa COX-2 inh veya nonselektif NSAİİ ve birlikte antiülser profilaksisi verilir.

İntraartiküler hyalüronik asit türevleri, intraartiküler tuzlu su solüsyonundan üstündür ama etkisi azdır. Beş hafta süre ile haftada bir hyalüronik

asit, oral naproksen, veya plasebo alanlar karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır [154].

Antirezorbtif ajanlar, kalsitonin ve östrojen, osteoartrit tedavisi açısından deneme aşamasındadır. Bunlar kemik yapım ve yıkımı üzerine etkili ajanlardır. Alendronat ve östrojen kullanan yaşlı kadın hastalarda diz osteoartritine daha az rastlanmıştır [136]. Stronsiyum ranelat, östrojen replasman tedavisi ve levomeloksifen tedavileriyle Tip II kollajen karboksi-terminal telepeptitlerinde (CTX-2)'de düşüş saptanmıştır. Oral salmon kalsitoninin 1mg/gün 84 gün boyunca kullanıldığı 41 hastayla yapılan plasebo kontrollü çalışmada CTX-2, tip 2 kollajen neoepitop (C2C) ve MMP 13 belirgin olarak düşmüştür. Lequesne fonksiyonel indeksinde düşüş anlamlı bulunmuştur [155].

Glukokortikoidler kortikosteroid sınıfından olup glukokortikoid reseptörüne bağlanır. Glukokortikoidler aslında immün sistemin retrokontrol mekanizmasında yer alır. İmmün fonksiyonu azaltarak enflamasyon gelişmesini engeller. Bu nedenle hipersensitivite, astım, otoimmün hastalıklar gibi immün sistemin aşırı aktivitesinin neden olduğu hastalıklarda kullanılır. Ayrıca lenfosit proliferasyonunu inhibe edici etkisinden dolayı lenfoma ve lösemi gibi hematolojik kanserlerin tedavisinde ve antineoplastik ilaçların yan etkisini azaltmada kullanılmaktadır.

Glukokortikoid etkileri immünolojik ve metabolik olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir. Ayrıca fetal gelişim ve doku sıvısı homeostazı için önemlidir. Glukokortikoidler immünolojik etkisini antienflamatuvar protein sentezlenmesini uyarıp proenflamatuvar protein sentezini baskılayarak gösterir.

Metabolik etkinin genel amacı kan glukozunun artırmasını ve uygun seviyede tutulmasını sağlamaktır. Başlıca metabolik etkileri glukoneogenezi uyarmak, aminoasitlerin mobilizasyonunu hızlandırarak glukoneogenez için substrat işlevi görmeleri, kas ve yağ dokusuna glukoz alınınının inhibe edilmesi, yağ yıkımını uyarılması sonucu açığa çıkan yağ asidi ve gliserolun substrat işlevi görmeleri, sodyum geri emiliminin ve potasyum atılımının artırılması, hemoglobin konsantrasyonunun artırılması, idrarda ürik asit artırılması, lökositöz ve alkalozdur.

İntraartiküler kortikosteroidlerin hayvan deneylerinde kıkırdak katabolizmasını ve osteofit yapımını yavaşlattığı gösterilmiştir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış 5 adet steroid tipi vardır. Bunlar metilprednizolon asetat, triamsinolon asetat, betametazon asetat-sodyum fosfat, triamsinolon hekzaseton ve deksametazondur. Osteoartritte kısa süreli ağrıda iyilik ve kuadriseps gücünde artma yapar. 4 ayda bir yapılan triamsinolon (40 mg) enjeksiyonları ile ağrıda azalma, eklem aralığı daralması ve fonksiyon bozukluğunda düzelme saptanmıştır. İntraartiküler enjeksiyonda aseptik teknik kullanılmalı ve sıvıda hücre sayımı, gram boyaması ve enfeksiyon şüphesi varsa kültüre gönderilmelidir. Enfeksiyon ekarte edilene kadar ekleme enjeksiyon yapılmaz. Yılda en fazla üç kortikosteroid enjeksiyonu yapılmalıdır [156]. Yük taşıyan eklemlere sık enjeksiyon yapmak kıkırdak hasarını arttırmaktadır [157].

Kortikosteroid ilaçların başlıca yan etkileri immün yetmezlik ve buna bağlı gelişen oportunistik enfeksiyonlar, hiperglisemi ve insülin direnci [158], ciltte incelme, anovülasyon, dismenore, büyüme ve gelişme bozuklukları, göz içi basınç artışına bağlı glokom, katarakt, kas ve tendonlarda proteoliz,

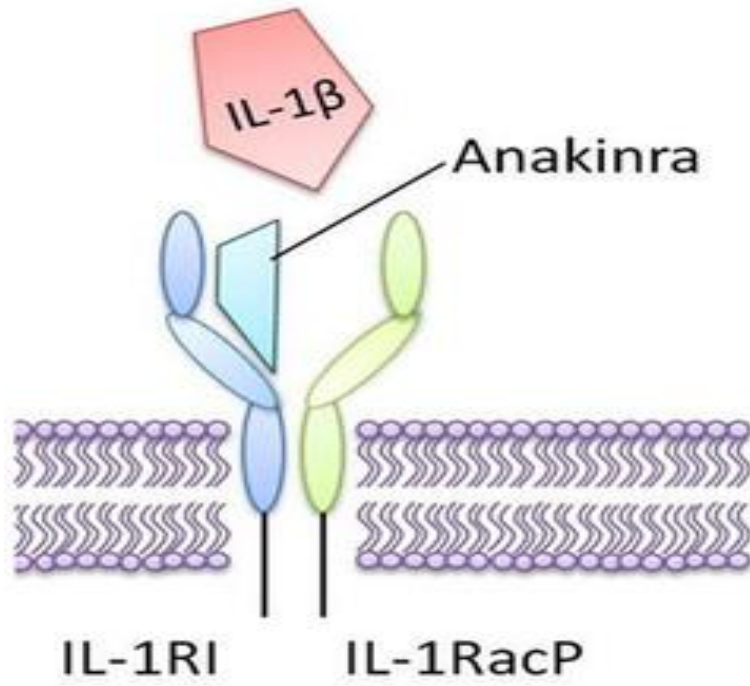
kardiyovasküler hastalıklar, adrenal yetmezlik, hafıza ve dikkat kaybı, öfori, depresyon [159], hipertansiyon [159], adrenal süpresyon, ekimoz, hipertrikoz, santral obezite, osteoporoz ve avasküler nekrozdur [159].

IL-1 antagonistlerinin temel mekanizması IL-1'in aktivitesini baskılamaktır. Başlıca örnekleri anakinra, kanakinumab ve rilanosepttir. Anakinra IL-1 reseptörüne doğrudan bağlanarak inhibitör etkisini gösterir. Kanalikumab IL-1 β 'yı hedefleyen monoklonal antikor olarak fonksiyon gösterir. Ritanersept IL-1 reseptörünün sinyalizasyonunu sağlayan komponentlere bağlanarak inhibisyon etkisini göstermektedir.

Anakinra ilk olarak 1992 yılında faz-1 çalışmasında kullanılmış olup 1993 yılında ilk kez romatoid artrit tedavisinde kullanılmıştır. 2002 yılında ise gündelik kullanım alanına girmiştir. Etkisi IL-1 reseptörüne bağlanarak gösterir ve IL-1'in reseptöre bağlanmasına engel olarak enflamasyon tablosunun başlamasını önler (Şekil 7). Günümüzde kullanıldığı en önemli hastalıklardan biri ailesel Akdeniz ateşi (FMF)' dir. Anakinra FMF için ilk kez 2009 yılında kullanılmış olup olumlu sonuç alınmıştır [160]. Kolşisin tedavisine rağmen böbrek komplikasyonu gelişen

hastalar ve tedaviye dirençli hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir. IL-1 reseptörü hemen hemen tüm dokularda bulunduğu için anakinranın kullanımı oldukça çeşitlidir. Romatolojik ve otoimmün hastalıklar dışında da birçok alanda kullanılmaktadır. Koroner arter hastalığı ve ST elevasyonlu myokard infarktüs geçiren (STEMI) hastalarda anjiyoplasti sonrası standart terapiye eklenip 14 gün boyunca kullanılmış ve kontrol ekokardiyografide sol ventrikül remodelizasyonunda belirgin azalma gözlenmiştir. Ek olarak tip-1 ve tip-2 diyabet, işitme kaybı ve menenjit sekelli

hastalarda, tekrarlı perikarditte, amiloidozda, multipl skleroz ve nöromyelitis optikada, hemodiyalize bağı enflamasyonda ve Amyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde kullanılmaktadır.



Şekil 7: Anakinranın IL-1 Üzerindeki Etki Mekanizması[161]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada bakımının rat ve fareye göre boyutunun daha büyük olması ve cerrahi modifikasyonun kolay olması, sinovyal sıvının kısıtlı olmaması ve genetik farklılıklar olmaması nedeniyle Yeni Zelanda tavşanlarının kullanımına karar verilmiştir. Her ne kadar köpek, koyun ve domuz vb. hayvanların boyut açısından üstünlüğü olsa da pahalı olması, bakımlarının zor ve hepsinden önemlisi etik olarak uygun olmaması yüzünden Yeni Zelanda tavşanı deneyimiz için en uygun hayvan profilini oluşturmaktadır. Osteoartrit oluşturma modeli olarak kimyasal yolla oluşturulan osteoartritin inflamsyonyonu aşırı şiddetli indükte etmesi nedeniyle güvenilirliğinin sorgulanması, cerrahi yolla indüksiyonun kontrolü daha kolay ve en sık kullanılan yöntem olması nedeniyle ÖÇB kesilmesi, menisektomi ve kıkırdak soyma işlemi kombine olarak uygulanmıştır.

3.1. Deney Modeli

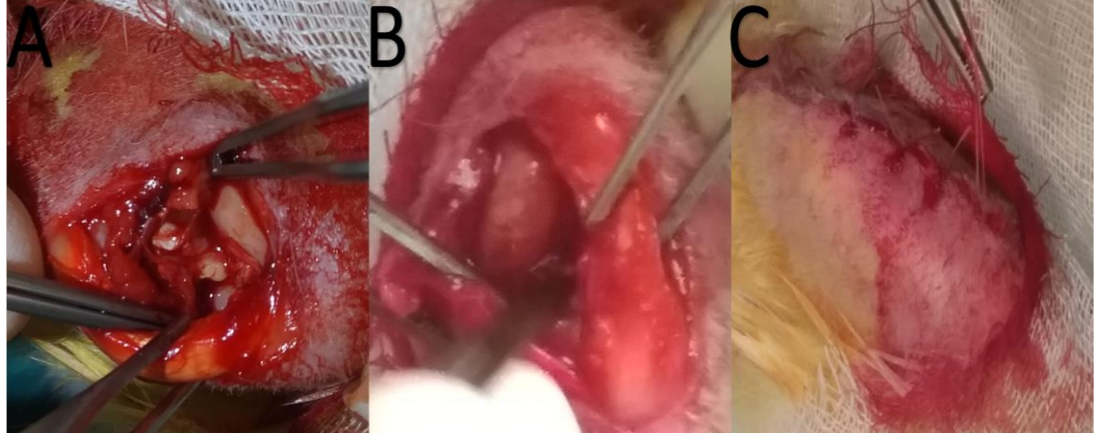
Bu çalışmada iskelet gelişimini tamamlamış Yeni Zelanda soyu tavşanları kullanıldı. Denekler arası genetik farklılıkları azaltmak için tavşanların tamamı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Cerrahi Deney Hayvanları Ünitesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarından temin edildi. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Cerrahi Deney Hayvanları Ünitesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 6000 ± 100 gram olan 15 adet Yeni Zelanda soyu tavşan kullanıldı. Tavşanlarda özel bir cinsiyet seçilmemiş olup ortalama 3 yaşında olanlar tercih edildi. Deney grubunda tüm hayvanlar standart laboratuvar yemi ve musluk suyu ile beslendi. Ketamine-HCL

(Alfamine %10,Atafen, İzmir, Türkiye) 3,5mg/kg i.m. ve Xylazin (Xylazin Bio %2, Bioveta Inc, Ivanovice na Hané, Çekya) 5mg/kg i.m. kullanılarak anestezisi yapıldı[162, 163].

Bu çalışma için “Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu”nun 27.12.2017 tarih ve 66332047-604.01.02 sayılı kararı ile etik kurul çalışma onayı alındı.

3.2. Çalışma Grupları ve cerrahi teknik

Onbeş adet tavşan kullanılan deney, hayvanı sayısını azaltmak amacıyla sağ ve sol diz esas alınarak elde edilen 30 adet diz her bir grup 10 adet olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu gruplar anakinra, betametazon ve kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmada cinsiyetin sonuç üzerinde etkisi olmayacağı için cinsiyet tercihi yapılmayıp 8 erkek, 7 dişi tavşan kullanıldı. Tüm deney gruplarına uygun anestezi altında cerrahi alanlar tıraş edildikten sonra uygun cerrahi alan temizliği ve örtünmeyi takiben diz eklemine 2 cm’lik longitudinal orta hat kesisi yapıldı. Cilt ve cilt altı geçildikten sonra fasya medial parapatellar artrotomi ile ayrılarak diz eklemine ulaşıldı. Ardından osteoartrit geliştirmek amacıyla ön çapraz bağ ve her iki menisküs kesildi ve medial femoral kondile kıkırdak soyma işlemi uygulandı (Şekil 8). Yapılan işlem yeterli görülerek fasya ve ciltaltı 4/0 polyglactin 910 (Vicryl) suture ve cilt 5/0 poliglecaprone 25 (Monocryl) suture ile kapatıldı. Cerrahi kapatmadan sonra pansumanlar %10’luk povidon iyot kullanılarak yapıldı ve herhangi bir hareket kısıtlayıcı tespit yapılmadan ekstremiteler dolaşım takibine alındı. Ekstremitelerde herhangi bir dolaşım sorunu oluşmadı.



Şekil 8: A) Ön Çapraz Bağ ve Menisküslerin Kesilmesi, B) Medial Femoral Kondilde Kırıkta Kırık Soyma İşlemi, C) Yaranın Dikilmesi

İşlem sonrası deney grupları tel kafesler içerisinde herhangi bir kısıtlama olmadan takip edildi. Aynı standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi ve aynı özellikteki ortamda serbest olarak hareketlerine izin verildi. Postoperatif 1. haftada deney gruplarından ikisinin ilaç enjeksiyonu yapılmadan önceki dönemde gazlı gangren nedeniyle ölmesi üzerine iki yeni tavşan temin edilerek aynı işlem tekrarlandı Postoperatif 2. haftada dizlere daha önceden planlandığı üzere 1 ml 30 G 8 mm 10'luk insülin enjektörleri ile intraartiküler enjeksiyon yapıldı. Uygulanan ilaçlara göre gruplar numaralandı.

Grup 1 (n=10): Kontrol grubu. İlaç verilmedi

Grup 2 (n=10): Betametazon grubu (Dipromed[®], Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) (0,5 mg/kg)

Grup 3 (n=10): Anakinra (Kineret[™], SOBI, Stockholm, İsveç) (0,6 mg/kg)

Anakinra (Kineret) Proceutica (İstanbul, Türkiye) tarafından temin edilirken betametazon (Dipromed) araştırmacı tarafından sağlanmıştır.

İntraartiküler enjeksiyon sonrası beslenme ve kafes durumlarında bir değişiklik yapılmadı ve deney grupları enjeksiyon öncesi koşullarında yaşamaya devam ettiler. Böylece toplamda 12 hafta takip edildi. 12. haftanın sonunda deney grupları tekrar cerrahi işlem altına alınmıştır. Cerrahi öncesi 600 mg i.v. ketamin ve 5 mg/kg ksilazin verilerek tavşanlar feda edildi[164].

Uygun cerrahi alan temizliği ve örtünmeyi takiben diz eklemi eski insizyon yerinden girilip cilt – ciltaltı geçilerek diz eklemindeki femoral, patellar ve tibial segmentler yumuşak doku komponentleriyle birlikte çıkarıldı.

3.3. Histokimyasal Takip ve Yöntem

Tüm deneklerden elde edilen kırık dokü örnekleri ışık mikroskopik inceleme için ilk olarak en az 72 saat süresince % 10' luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokü örnekleri kasetlere konularak akan su altında 24 saat yıkandı. Suyun uzaklaştırılması için dokular artan alkol serilerinden (%50, %70, %80, %90, %100) geçirildi. Sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirilip ardından erimiş parafine gömüldüler. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 4 µm kalınlığındaki kesitlere tüm örnekler için Hematoksilen&Eozin (H&E) boyaması ve IL-8 immunohistokimyasal işaretlemeleri yapıldı [165]. Leica DM4000 (Wetzlar, Germany) bilgisayar destekli mikroskopik görüntüleme sisteminde, LAST programında resimleri çekilerek değerlendirildi.

Hematoksilen-Eozin (HE) boyama yöntemi

Deney gruplarına ait doku bloklarından 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Lamlara alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için, 37°C'lik etüvde bir gece kaldıktan sonra deparafinizasyonun devamında etüv ısısı 57°C'ye çıkarılarak 1 saat daha bekletildi. Deparafinizasyon işlemini tamamlamak için kesitler 3 kez 20'şer dakika ksilolde bırakıldı. Rehidratasyon için sırasıyla %100, %90, %80, %70 ve %50 etil alkol serilerinde 10'ar dakika tutuldu. Kesitler havada kurutularak 10 dakika akan musluk suyu ile yıkanarak alkol uzaklaştırıldı. 10 dakika Harris hematoksisen boya solüsyonunda tutulup; daha sonra akan musluk suyu altında 10 dakika yıkandı. Kesitler glasiyel asetik asit ile alkol karışımı olan solüsyona 2-3 kez batırılıp çıkarılarak akan musluk suyu altında 10 dakika yıkandı. 10 dakika Eosin boya solüsyonunda tutulduktan sonra 10 dakika akan musluk suyu ile yıkanıp dehidratasyon işlemi için sırasıyla % 50, %70, %80, %90 ve %100'lük artan etil alkol serilerinden hızlıca geçirildi. Ardından 45 dakika ksilolde bekletilip lamalar entellan ile kapatıldı. Hazırlanan kesitlerden Leica DM 4000B (Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskobunda elde edilen görüntüler, LAST programında değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal boyamalar için 4 µm kalınlığında polilizinli lamlara alınan kesitler 37°C deki etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak için etüv ısısı 57°C ye çıkarılarak bu ısıda 1 saat, sonrasında 61 °C de 20 dakika bekletildi.

Camlar deparafinizasyonu tamamlamak için 2 kez 20'şer dakika ksilole etkin bırakıldı. Daha sonra 10'ar dakika sırasıyla %100, %96,%90, %80 ve %70'lik alkol serilerinden geçirildi. Dehidrate edilen dokuları alkolden arındırmak için kesitler 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirildi. Daha sonra doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla, dokulara 1µ sitrat tamponu ile mikrodalga fırında retrieval işlemi uygulandı. Mikrodalgadan çıkan sitrat tamponundaki dokular 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Daha sonra dokular sitrattan arındırılmak için 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirildi. Dokuların etrafı PAP-pen ile çevrilerek nemli ortam olan immünohistokimya barına dizildi. Dokular 3 kez 3'er dakika PBS (Phosphate Buffer Saline) (Ph:7.4) ile yıkandı. Daha sonra, 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit ile etkin bırakılan dokulardan endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrasında PBS ile camlar yıkandı.

Yıkanan camlara 5 dakika UltraV block (Cat: TA-125-UB, Lab Vision, Thermo Scientific) uygulanarak, özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemten sonra dokular yıkanmadan primer antikor aşamasına geçildi.

Bloklama aşamasının ardından kesitler yıkanmadan, 1:100 – 1:500 oranında hazırlanan anti IL-1 antibody primer antikorlarına etkin bırakılarak 1 gece +4 derecede bekletildi. Ertesi gün işlemlere devam edildi. Primer antikordan sonra camlar 3 kez 3'er dakika PBS ile yıkandı. Daha sonra 10 dakika biotinli sekonder antikor (Cat:TP-125-BN, Lab Vision, Thermo Scientific) uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra dokular enzimin biotine bağlanması amacıyla 10 dakika streptavidin peroksidaz enzim

(Cat: TS-125- HR, Lab Vision, Thermo Scientific) kompleksine etkin bırakıldı.

İşlem sonunda dokular yine 3 kez 3'er dakika PBS ile yıkandı.

Son olarak ortama diaminobenzedin içeren (DAB) substratı (Cat: DABS-125, Spring Bioscience) içeren kromojen DAB (Cat: DABC-004, Spring Bioscience) eklenerek yaklaşık 5-10 dakika bekletildi ve mikroskop altında immün tepkimenin ortaya çıkması sağlandı. Zemin boyası olarak Mayer's hematoksileni kullanıldı. DAB ile boyanan camlar azalan alkol serilerinden geçirildi. Sonrasında 20 dakika ksilolde bekletilerek lamel entallan ile kapatıldı. Bilgisayar destekli görüntüleme sistemi kullanılarak fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

Fotoğrafları çekilen kesitler OARSI (Osteoarthritis Society Research International) histopatolojik derecelendirme sistemine göre değerlendirildi(Tablo 3)[166]. IL-8 immünohistokimyasal işaretlemesinde ise toplam hücre sayısı ile IL-8 ile pozitif boyanmış hücrelerin oranı karşılaştırıldı.

Derece	Kriter
Derece 0: Yüzey intakt, kırıkta morfolojisi intakt	Matris: Normal doku mimarisi Hücreler: İntakt, uygun dizilim
Derece 1: Yüzey intakt	Matris: Yüzeyel bölge intakt, ödem ve/veya yüzeyel abrazyon, lokalize yüzeyel matriks yoğunlaşması Hücreler: Ölüm, kümeleşme, hipertrofi
Derece 2*: Yüzey devamlılığı bozulmuş	Matris: Derece 1'e ek olarak yüzeyel bölgede matriks düzensizliği, ara bölgede lokalize perikondral boyanma, kondrosit sütunlarının düzensizliği Hücreler: Ölüm, kümeleşme, hipertrofi
Derece 3: Dikey yarıklanmalar	Matris: Derece 2'ye ek olarak matrikste ara bölgeye uzanan dallanan dikey yarıklanmalar, yeni kollajen formasyonu Hücreler: Ölüm, kümeleşme, hipertrofi, kırıkta yarıkların hemen sınırında bulunur
Derece 4: Erozyon	Kırıkta matriks kaybı: yüzeyel tabakanın delaminasyonu, ara tabakada kistleşme, yüzeyele ve ara bölgede matriks kaybı
Derece 5: Denüdasyon (Çıplak kalmak)	Sklerotik kemik ya da çıplak alan ve fibrokırıktan oluşan onarım dokusu, kemik yüzeyine sınırlı mikrokırık ve onarım bulgusu
Derece 6: Deformasyon	Osteofitle sınırlı olmayan kemik remodelizasyonuna eşlik eden üstteki bölgeye taşan fibrokırıkta ve kemik onarım bulgusu

Tablo 3: OARSI histopatolojik derecelendirme sistemi

(*:Derece 2'de kırıkta derinlerine doğru ilerleme başlamaktadır.)

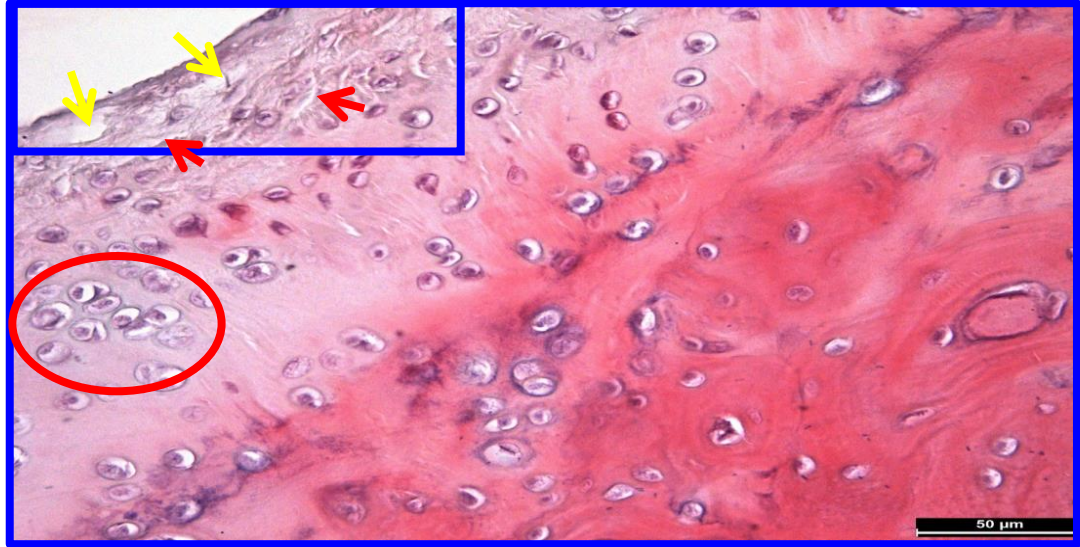
3.4. İstatiksel Metod

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS (Versiyon 21.0, IBM, New York, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise normal dağılım verileri için ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük- en büyük) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri)

ve analitik yöntemler (Kolmogorov- Sminov/ Shapiro- Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım göstermediği belirlenen parametreler için, gruplar arasında Kruskal Wallis Varyans analizi testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için ikişerli karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi %95 güven aralığı ile $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

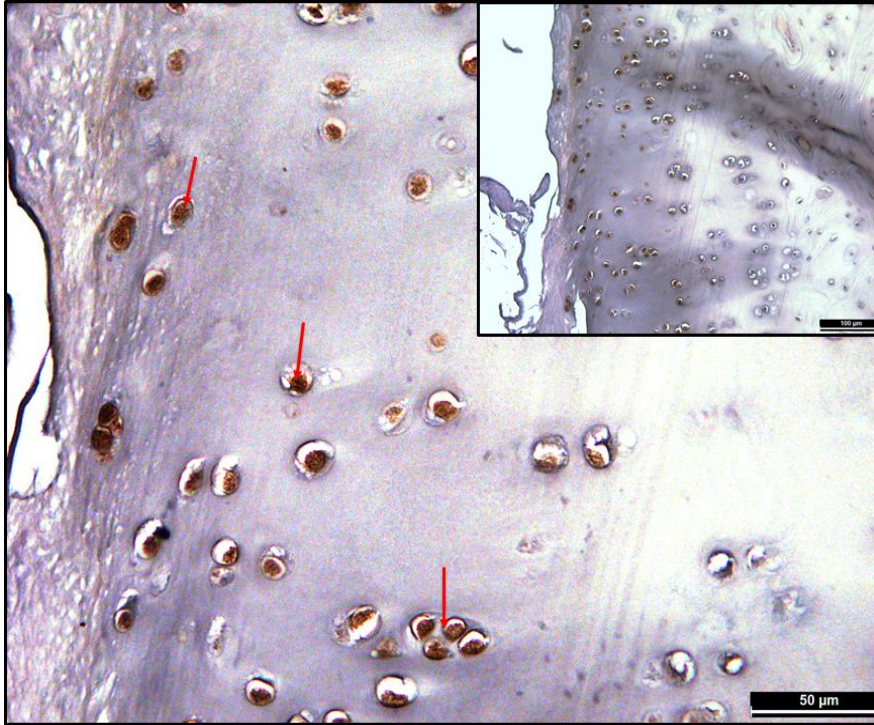
OARSI Osteoartrit Kıkırdak Histopatolojisi Değerlendirme Sistemine göre, bu araştırmada uygulanan deneysel modelde kontrol grubunda osteoartrit için eşik değer olan Derece 1 aşılmış Derece 2 de tanımlandığı gibi kıkırdak yüzey bütünlüğü bozulmuştu. Bu grupta özellikle yüzeyel kondral alanda yerleşik mezenşimal progenitor hiposellülerite gözlenirken kıkırdak dokunun orta bölgesinde artan hücre proliferasyonu sonucu oluşan hücresel kümelenme kıkırdak disorganizasyonunun belirgin bulgularıydı. Ayrıca bu grupta Derece 2 de tanımlandığı gibi yüzeyel kondral alandan subkondral bölgeye doğru yayılan belirgin fibrilasyon dikkati çekerken yaygın vertikal fissürler ve fibrovasküler oluşumlar da gözlenmekteydi. kondral alanda yerleşik mezenşimal progenitor hiposellüleritesi belirgin bir bulgu olarak karşımıza çıktı(Şekil 9).



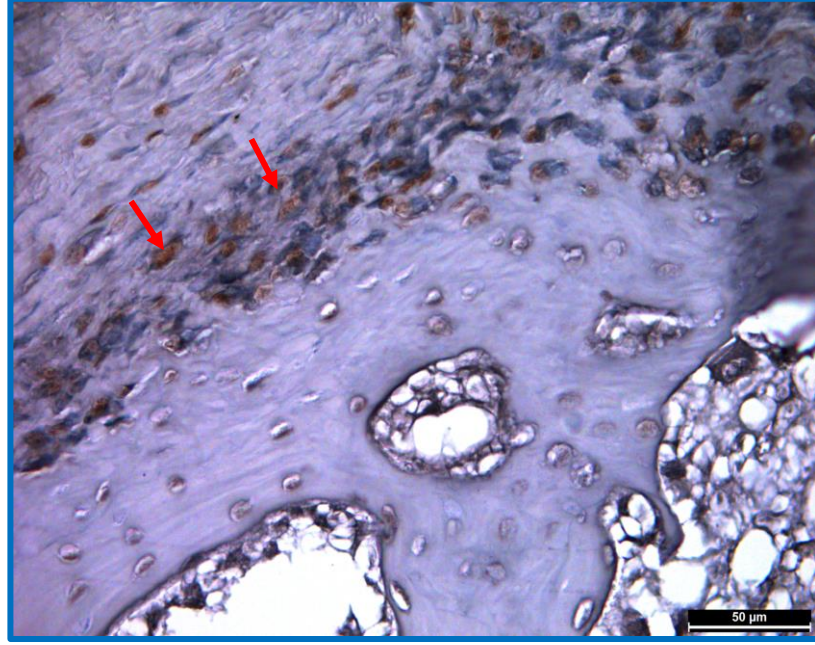
Şekil 9: H&E boyamasında kontrol grubu;

Kıkırdığın yüzeyel katmanında subkondral tabakaya doğru yayılan fibrilasyon (mavi çerçeve), kıkırdak orta bölgesinde hücresel kümelenme (kırmızı halka) yüzeyel alanda hiposellülerite, ekstrasellüler matrikste yaygın dejeneratif alanlar (sarı oklar) ve fibrovasküler oluşumlar (kırmızı oklar)..

Ayrıca yapılan immünohistokimya uygulamasında IL-8, kümelenen kondrositlerde ve bağımsız yerleşimli kondrositlerde kuvvetli pozitif reaksiyon göstermekteydi(Şekil 10). Kontrol grubunda yer alan osteoblastlarda (kırmızı oklar) kuvvetli sitoplazmik IL-8 immün tutulumu gözlemlendi(Şekil 11).

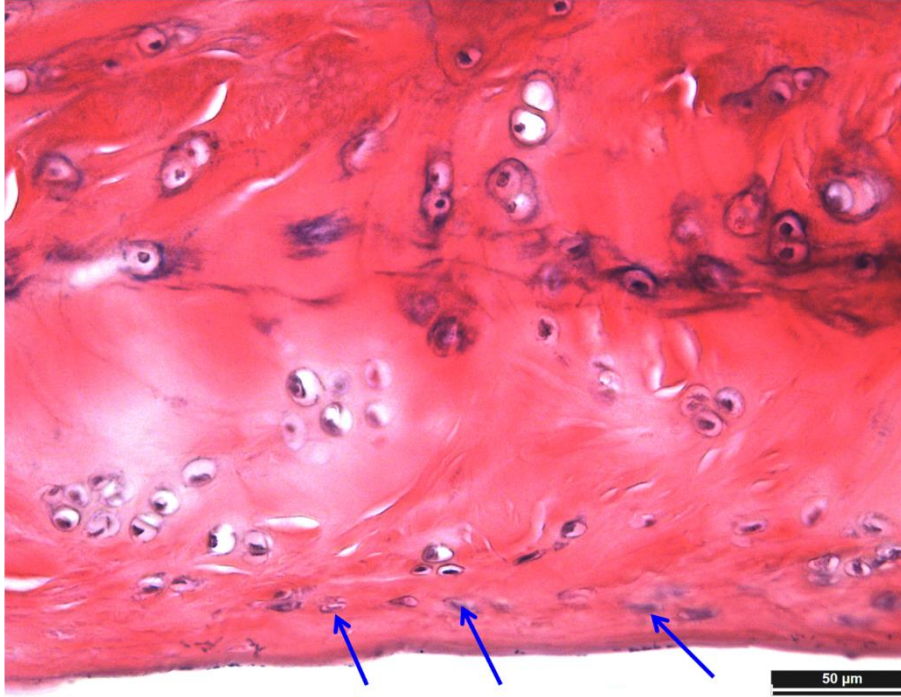


Şekil 10: Kontrol grubunda Küçük ve büyük büyütme mikrograflarda izogen gruplarda ve bağımsız yerleşimli kondrositlerde (kırmızı oklar) interlökin-8 kuvvetli pozitif reaksiyon veren hücreler.



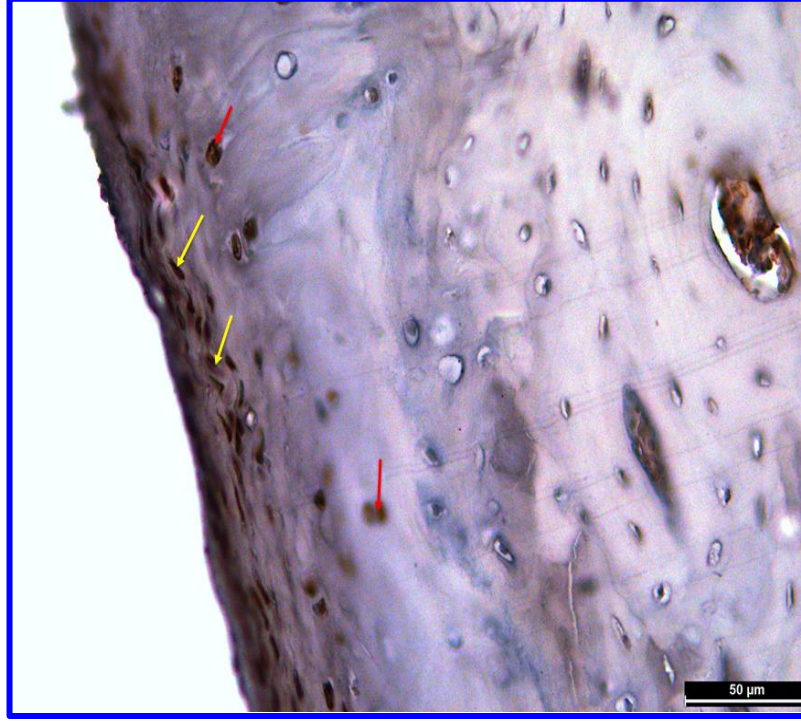
Şekil 11: Kontrol grubunda IL-8 grubunda osteoblastik aktivite

Anakinra grubunda ise eklem kıkırdağının genelinde minimal hiposellülarite dikkati çekerken doku normal histomorfolojik yapıya ait kıkırdak matriksi ve hücresel elemanları içermektedir. OARSI skorlamasına göre yapılan değerlendirmede histomorfolojik bulguların Derece 0 ve Derece 1 bulgularıyla özdeş olduğu saptandı. Bu grupta yüzeysel kıkırdak bölgesinde mezenşimal progenitör hücrelerin sayısındaki artış doku rejenerasyonu lehine değerlendirildi. (Şekil 12).

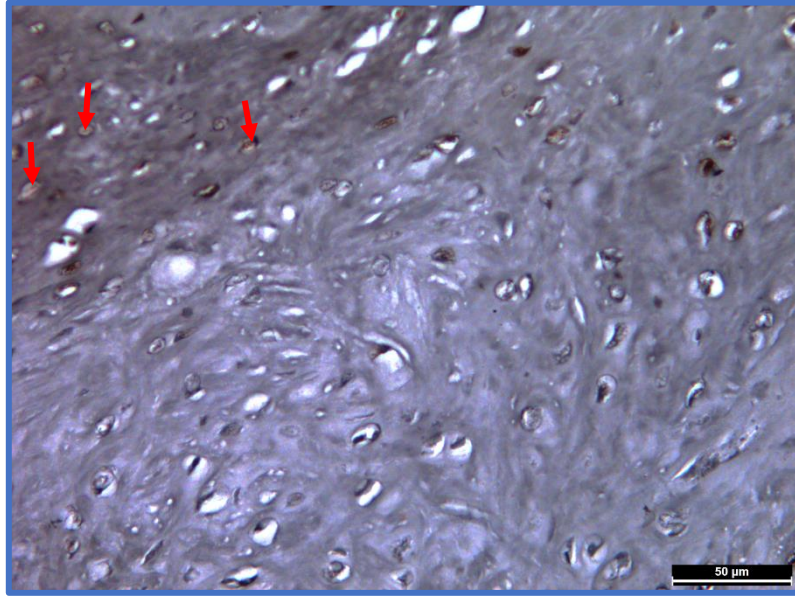


Şekil 12: H&E boyamasında Anakinra grubu; eklem kıkırdağında minimal hiposellülarite gözlenmekle birlikte yüzeyel kıkırdakta mezenşimal progenitör hücrelerin varlığı belirgindi (mavi oklar).

Anakinra grubunda yapılan immünohistokimya uygulaması sonucu bazı kondrositlerde ve kondroprogenitör hücrelerde immünpozitiflik saptanırken kıkırdak hücrelerinin çoğunluğu IL-8 negatifti(Şekil 13).Anakinra grubunda subkondral alanda yer alan osteoblastlarda (kırmızı oklar) IL-8 immün tutulum zayıf sitoplazmik pozitiflik göstermekteydi (Şekil 14).

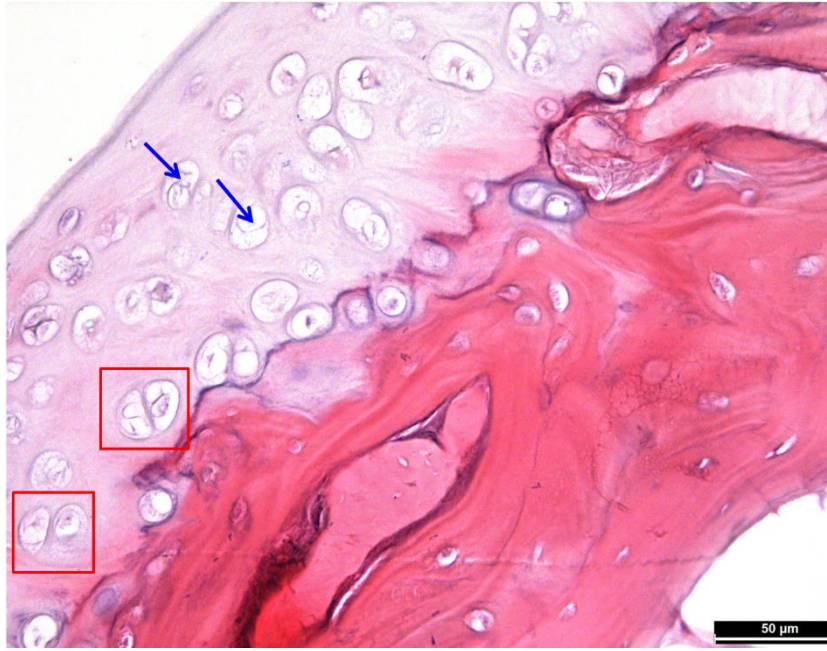


Şekil 13: IL-1 antagonisti olan grupta bazı kondrositlerde (kırmızı oklar), ve kondroprogenitör hücrelerde (sarı oklar) immünpozitiflik saptanırken kıkırdak hücrelerinin çoğunluğu IL-8 negatifti.



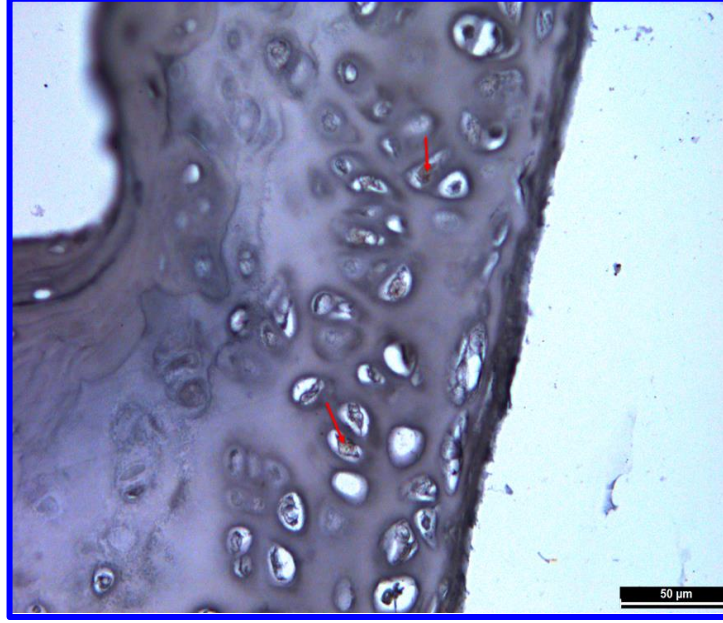
Şekil 14: Anakinra grubunda IL-8 grubunda osteoblastik aktivite

Betametazon grubunda ise yüzeyel kondral ve subkondral alanlar normal histolojik yapıdaydı, mezenşimal progenitor hücreler, kondrositler (mavi oklar) ve izogen grupların (kırmızı çerçeveler) dağılımı alışılmış kıkırdak doku görünümündeydi. OARSI skorlamasına göre yapılan değerlendirmede histomorfolojik bulguların Derece 0 ve 1 bulgularıyla özdeş olduğu saptandı bu bulgu inflamasyon ve hasarın betametezon uygulamasıyla baskılandığı yönünde değerlendirildi. (Şekil 15).

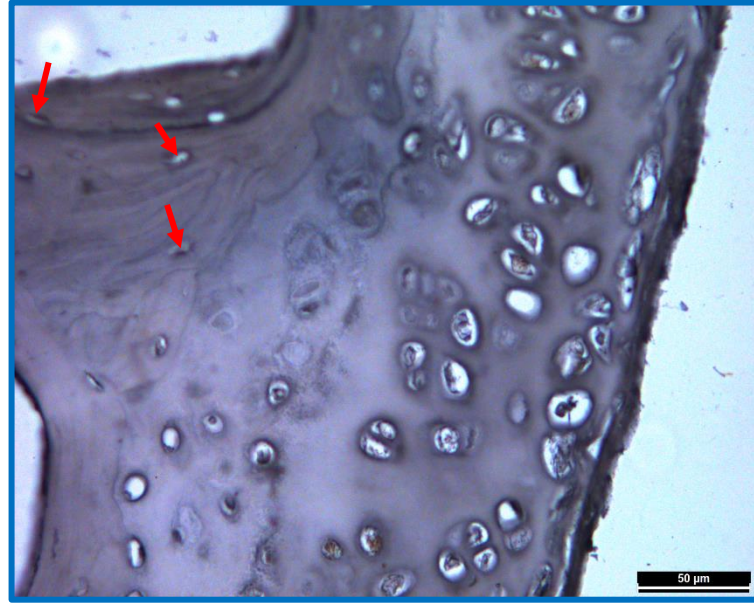


Şekil 15: H&E boyamasında betametazon grubu; Yüzeyel kondral ve subkondral alanlar normal histolojik yapıda, kondrositler (mavi oklar) ve izogen grupların (kırmızı çerçeveler) dağılımı alışılmış kıkırdak doku görünümünde

Betametazon grubunda ise kıkırdak bölgesinde normal dağılım gösteren kondrositlerde IL-8 immün tutulumu zayıf sitoplazmik olarak saptandı(Şekil 16). Subkondral alanda yer alan osteoblastlar (kırmızı oklar) negatif IL-8 reaksiyonu göstermekteydi(Şekil 17).



Şekil 16: IL-8 boyanma ile kondrosit aktivitesi

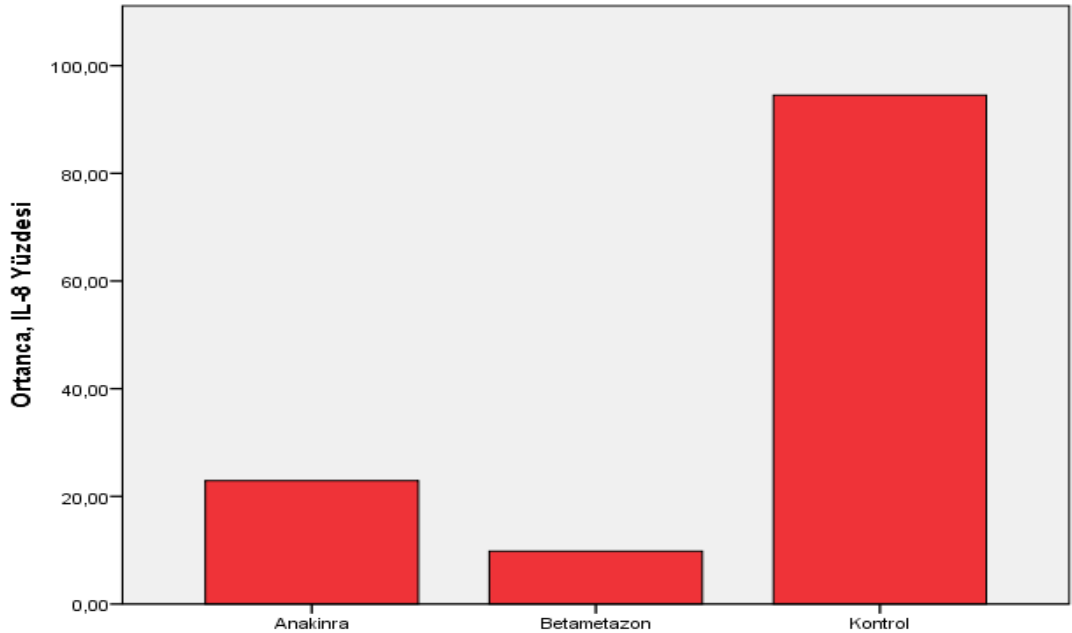


Şekil 17: Betametazon grubunda IL-8 grubunda osteoblastik aktivite

IL-8 immünohistokimyasal işaretleme yapılan boyamada anakinra ve betametazon grubunun enflamasyonu baskıladığı ve kontrol grubunda enflamasyona bağlı yoğun tutulum görülmüştür. Alınan kesitlerde yapılan hücre

sayımında anakinra grubunda ortalama 125 hücreden 28'inde IL-8 boyanma pozitif, betametazon grubunda ortalama 116 hücreden 15'inde IL-8 boyanma pozitif, kontrol grubunda ise ortalama 119 hücreden 112'sinde IL-8 boyanma pozitif görülmüştür(Şekil 10).

Anakinra kullanılan deneklerin IL8 Yüzde değeri ortancası 22,93 ($\pm 3,4$), Betametazon kullanılan deneklerin IL8 Yüzde değeri ortancası 9,58 ($\pm 3,9$) ve Kontrol grubundaki deneklerin IL8 Yüzde değeri ortancası 93,09 ($\pm 6,1$) olarak saptanmıştır. Üç grup arasında IL8 yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p < 0,01$) Gruplar arası farkı değerlendirmek için yapılan Post Hoc Bonferoni Düzeltmeli Mann Whitney U testleri için istatistiksel anlamlılık değerleri sırasıyla (Anakinra/Betametazon) $p < 0,01$, (Anakinra/Kontrol) $p < 0,01$ ve (Betametazon/Kontrol) $p < 0,01$ olarak hesaplanmıştır ve her üç karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir(Grafik 1,Tablo 3).



Grafik 1: Anakinra, betametazon ve kontrol grubunun il-8 boyanma yüzdelерinin ortanca değеrlerinin karşılaştırılması

İlaç	Ortanca (SD**)	Min-Maks	p değeri*	(İkili Karşılaştırmalar) p değeri***
Anakinra	22,93 (±3,4)	16,4 – 26,6	p<0,01	(Anakinra/Betametazon) p<0,01
Betametazon	9,58 (±3,9)	4 – 14,5		(Anakinra/Kontrol) p<0,01
Kontrol	93,09 (±6,1)	80,9 - 100		(Betametazon/Kontrol) p<0,01

Tablo 4: Deney gruplarındaki kullanılan ilaçlara göre IL8 Yüzde değerlerinin karşılaştırılması
(*:Kruskal Wallis, **:Standart Sapma, ***:Mann Whitney U Testi)

5. TARTIŞMA

Genel olarak fare ve sıçanlar en çok kullanılan deney hayvanı türü olsa da MMP-1 geni içermez. Boyut doku ayrımını kısıtlamaktadır. Sinovyal sıvı miktarı kısıtlıdır. Kıkırdakta sinovyal hücre yoğunluğu/matriks oranı fazladır. Klinik bulgular kısıtlıdır. Bilinen moleküler farklılıklar mevcuttur. Cerrahi modifikasyon daha zordur. Kobaylarda izlenme ve bakımının kolay olmasının yanı sıra hastalığın kendiliğinden gelişebilmesi gibi avantajlara rağmen bölgesel analiz için boyut elverişli değildir. Kedi, köpek, keçi, kuzu, at ve primatlar boyut açısından ve bölgesel doku analizinin mümkün olmasına rağmen etik tartışmalar, bakımların zor ve pahalı olması, genetik çeşitlilik, mikrodizi analizinin mümkün olmaması, keçi ve kuzularda oral terapinin mümkün olmaması, at ve primatlarda barınma zorlukları gibi önemli dezavantajları vardır. Ayrıca farklı türlerde aynı cerrahi prosedür geniş çapta değişken etkilere sahip olabilir. Örneğin, köpeklerdeki ÖÇB kesi modeli birkaç ay içinde kıkırdak degradasyonu ve erozyonunu takiben güçlü bir kıkırdak hipertrofik yanıtını ortaya çıkarır [167]. Buna karşılık, koyun ve keçilerde aynı ÖÇB kesisi çalışmasının aynı zaman diliminde köpeklerdeki kadar önemli değişikliklere neden olmadığı gösterilmiştir [168, 169]. Büyük olasılıkla anatomik, dolayısıyla da biyomekanik ilişki bunda rol oynar. Köpeğin tibia platosu öne eğimli olmasına karşın koyun ve keçilerde tibia plato daha horizontal seyirlidir. Ayrıca hayvanlarda insanlardaki gibi farklı eklemlerin farklı artroz oranları vardır [168, 170]. Bu çalışmada maliyet ve anatomi yönünden en uygun hayvan türü olarak tavşanı seçtik. Tavşan kullanımının dezavantajı anesteziye aşırı duyarlılığı işlem sonrası bakımın daha zor olmasıdır. Bizim deneklerimizden 3'ü yukarıda bahsettiğimiz nedenlerden ötürü kaybedilmiştir. Ancak ölümler ilaç

öncesi dönemde gerçekleştiği için ilaca bağlı yan etki görülmemiştir. Kaybedilen deneklerin yeri yenileriyle telafi edilebildiği ve başka komplikasyon gelişmediği için deneyin sonucunu değiştirecek bir etkisi olmamıştır.

Takahashi ve arkadaşları artmış IL-8 metilasyonun osteoartritli kondrositlerdeki IL-8 gen ekspresyonuna etkisi araştırılmış ve artmış olduğu sonucuna varmışlardır[171]. Kaneko ve arkadaşları osteoartritli hastaların sinovyal sıvılarındaki IL-6 ve IL-8 seviyelerini CL-ELISA yöntemiyle incelemişler ve her iki seviyesinde de anlamlı bir artış görülmüştür[172]. He ve arkadaşları IL-8 gen polimorfizminin yüksek osteoartrit riski ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir[165]. Biz de immünohistokimyasal çalışmada IL-8 işaretlemesi uyguladık.

İnsanlarda osteoartrit ilerlemesini gözlemek için minimum 1-3 yıl gerekmektedir; standardize etmek zordur ve patolojik değişikliğe nispeten duyarsızdır. Hayvanlarda osteoartrit gelişmesi için gereken süre türe göre değişiklik göstermektedir. Köpekler üzerinde yapılan kıkırdak araştırmaları gerçekleştiren bir grup 15. hafta değerlendirilmesinin önemli olduğunu savunmaktadır[173]. Keçilerde kombine ACL ve menisküs hasarlandırması sonrası 6. haftada osteoartrit lehine bulgular geliştiği görülmüştür. Keçiler ve atlarda yapılan çalışmalarda 8-12 ay sürelerde takipler tercih edilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılmış deneylerde en az 8 hafta, en fazla 52 hafta sonunda ötenazi uygulanarak değerlendirme yapılmıştır[174-179]. Ancak tavşan bakımının zor olması ve sağ kalım sıkıntısı nedeniyle çalışmaların çoğunda 12 hafta takip sonucu değerlendirilmeye geçilmiştir[180-183]. Biz de literatürdeki

uygulamaların çoğunu temel alarak 12. haftanın sonunda ötenaziyi gerçekleştirdik.

Kıkırdak iyileşmesini konu alan birçok çalışmada, defekt yaratıldıktan hemen sonra denenecek tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Ancak yeni çalışmalarda bazı yazarlar klinikteki durumun farklı olduğunu; müdahale edilen kıkırdak yaralanmalarının kronik yaralanmalar olduğunu ve akut yaralanma oluşturduktan hemen sonra tedavi uygulanmasının uygun bir model olmadığını savunmaktadırlar[184, 185]. Biz de bu nedenle deneysel tedavi girişimini epitelizasyonun tamamlandığı 2. haftada gerçekleştirdik.

Sentetik glukokortikoidlerin bazıları kortizole göre çok daha potenttir ve terapötik amaçla kullanılır. Başlıcaları, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, dekzametazon, betametazon, fludrokortizon asetat ve deoksikortikosteron asetatıdır. Her birinin glukokortikoid ve minerolokortikoid etki düzeyi ile yarılanma ömrü farklıdır. Glukokortikoid etkisi ve yarılanma ömrü en çok olanlar dekzametazon ve betametazon iken fludrokortizon asetat ve deoksikortikosteron asetatın asıl etkisi mineralokortikoid etkidir. Biz çalışmamızda uzun yarılanma ömrü ve yüksek glukokortikoid potansiyeli nedeniyle betametazon kullandık.

IL-1 ilk defa 1970 yılında tarif edilen sitokindir. Ateş, hepatik akut faz proteinleri, lenfosit yanıtı artışı, kemik iliği hücrelerinde artış, eklemlerde dejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra bu ailenin başlıca elemanlarıdır. IL-1 β enflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahiptir. IL-1 β , monositler, makrofajlar, ve T hücreleri, Natural killer (NK) hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar, astrositler, adrenal kortikal hücreler, ve pankreasın β

hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Host hücrelerin, mikrobiyal invazyonuna, enflamasyona, immün regülasyona, metabolik reaksiyonlara, hematopoietik işlemlere ve tümör progresyonuna etki etmektedir. Hücresel düzeyde DNA yapısında azalma, protein sentezinde baskılanma, β hücrelerinde apoptozu ve nekrozunda rol oynamaktadır[186].

Bildirilen vaka raporlarında karakteristik olarak yüksek doz glukokortikoid, metotreksat ve anti- TNF temelli tedavilere dirençli hastalıklarda anakinra'ya olumlu yanıt alınmaktadır. Anakinra aktif enfeksiyon geçiren hastalarda da kullanılabilir. Anti-TNF blokörler kullanıma sunulduğundan beri immünsüprese hastalarda da görüldüğü gibi birçok fırsatçı enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir. Hemen hemen tüm anti-sitokin ajanlarının yan etkisi olarak görülen tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar bu ilaçların kullanımını oldukça sınırlamaktadır. Anti-TNF tedavisi alan hastalarda görülen latent M. tuberculosis reaktivasyonu normale göre 25 kat fazla ve sıklıkla dissemine form olarak görülmektedir. Anakinra tedavisi alan hastalarda ise fırsatçı enfeksiyon görülme oranı oldukça nadirdir. 2013 yılından beri apokrin bezlerinde S. aureus enfeksiyonu olan hidradenitis suppurativa olan hastalarda anakinra tedavisi uygulanmakta ve enfeksiyonu arttırmadan hastalığın enflamatuar tablosunu düzeltmektedir [187, 188]. Ayrıca kemik iliği baskılayıcı etkisi olmaması nedeniyle kemoterapi tedavisi gören otoimmün hastalığı olan hastalarda da güvenle kullanılabilir [189]. Hatta zikavirüs ile enfekte olmuş kan-beyin bariyer endotel hücrelerindeki proenflamatuar sitokin yanıtını düzelttiği gösterilmiştir [190].

Anakinranın en sık görülen yan etkisi enjeksiyon yerinde görülen ağrı ve hassasiyettir[191]. Diğer yan etkiler nötropeni, trombositopeni, allerjik reaksiyonlar, karaciğer enzimlerinde geçici artış, kan kolesterol seviyesinde artıştır. Ancak bu yan etkilerin belirgin bir semptom yarattığını söylemek güçtür. Örneğin nötropeni gözleendiği rapor edilen hastaların hiçbirinde nötropeni ile ilişkili enfeksiyon tablosu geliştiği gözlenememiştir[192]. Allerjik reaksiyon gözlenen hastalarda 18 ay ve 5 yıllık takip sonrasında ilacın kesilmesini gerektirecek herhangi bir ciddi reaksiyon görülmemiştir[193]. Karaciğer enzimlerinde artış görülen hastaların hiçbirinde hepatit ya da karaciğer yetmezliği gözlenmemiştir[194].

İleri evre diz osteoartritinden yakınan hastalarda en sık uygulanan tedavi total diz artroplastisi olsa da beklenen yaşam süresinin artması nedeniyle komplikasyonların oranı artmaktadır. Bizim çalışmamızda intraartiküler anakinranın glukokortikoid ve plaseboya göre osteoartriti önlemekte veya yavaşlatmakta daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle elde tutulum yaptığı zaman en çok distal interfalangeal eklemlerde görülmekte olup hastaların el fonksiyonlarını önemli ölçüde bozmaktadır. Dizin aksine distal interfalangeal ve diğer el eklemlerinde cerrahi tedavi artrodez ya da eksizyon artroplastisi olmakta ve bu da önemli oranda fonksiyon ve hareket kaybına neden olmaktadır. Anakinra bu tip artritlerde cerrahi dışı tedavi açısından gelecek vaat etmektedir. 2018 yılında Göker ve arkadaşları tarafından çalışmada 3 hasta üzerinde anakinra tedavisi uygulanmış. 3 hasta da daha önceden başka tedaviler denenmiş ancak başarılı olunamamış elin çeşitli eklemlerini tutmuş eroziv osteoartrit hastalarıydı. İçlerinden biri de profesyonel piyanist olan hasta grubuna anakinra tedavisi

başlandıktan sonra ağrı ve hareket kısıtlılığı şikayetlerinde belirgin bir düzelme görülüp yan etkiye rastlanmamıştır[195]. Bu durumu çalışmamızda gösterdiğimiz anakinranın antenflamatuar etkisine ek olarak kıkırdak rejenerasyonu başlatıcı etkisiyle açıklayabiliriz.

Diz osteoartritinde total diz artroplastisi sonrası artrofibrozis sık görülen bir komplikasyon olmasına rağmen henüz kesin bir tedavi biçimi bulunamamıştır. Dixon ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada artrofibrozis komplikasyonu gelişmiş total diz artroplastisi hastalarına intraartiküler anakinra uygulanmış ve eklem hareket açıklığında belirgin bir artış gözlemlenmiştir [196].

Anakinranın romatolojik hastalıklarda kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Liew ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada kristal artropati tanısı almış 100 hastaya anakinra uygulanmış ve tedaviye hızla yanıt alınıp tam veya tama yakın iyileşme gözlemlenmiştir [197].

Otoimmün ve romatolojik hastalıklarda kullanılan immünmodüler ilaçların en önemli yan etkisi immünsistemin baskılanmasına bağlı gelişen sekonder enfeksiyonlardır. Özellikle romatoid artrit sekeli olan gonartrozlarda uygulanan total diz artroplastisi sonrası protez enfeksiyonu riski daha fazladır. Anakinranın ise böyle bir yan etkisi yok denecek kadar azdır.

IL-1 neoplazi gelişiminde de rol oynamaktadır. England ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-1 Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) aracılığıyla tümör anjiogenezi uyardığı gösterilmiştir [198]. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anakinranın IL-1'in bu etkisini bloke ederek tümör baskılayıcı etki gösterdiği görülmüştür [199].

Anakinranın spinal kord hasarında da olumlu etkisi vardır. Hastürk ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneyinde 54 Wistar albino rata ekstradural spinal kord hasar modeli uygulanmış ve ardından anakinra ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Yapılan histopatolojik çalışmada anakinranın belirgin olarak nöroprotektif etkisi gösterilmiştir [200].

Anakinranın 8 aylık ve 18 yaş arası pediatrik popülasyonda kullanımı araştırılmış ve 2 yaş altı hastalarda yan etkilerin daha sık olduğu gözlenmiştir. Onun dışındaki hasta popülasyonunda güvenlik profili erişkin hastalara benzer olduğu görülmüştür[201].

Her ne kadar intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunun osteoartrit tedavi seçenekleri arasında yeri olsa da bu konu hala tartışmalıdır. Tammachote ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada tek doz intraartiküler kortikosterid ve hyalüronik asidin diz osteoartriti üzerine etkisi karşılaştırılmış, 6 ay sonunda kortikosteroidin hyalüronik aside göre daha etkili olduğu kanısına varılmıştır[202]. Faundez ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmaya göre ise intraartiküler kortikosteroidlerin kısa dönemde ağrıyı azalttığı ,orta dönemde ve uzun dönemde hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Gerschkovich ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada karpometakarpal artrit nedeniyle başvuran hastalara bölgesel kortikosteroid enjeksiyonu yapılmış ancak semptomları düzeltici ya da operasyonu geciktirici etkisi olduğu gösterilememiştir [202]. McAlindon ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada 140 hastaya intraartiküler triamsinolon ve serum fizyolojik uygulanıp 12 hafta boyunca takip edilmiş ancak 2 grup arasında belirgin bir fark bulunamamış ve hatta steroid kullanımının kıkırdak kaybını arttırabileceği düşünülmüştür[203].

Bizim deneyimizde de betametazonun kırıkta rejenerasyonunu durdurduğunun görülmesi bu sonucu desteklemektedir.

Kortikosteroidler sadece osteoartrit tedavisinde total diz artroplastisi yerine değil intraoperatif olarak da kullanılmaktadır. Kulkarni ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmaya göre intraoperatif periartiküler kortikosteroid kullanımının postoperatif ağrıyı azaltmakta ve eklem hareket açıklığının daha hızlı geri kazanmaktadır[204]. Ancak Richardson ve arkadaşlarının total diz artroplastisi uygulanan 58337 hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre preoperatif 3 aydan daha kısa süre önce yapılan hyalüronik asit ve kortikosteroid enjeksiyonları periprostetik enfeksiyon riskini arttırmaktadır[205].

İlk olarak 2009 yılında kullanılmaya başlanan PRP(Platelet Rich Plasma)'nin kullanımı oldukça sıklaşmıştır. Kişinin kendi kanının santrifüj edilmesiyle elde edilen plazmanın kendisine enjeksiyonu ile yapılan bu işlemin içerdiği büyüme faktörleri ve sitokinlerle etki gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle osteoartrit olgularında yaşlı hastalarda total diz artroplastisinin yerini alacak bir tedavi olduğu öne sürülmüş ve bu hastalarda kullanımı ciddi oranda artmıştır. Ancak olumlu etki göstermediğini belirten çalışmalar giderek artmaktadır. 2015 yılında Hamilton ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada PRP'nin hamstring hasarını iyileştirmede olumlu bir etkisi olmadığı gösterilmiştir[206]. Moraes ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada kas-iskelet sisteminin yumuşak doku travması geçirmiş 1088 hastada PRP uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırılmış ancak arada anlamlı bir fark bulunamamıştır[207]. Schwitzguebel ve arkadaşlarının 2019 yılında 80 hasta üzerinde yaptığı randomize kontrollü çalışmada PRP ve salin enjeksiyonu olmak

üzere 2 gruba ayrılmış ve 2 grup arasında anlamlı bir fark görülememekle birlikte PRP'nin yan etkilerinin daha fazla olduğu görülmüştür[208]. Özellikle yaşlı hastalarda PRP uygulanırken kişinin yaşı hesaba katılmamaktadır. O'Donnell ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada yaşlı erkek hastalardan alınan kan ile uygulanan PRP tedavisinin kondrosit metabolizmasını bozduğu ve enflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir[209]. PRP ile anakinranın karşılaştırıldığı bir çalışma henüz yapılmamıştır. Ancak bulgularımıza ve mevcut literatüre göre anakinradan daha olumlu sonuç alınacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Osteoartrit tüm toplumlarda sosyal ve ekonomik açıdan önemli bir yük olmaya devam edecektir. Her ne kadar ileri evre hastalarda en çok uygulanan tedavi artroplasti olsa da tüm hastalar ileri evre değildir. İleri evre olsa bile hastaların tümü cerrahi bir işlemi kaldırarak kadar sağlıklı olmayabilir. Yaşam beklentisinin de dünya genelinde arttığı düşünülecek olursa operasyonu tolere edemeyecek popülasyon oranının da artmakta olduğunu söyleyebiliriz. Buna ek olarak cerrahi sırasında ve sonrasındaki risklerin yanısıra artroplasti sırasında yerleştirilen komponentlerde belirli bir süreden sonra gevşeme olacak ve revizyon gerekebilecektir. Ancak aynı hasta daha önce tolere edebilecek durumdayken zamanla tolere edemeyecek kadar ileri yaşa gelmiş olabilir. Ayrıca yakınması fazla olan orta derece osteoartritli hastalarda cerrahi dışı tedavilere başvurmak zaman zaman gerekebilmektedir. Bu durumda cerrahi seçeneği tekrar düşünülmesi gerekirken cerrahi dışı tedavilere yönelim artacaktır. Total diz artroplastisinde kullanılan komponentlerdeki gevşemenin makrofaj aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Anakinranın makrofajların yıkıcı etkisini ortadan kaldırarak komponentlerdeki gevşemeyi azaltma ve revizyon gereksiniminin azaltılmasındaki etkinliği gelecekteki çalışmalarla daha iyi değerlendirilebilecektir.

Bu çalışma sonucunda, betametazon grubunun il-8 immünohistokimyasal boyamasını kontrol ve anakinra grubuna göre daha çok baskıladığı görülmüştür. Buna dayanarak betametazonun enflamasyonu daha iyi baskıladığı düşünülebilir. Ancak anakinra ile betametazon arasında OARSI skorlamasına göre anlamlı bir

fark görülmediği gözlemlenmiştir. Eklem içi kortikosteroid uygulaması osteoblast aktivitesini baskılayarak anakinra ve kontrol grubuna göre osteoblast ve dolayısıyla kemik rejenerasyonunu olumsuz etkilemektedir. Kortikosteroid kullanımının avasküler nekrozun önde gelen nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda betametazonun osteoblastik aktiviteyi olumsuz etkilemesiyle avasküler nekroza neden olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Buna dayanarak;

- 1) Eklem içi betametazon (kortikosteroid) ve anakinra (IL-1 antagonisti) uygulaması kontrol grubuna göre histolojik olarak daha iyi koruyucu etki göstermektedir.
- 2) Eklem içi anakinra ve betametazon uygulaması histolojik olarak OARSI skorlamasına göre benzer etki göstermektedirler.
- 3) Anakinra uygulaması osteoblastik aktiviteyi inhibe etmeyerek kemik rejenerasyonuna katkı sağlamaktadır.

Bu çalışma sonucunda hafif ve orta dereceli osteoartritlerde ve opere edilemeyecek hastalarda eklem içi anakinra uygulaması cerrahi dışı tercih edilebilecek ve kemik rejenerasyonuna katkı sağlayabilecek tedavi yöntemlerinden olduğu gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Lawrence, J.S., J.M. Bremner, and F. Bier, *Osteo-arthritis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes*. Annals of the rheumatic diseases, 1966. **25**(1): p. 1-24.
2. Felson, D.T., et al., *The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study*. Arthritis Rheum, 1987. **30**(8): p. 914-8.
3. Bilge, A., et al., *Osteoartrit*. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 2006. **8**(1): p. 133-142.
4. Cesare Paul E, S.B.A.O.P., *Pathogenesis of Osteoarthritis*, in *Textbook of Rheumatology*, F. Kelley, Editor. 2017, Elsevier: Philadelphia. p. 1493-1513.
5. Schmal, H., I. Marintschev, and G.M. Salzmann, *Current status of anti-inflammatory therapy for posttraumatic osteoarthritis*. Acta Orthop Belg, 2016. **82**(3): p. 427-439.
6. Felson, D.T., *Epidemiology of hip and knee osteoarthritis*. Epidemiol Rev, 1988. **10**: p. 1-28.
7. Felson, D.T., et al., *Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study*. Ann Intern Med, 1988. **109**(1): p. 18-24.
8. Uysal, F.G. and S. Basaran, *Knee osteoarthritis/diz osteoartriti*. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2009: p. 1-8.
9. Goker, B., *Radiographic osteoarthritis of the hip joint in Turkey*. Rheumatol Int, 2001. **21**(3): p. 94-6.
10. Felson, D.T., et al., *Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors*. Ann Intern Med, 2000. **133**(8): p. 635-46.
11. Brooks, P.M., *The burden of musculoskeletal disease—a global perspective*. Clinical rheumatology, 2006. **25**(6): p. 778-781.
12. Magnusson, K., A. Turkiewicz, and M. Englund, *Nature vs nurture in knee osteoarthritis - the importance of age, sex and body mass index*. Osteoarthritis Cartilage, 2019. **27**(4): p. 586-592.
13. Li, J.S., et al., *Weight loss changed gait kinematics in individuals with obesity and knee pain*. Gait Posture, 2019. **68**: p. 461-465.
14. Callahan, L.F., et al., *Associations of educational attainment, occupation and community poverty with knee osteoarthritis in the Johnston County (North Carolina) osteoarthritis project*. Arthritis Res Ther, 2011. **13**(5): p. R169.
15. Cleveland, R.J., et al., *Associations of educational attainment, occupation, and community poverty with hip osteoarthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(6): p. 954-61.
16. Unuvar, N., *Türkiye hastalık yükü çalışması*. 2004.
17. Murphy, L., et al., *Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1207-13.
18. Man, G.S. and G. Mologhianu, *Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint*. Journal of medicine and life, 2014. **7**(1): p. 37-41.
19. van der Kraan, P.M., et al., *Degenerative knee joint lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection. A new model of osteoarthritis*. J Exp Pathol (Oxford), 1990. **71**(1): p. 19-31.
20. Pritzker, K.P., *Animal models for osteoarthritis: processes, problems and prospects*. Ann Rheum Dis, 1994. **53**(6): p. 406-20.

21. Bendele, A.M., S.L. White, and J.F. Hulman, *Osteoarthrosis in guinea pigs: histopathologic and scanning electron microscopic features*. Lab Anim Sci, 1989. **39**(2): p. 115-21.
22. Stoop, R., et al., *Type II collagen degradation in spontaneous osteoarthritis in C57Bl/6 and BALB/c mice*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(11): p. 2381-9.
23. Carlson, C.S., et al., *Osteoarthritis in cynomolgus macaques. III: Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease*. J Bone Miner Res, 1996. **11**(9): p. 1209-17.
24. Carlson, C.S., et al., *Osteoarthritis in cynomolgus macaques: a primate model of naturally occurring disease*. J Orthop Res, 1994. **12**(3): p. 331-9.
25. Little, C.B. and M.M. Smith, *Animal models of osteoarthritis*. Current Rheumatology Reviews, 2008. **4**(3): p. 175-182.
26. Silberberg, M., R. Silberberg, and M. Hasler, *Fine structure of articular cartilage in mice receiving cortisone acetate*. Arch Pathol, 1966. **82**(6): p. 569-82.
27. Helminen, H.J., et al., *Transgenic mouse models for studying the role of cartilage macromolecules in osteoarthritis*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(8): p. 848-56.
28. Troyer, H., *Experimental models of osteoarthritis: A review*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1982. **11**(3): p. 362-374.
29. Moskowitz, R.W., et al., *Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit*. Arthritis Rheum, 1973. **16**(3): p. 397-405.
30. King, D., *The healing of semilunar cartilages*. 1936. Clin Orthop Relat Res, 1990(252): p. 4-7.
31. Glasson, S.S., et al., *Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis*. Nature, 2005. **434**(7033): p. 644-8.
32. Kamekura, S., et al., *Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability*. Osteoarthritis Cartilage, 2005. **13**(7): p. 632-41.
33. Radin, E.L., et al., *Effects of mechanical loading on the tissues of the rabbit knee*. J Orthop Res, 1984. **2**(3): p. 221-34.
34. Hulth, A., L. Lindberg, and H. Telhag, *Experimental osteoarthritis in rabbits. Preliminary report*. Acta Orthop Scand, 1970. **41**(5): p. 522-30.
35. Frisbie, D.D., et al., *Effects of 6alpha-methylprednisolone acetate on an equine osteochondral fragment exercise model*. Am J Vet Res, 1998. **59**(12): p. 1619-28.
36. Høegh-Andersen, P., et al., *Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application*. Arthritis research & therapy, 2004. **6**(2): p. R169-R180.
37. Cake, M.A., et al., *Ovariectomy alters the structural and biomechanical properties of ovine femoro-tibial articular cartilage and increases cartilage iNOS*. Osteoarthritis Cartilage, 2005. **13**(12): p. 1066-75.
38. von der Mark, K. and H. von der Mark, *Immunological and biochemical studies of collagen type transition during in vitro chondrogenesis of chick limb mesodermal cells*. J Cell Biol, 1977. **73**(3): p. 736-47.
39. Woo, S.L.Y. and J.A. Buckwalter, *Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues. Savannah, Georgia, June 18–20, 1987*. Journal of Orthopaedic Research, 1988. **6**(6): p. 907-931.
40. Buckwalter, J. and H. Mankin, *Articular cartilage: part I*. Journal of Bone and joint surgery, 1997. **79**(4): p. 600.

41. Mow, V.C., A. Ratcliffe, and A.R. Poole, *Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures*. Biomaterials, 1992. **13**(2): p. 67-97.
42. Maroudas, A., et al., *The effect of osmotic and mechanical pressures on water partitioning in articular cartilage*. Biochim Biophys Acta, 1991. **1073**(2): p. 285-94.
43. Torzilli, P.A., *Influence of cartilage conformation on its equilibrium water partition*. J Orthop Res, 1985. **3**(4): p. 473-83.
44. Chen, F.H., K.T. Rousche, and R.S. Tuan, *Technology Insight: adult stem cells in cartilage regeneration and tissue engineering*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006. **2**(7): p. 373-82.
45. Nordin, M. and V.H. Frankel, *Basic biomechanics of the musculoskeletal system*. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.
46. Alford, J.W. and B.J. Cole, *Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options*. Am J Sports Med, 2005. **33**(2): p. 295-306.
47. Buckwalter, J.A., V.C. Mow, and A. Ratcliffe, *Restoration of Injured or Degenerated Articular Cartilage*. J Am Acad Orthop Surg, 1994. **2**(4): p. 192-201.
48. Sulzbacher, I., *Osteoarthritis: histology and pathogenesis*. Wien Med Wochenschr, 2013. **163**(9-10): p. 212-9.
49. Goggs, R., et al., *Apoptosis and the loss of chondrocyte survival signals contribute to articular cartilage degradation in osteoarthritis*. Vet J, 2003. **166**(2): p. 140-58.
50. Dieppe, P., et al., *Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy*. Ann Rheum Dis, 1993. **52**(8): p. 557-63.
51. Di Cesare, P.E., et al., *Pathogenesis of osteoarthritis*, in *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 2017, Elsevier. p. 1685-1704. e8.
52. Hurley, M.V., *The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 1999. **25**(2): p. 283-98, vi.
53. Loureiro, A., et al., *Individuals with mild-to-moderate hip osteoarthritis have lower limb muscle strength and volume deficits*. BMC musculoskeletal disorders, 2018. **19**(1): p. 303-303.
54. Mankin, H., *Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis*. Osteoarthritis, diagnosis and medical/surgical management., 1984: p. 109-154.
55. Inerot, S., et al., *Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis*. Biochemical Journal, 1978. **169**(1): p. 143-156.
56. Woo, S.L., et al., *Temperature dependent behavior of the canine medial collateral ligament*. J Biomech Eng, 1987. **109**(1): p. 68-71.
57. Buckwalter, J.A., *Articular cartilage: injuries and potential for healing*. J Orthop Sports Phys Ther, 1998. **28**(4): p. 192-202.
58. Howell, D., B. Treadwell, and S. Trippel, *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 1992.
59. Mankin, H.J., *The response of articular cartilage to mechanical injury*. J Bone Joint Surg Am, 1982. **64**(3): p. 460-6.
60. Maroudas, A. and M. Freeman, *Adult articular cartilage*. Freeman, MAR Adult Articular Cartilage, 1979. **2**: p. 215-290.
61. Frank, E.H. and A.J. Grodzinsky, *Cartilage electromechanics--I. Electrokinetic transduction and the effects of electrolyte pH and ionic strength*. J Biomech, 1987. **20**(6): p. 615-27.

62. Maroudas, A. and P. Bullough, *Permeability of articular cartilage*. Nature, 1968. **219**(5160): p. 1260-1.
63. Noyes, F.R., *Biology and biomechanics of the traumatized synovial joint: The knee as a model*. 1992: Amer Academy of Orthopaedic.
64. Mow, V.C., M.H. Holmes, and W.M. Lai, *Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review*. J Biomech, 1984. **17**(5): p. 377-94.
65. Arnoczky, S., et al., *Meniscus in Woo S-LY, and Buckwalter J (eds): Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*. Park Ridge, Illinois, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1988.
66. Buckwalter, J.A., H.J. Mankin, and A.J. Grodzinsky, *Articular cartilage and osteoarthritis*. Instr Course Lect, 2005. **54**: p. 465-80.
67. Grogan, S.P., et al., *Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(3): p. R85.
68. Lotz, M.K., et al., *Cartilage cell clusters*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(8): p. 2206-2218.
69. van der Kraan, P.M., E.N. Blaney Davidson, and W.B. van den Berg, *Bone morphogenetic proteins and articular cartilage: To serve and protect or a wolf in sheep clothing's?* Osteoarthritis Cartilage, 2010. **18**(6): p. 735-41.
70. Uchino, M., et al., *Growth factor expression in the osteophytes of the human femoral head in osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 2000(377): p. 119-25.
71. Bakker, A.C., et al., *Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent chondro-osteophyte formation*. Osteoarthritis Cartilage, 2001. **9**(2): p. 128-36.
72. Blaney Davidson, E.N., et al., *Resemblance of osteophytes in experimental osteoarthritis to transforming growth factor beta-induced osteophytes: limited role of bone morphogenetic protein in early osteoarthritic osteophyte formation*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(12): p. 4065-73.
73. Levine, B., N. Mizushima, and H.W. Virgin, *Autophagy in immunity and inflammation*. Nature, 2011. **469**(7330): p. 323-35.
74. Carames, B., et al., *Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(3): p. 791-801.
75. Morikawa, M., R. Derynck, and K. Miyazono, *TGF-beta and the TGF-beta Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016. **8**(5).
76. van der Kraan, P.M., E.N. Blaney Davidson, and W.B. van den Berg, *A role for age-related changes in TGFbeta signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(1): p. 201.
77. Merrihew, C., et al., *Alterations in endogenous osteogenic protein-1 with degeneration of human articular cartilage*. Journal of orthopaedic research, 2003. **21**(5): p. 899-907.
78. Hunter, D.J., et al., *Phase 1 safety and tolerability study of BMP-7 in symptomatic knee osteoarthritis*. BMC musculoskeletal disorders, 2010. **11**(1): p. 232.
79. Caron, M., et al., *Hypertrophic differentiation during chondrogenic differentiation of progenitor cells is stimulated by BMP-2 but suppressed by BMP-7*. Osteoarthritis and cartilage, 2013. **21**(4): p. 604-613.
80. Emery, P. and R. Luqmani, *The Validity of Surrogate Markers in Rheumatic Disease*. Vol. 32 Suppl 3. 1993. 3-8.

81. Krasnokutsky, S., et al., *Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage, 2008. **16 Suppl 3**: p. S1-3.
82. Martin, J.A., et al., *Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 2004(427 Suppl): p. S96-103.
83. Gordon, A., et al., *Polymorphisms in the interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 genes affect risk of osteolysis in patients with total hip arthroplasty*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(10): p. 3157-65.
84. Bauge, C., et al., *Interleukin-1beta up-regulation of Smad7 via NF-kappaB activation in human chondrocytes*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(1): p. 221-6.
85. Altman, R., et al., *Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association*. Arthritis Rheum, 1986. **29**(8): p. 1039-49.
86. Kisand, K., et al., *New insights into the natural course of knee osteoarthritis: early regulation of cytokines and growth factors, with emphasis on sex-dependent angiogenesis and tissue remodeling. A pilot study*. Osteoarthritis Cartilage, 2018. **26**(8): p. 1045-1054.
87. KARATAŞ, M., *OSTEOARTRİT VARYANTLARI VE SEKONDER OSTEOARTRİT ÖZ*. Türk Geriatri Dergisi, 2011.
88. Martin, J.A. and J.A. Buckwalter, *Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis*. Biogerontology, 2002. **3**(5): p. 257-64.
89. Peyron, J.G., *Epidemiological aspects of osteoarthritis*. Scand J Rheumatol Suppl, 1988. **77**: p. 29-33.
90. Lawrence, J.S., *Rheumatism in populations / J.S. Lawrence*. 1977, London: Heinemann Medical.
91. Forman, M.D., et al., *The epidemiology of osteoarthritis of the knee*, in *Epidemiology of osteoarthritis*, I.P. JG, Editor. 1980, Ciba-Geigy: Paris. p. 243.
92. Brandt, K.D. and D. Flusser, *Osteoarthritis*, in *Prognosis in the rheumatic diseases*, B. N, Editor. 1991, Kluwer Academic Publishers: Lancaster, UK. p. 11.
93. Cole, A.A. and K.E. Kuettner, *Molecular basis for differences between human joints*. Cell Mol Life Sci, 2002. **59**(1): p. 19-26.
94. Kerin, A., et al., *Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects*. Cell Mol Life Sci, 2002. **59**(1): p. 27-35.
95. Kempson, G.E., *Age-related changes in the tensile properties of human articular cartilage: a comparative study between the femoral head of the hip joint and the talus of the ankle joint*. Biochim Biophys Acta, 1991. **1075**(3): p. 223-30.
96. Wluka, A.E., F.M. Cicuttini, and T.D. Spector, *Menopause, oestrogens and arthritis*. Maturitas, 2000. **35**(3): p. 183-99.
97. Ushiyama, T., et al., *Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes*. Osteoarthritis Cartilage, 1999. **7**(6): p. 560-6.
98. Pelletier, G. and M. El-Alfy, *Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(12): p. 4835-40.
99. Ng, M.C., et al., *Effects of estrogen on the condylar cartilage of the rat mandible in organ culture*. J Oral Maxillofac Surg, 1999. **57**(7): p. 818-23.
100. Richmond, R.S., et al., *Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(9): p. 2081-90.

101. Claassen, H., et al., *Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in articular chondrocytes from cows, pigs and humans: in situ and in vitro results*. Ann Anat, 2001. **183**(3): p. 223-7.
102. Nilsson, L.O., et al., *Demonstration of estrogen receptor-beta immunoreactivity in human growth plate cartilage*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(1): p. 370-3.
103. Anderson, J.J. and D.T. Felson, *Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work*. Am J Epidemiol, 1988. **128**(1): p. 179-89.
104. Hunter, D.J., L. March, and P.N. Sambrook, *Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors*. Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(1): p. 93-100.
105. Saville, P.D. and J. Dickson, *Age and weight in osteoarthritis of the hip*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1968. **11**(5): p. 635-644.
106. Kellgren, J.H., J.S. Lawrence, and F. Bier, *GENETIC FACTORS IN GENERALIZED OSTEO-ARTHRITIS*. Ann Rheum Dis, 1963. **22**: p. 237-55.
107. Jadelis, K., et al., *Strength, balance, and the modifying effects of obesity and knee pain: results from the Observational Arthritis Study in Seniors (oasis)*. J Am Geriatr Soc, 2001. **49**(7): p. 884-91.
108. Leach, R.E., S. Baumcard, and J. Broom, *Obesity: its relationship to osteoarthritis of the knee*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 1973. **93**: p. 271-273.
109. Bliddal, H. and R. Christensen, *The management of osteoarthritis in the obese patient: practical considerations and guidelines for therapy*. Obes Rev, 2006. **7**(4): p. 323-31.
110. Felson, D.T., et al., *Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study*. Ann Intern Med, 1992. **116**(7): p. 535-9.
111. Loughlin, J., *Genetic epidemiology of primary osteoarthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2001. **13**(2): p. 111-6.
112. Newman, B. and G.A. Wallis, *Is osteoarthritis a genetic disease?* Clin Invest Med, 2002. **25**(4): p. 139-49.
113. Hirsch, R., et al., *Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(7): p. 1227-32.
114. Cicuttini, F.M. and T.D. Spector, *What is the evidence that osteoarthritis is genetically determined?* Baillieres Clin Rheumatol, 1997. **11**(4): p. 657-69.
115. Reginato, A.M. and B.R. Olsen, *The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders*. Arthritis Research & Therapy, 2002. **4**(6): p. 337.
116. Ala-Kokko, L., et al., *Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(17): p. 6565-8.
117. van der Weyden, L., et al., *Functional knockout of the matrilin-3 gene causes premature chondrocyte maturation to hypertrophy and increases bone mineral density and osteoarthritis*. The American journal of pathology, 2006. **169**(2): p. 515-527.
118. Hu, K., et al., *Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(9): p. 2891-900.
119. Barter, M.J., C. Bui, and D.A. Young, *Epigenetic mechanisms in cartilage and osteoarthritis: DNA methylation, histone modifications and microRNAs*. Osteoarthritis Cartilage, 2012. **20**(5): p. 339-49.

120. Jeffries, M.A., et al., *Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic cartilage*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(10): p. 2804-15.
121. Loughlin, J., *Genetic contribution to osteoarthritis development: current state of evidence*. Curr Opin Rheumatol, 2015. **27**(3): p. 284-8.
122. Bullough, P.G., *The geometry of diarthrodial joints, its physiologic maintenance, and the possible significance of age-related changes in geometry-to-load distribution and the development of osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 1981(156): p. 61-6.
123. Lane, L.B., A. Villacin, and P.G. Bullough, *The vascularity and remodelling of subchondrial bone and calcified cartilage in adult human femoral and humeral heads. An age- and stress-related phenomenon*. J Bone Joint Surg Br, 1977. **59**(3): p. 272-8.
124. Slowman, S.D. and K.D. Brandt, *Composition and glycosaminoglycan metabolism of articular cartilage from habitually loaded and habitually unloaded sites*. Arthritis Rheum, 1986. **29**(1): p. 88-94.
125. Day, W.H., S.A. Swanson, and M.A. Freeman, *Contact pressures in the loaded human cadaver hip*. J Bone Joint Surg Br, 1975. **57**(3): p. 302-13.
126. Schumacher, H.R., *Secondary Osteoarthritis*, in *Osteoarthritis: diagnosis and management*, R.W. Moskowitz, et al., Editors. 1984, WB Saunders: Philadelphia. p. 235.
127. Conaghan, P.G., *Update on osteoarthritis part 1: current concepts and the relation to exercise*. British journal of sports medicine, 2002. **36**(5): p. 330-333.
128. Crubézy, E., et al., *Epidemiology of osteoarthritis and enthesopathies in a European population dating back 7700 years*. Joint Bone Spine, 2002. **69**(6): p. 580-588.
129. Linn, F.C. and E.L. Radin, *Lubrication of animal joints. 3. The effect of certain chemical alterations of the cartilage and lubricant*. Arthritis Rheum, 1968. **11**(5): p. 674-82.
130. Radin, E.L. and I.L. Paul, *Response of Joints to Impact Loading. I. In Vitro Wear*. Arthritis & Rheumatism, 1971. **14**(3): p. 356-362.
131. Thelin, N., S. Holmberg, and A. Thelin, *Knee injuries account for the sports-related increased risk of knee osteoarthritis*. Scand J Med Sci Sports, 2006. **16**(5): p. 329-33.
132. Papalia, R., et al., *Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review*. Br Med Bull, 2011. **99**: p. 89-106.
133. Tune, N., *Romatizmal hastalıklar*. Hacettepe Taş Yayıncılık, 1994. **3**.
134. Bennell, K.L., et al., *Role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 2008. **34**(3): p. 731-54.
135. Sharma, L. and Y.C. Pai, *Impaired proprioception and osteoarthritis*. Curr Opin Rheumatol, 1997. **9**(3): p. 253-8.
136. Fransen, M., S. McConnell, and M. Bell, *Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review*. J Rheumatol, 2002. **29**(8): p. 1737-45.
137. Leung, Y.Y., et al., *Cigarette smoking and risk of total knee replacement for severe osteoarthritis among Chinese in Singapore--the Singapore Chinese health study*. Osteoarthritis Cartilage, 2014. **22**(6): p. 764-70.
138. Hui, M., M. Doherty, and W. Zhang, *Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(7): p. 1231-7.

139. Jordan, K.M., et al., *EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(12): p. 1145-55.
140. Sinusas, K., *Osteoarthritis: diagnosis and treatment*. Am Fam Physician, 2012. **85**(1): p. 49-56.
141. Katz, J.N., S.A. Brownlee, and M.H. Jones, *The role of arthroscopy in the management of knee osteoarthritis*. Best practice & research. Clinical rheumatology, 2014. **28**(1): p. 143-156.
142. Siemieniuk, R.A.C., et al., *Arthroscopic surgery for degenerative knee arthritis and meniscal tears: a clinical practice guideline*. BMJ, 2017. **357**: p. j1982.
143. Afzali, T., et al., *Cost-effectiveness of treatments for non-osteoarthritic knee pain conditions: A systematic review*. PLoS One, 2018. **13**(12): p. e0209240.
144. Alrushud, A.S., et al., *Effect of a combined programme of dietary restriction and physical activity on the physical function and body composition of obese middle-aged and older adults with knee OA (DRPA): protocol for a feasibility study*. BMJ Open, 2018. **8**(12): p. e021051.
145. Martel-Pelletier, J., et al., *A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts*. Aging Clin Exp Res, 2019. **31**(1): p. 19-30.
146. Aweid, O., et al., *Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety*. J Orthop Surg (Hong Kong), 2018. **26**(3): p. 2309499018808669.
147. Amin, N., et al., *Cost-Effectiveness Analysis of Needle Arthroscopy Versus Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Treatment of Meniscal Tears of the Knee*. Arthroscopy, 2019. **35**(2): p. 554-562.e13.
148. Hinman, R.S., et al., *Efficacy of knee tape in the management of osteoarthritis of the knee: blinded randomised controlled trial*. BMJ, 2003. **327**(7407): p. 135.
149. Garfinkel, R.J., M.F. Dilisio, and D.K. Agrawal, *Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis*. Orthopaedic journal of sports medicine, 2017. **5**(6): p. 2325967117711376-2325967117711376.
150. Zhu, X., et al., *Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of orthopaedic surgery and research, 2018. **13**(1): p. 170-170.
151. Jordan, K.M., N.K. Arden, and M. Doherty, *Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update*. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum, 2000. **43**(9): p. 1905-15.
152. Mason, L., et al., *Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain*. Bmj, 2004. **328**(7446): p. 991.
153. Lin, J., et al., *Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2004. **329**(7461): p. 324.
154. Leopold, S.S., et al., *Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-a**(7): p. 1197-203.
155. Manicourt, D.H., et al., *Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(10): p. 3205-11.

156. Atik, O.S., *Overuse and abuse of cortisone*. Eklem Hastalik Cerrahisi, 2017. **28**(1): p. 1.
157. Copuroglu, C., B. Yilmaz, and N. Heybeli, *Eklem Kıkırdağı Lezyonlarına Yönelik Girişimlerin Değerlendirilmesi: Sonuç Ölçütleri*. Vol. 4. 2011. 20-26.
158. Hoes, J.N., et al., *Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 1887-94.
159. Schacke, H., W.D. Docke, and K. Asadullah, *Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids*. Pharmacol Ther, 2002. **96**(1): p. 23-43.
160. Moser, C., et al., *Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(2): p. 676-8.
161. Murray, K.N., A.R. Parry-Jones, and S.M. Allan, *Interleukin-1 and acute brain injury*. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2015. **9**(18).
162. Detweiler, D., *The Diagnosis and Significance of Cardiac Arrhythmias in Progress in Equine Practice*. Edited by EJ Catcott and JF Smithcors. 1966, American Veterinary Publications, Inc., Santa Barbara, California and
163. Orr, H.E., J.V. Roughan, and P.A. Flecknell, *Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit*. Vet Anaesth Analg, 2005. **32**(5): p. 271-9.
164. Baneux, P.J., et al., *Euthanasia of rabbits by intravenous administration of ketamine*. J Am Vet Med Assoc, 1986. **189**(9): p. 1038-9.
165. He, Y., et al., *Association between interleukin 8 -251 A/T and +781 C/T polymorphisms and osteoarthritis risk*. Immunology Letters, 2014. **162**(1, Part A): p. 207-211.
166. Pritzker, K.P., et al., *Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging*. Osteoarthritis Cartilage, 2006. **14**(1): p. 13-29.
167. Brandt, K.D., et al., *Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(12): p. 1560-70.
168. Cesana, M.A., RC; Jones, HP; Murrell, *The effect of chronic acl deficiency on the secondary restraints of the knee: a biomechanical study in a sheep model*. Trans Orth Res Soc 2003.
169. Pelletier, J.P. and J. Martel-Pelletier, *Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 1989. **32**(2): p. 181-93.
170. Ghosh, P., et al., *Recent advances in animal models for evaluating chondroprotective drugs*. J Rheumatol Suppl, 1991. **27**: p. 143-6.
171. Takahashi, A., et al., *Epigenetic regulation of interleukin-8, an inflammatory chemokine, in osteoarthritis*. Osteoarthritis and cartilage, 2015. **23**(11): p. 1946-1954.
172. Kaneko, S., et al., *Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis*. Cytokines Cell Mol Ther, 2000. **6**(2): p. 71-9.
173. Lee, C.R., et al., *Effects of a cultured autologous chondrocyte-seeded type II collagen scaffold on the healing of a chondral defect in a canine model*. J Orthop Res, 2003. **21**(2): p. 272-81.
174. Mendelson, S., et al., *The effect of hyaluronic acid on a rabbit model of full-thickness cartilage repair*. Clin Orthop Relat Res, 2004(424): p. 266-71.

175. Katayama, R., et al., *Repair of articular cartilage defects in rabbits using CDMP1 gene-transfected autologous mesenchymal cells derived from bone marrow*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(8): p. 980-5.
176. Tuncay, I.C., et al., *Pedunculated synovium grafts in articular cartilage defects in rabbits*. J Invest Surg, 2005. **18**(3): p. 115-22.
177. Kuroki, H., et al., *Acoustic stiffness and change in plug cartilage over time after autologous osteochondral grafting: correlation between ultrasound signal intensity and histological score in a rabbit model*. Arthritis research & therapy, 2004. **6**(6): p. R492-R504.
178. Nakanishi, T., et al., *AG-041R, a cholecystokinin-B/gastrin receptor antagonist, stimulates the repair of osteochondral defect in rabbit model*. Eur J Pharmacol, 2002. **439**(1-3): p. 135-40.
179. Cook, S.D., et al., *Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound*. Clin Orthop Relat Res, 2001(391 Suppl): p. S231-43.
180. Muller, P.E., et al., *Repair of osteochondral defects in the knee by resorbable bioimplants in a rabbit model*. Acta Orthop, 2006. **77**(6): p. 981-5.
181. Rudert, M., et al., *Cell-based treatment of osteochondral defects in the rabbit knee with natural and synthetic matrices: cellular seeding determines the outcome*. Arch Orthop Trauma Surg, 2005. **125**(9): p. 598-608.
182. Hattori, K., et al., *Quantitative ultrasound can assess the regeneration process of tissue-engineered cartilage using a complex between adherent bone marrow cells and a three-dimensional scaffold*. Arthritis research & therapy, 2005. **7**(3): p. R552-R559.
183. Mason, J.M., et al., *Cartilage and bone regeneration using gene-enhanced tissue engineering*. Clin Orthop Relat Res, 2000(379 Suppl): p. S171-8.
184. Jansen, E.J., et al., *Development of partial-thickness articular cartilage injury in a rabbit model*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(2): p. 487-94.
185. Custers, R.J., et al., *Articular cartilage degeneration following the treatment of focal cartilage defects with ceramic metal implants and compared with microfracture*. J Bone Joint Surg Am, 2009. **91**(4): p. 900-10.
186. Berenbaum, F., *Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)*. Osteoarthritis Cartilage, 2013. **21**(1): p. 16-21.
187. Zarchi, K., D.N. Dufour, and G.B. Jemec, *Successful treatment of severe hidradenitis suppurativa with anakinra*. JAMA Dermatol, 2013. **149**(10): p. 1192-4.
188. Braun-Falco, M., et al., *Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(3): p. 409-15.
189. Granowitz, E.V., et al., *Pharmacokinetics, safety and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans*. Cytokine, 1992. **4**(5): p. 353-60.
190. Hueston, L., G.E. Grau, and S. Mahalingam, *Inhibition of IL-1beta signaling by Anakinra ameliorates pro-inflammatory cytokine responses in Zika virus-infected human blood-brain barrier endothelial cells*. J Infect Dis, 2019.
191. Kaiser, C., et al., *Injection-site reactions upon Kineret (anakinra) administration: experiences and explanations*. Rheumatology international, 2012. **32**(2): p. 295-299.
192. Perrin, F., et al., *Two cases of anakinra-induced neutropenia during auto-inflammatory diseases: drug reintroduction can be successful*. Presse Med, 2014. **43**(3): p. 319-21.

193. Vila, A.T., et al., *Adverse cutaneous reactions to anakinra in patients with rheumatoid arthritis: clinicopathological study of five patients*. Br J Dermatol, 2005. **153**(2): p. 417-23.
194. Ahmed, O., et al., *Anakinra Hepatotoxicity in a Patient With Adult-Onset Still's Disease*. ACG case reports journal, 2015. **2**(3): p. 173-174.
195. Varan, O., et al., *Response to Anakinra in 3 Patients With Erosive Osteoarthritis*. J Clin Rheumatol, 2018.
196. Dixon, D., et al., *A potential mode of action for Anakinra in patients with arthrofibrosis following total knee arthroplasty*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 16466.
197. Liew, J.W. and G.C. Gardner, *Use of Anakinra in Hospitalized Patients with Crystal-associated Arthritis*. J Rheumatol, 2019.
198. England, H., et al., *Release of interleukin-1alpha or interleukin-1beta depends on mechanism of cell death*. J Biol Chem, 2014. **289**(23): p. 15942-50.
199. Chen, S., et al., *IL-1RA suppresses esophageal cancer cell growth by blocking IL-1alpha*. J Clin Lab Anal, 2019: p. e22903.
200. Hasturk, A., et al., *Potential neuroprotective effect of Anakinra in spinal cord injury in an in vivo experimental animal model*. Vol. 20. 2015. 124-130.
201. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(3): p. 840-9.
202. Gershkovich, G.E., H. Boyadjian, and M. Conti Mica, *The Effect of Image-Guided Corticosteroid Injections on Thumb Carpometacarpal Arthritis*. Hand (N Y), 2019: p. 1558944719846572.
203. McAlindon, T.E., et al., *Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **317**(19): p. 1967-1975.
204. Kulkarni, M., et al., *Effect of Methylprednisolone in Periarticular Infiltration for Primary Total Knee Arthroplasty on Pain and Rehabilitation*. J Arthroplasty, 2019.
205. Richardson, S.S., et al., *Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2019. **101**(2): p. 112-118.
206. Hamilton, B., et al., *Platelet-rich plasma does not enhance return to play in hamstring injuries: a randomised controlled trial*. Br J Sports Med, 2015. **49**(14): p. 943-50.
207. Moraes, V.Y., et al., *Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4): p. Cd010071.
208. O'Donnell, C., et al., *Platelet-Rich Plasma (PRP) From Older Males With Knee Osteoarthritis Depresses Chondrocyte Metabolism and Upregulates Inflammation*. J Orthop Res, 2019.

8. ÖZET

Mekanik olarak oluşturulan deneysel gonartroz modelinde interlökin-1 reseptör antagonisti ile kortikosteroid etki düzeyinin karşılaştırması:

Tavşan modeli

Amaç: Bu çalışmada mekanik olarak oluşturulan tavşan osteoartrit modelinde eklem içi interlökin-1 antagonisti (anakinra) ve kortikosteroid (betametazon) uygulamasının diz eklem kıkırdığı üzerindeki etkilerinin incelemesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ortalama ağırlıkları 6000 ± 100 gram olan 15 adet Yeni Zelanda soyu tavşan kullanıldı. Onbeş adet tavşan kullanılan deney, hayvanı sayısını azaltmak amacıyla sağ ve sol diz esas alınarak elde edilen 30 adet diz her bir grup 10 adet olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Tüm tavşan diz eklemlerine medial artrotomi ile girilerek ön çapraz bağ ve her iki menisküs kesildi ve medial femoral kondile kıkırdak soyma işlemi uygulandı. Dizde instabilite ve kıkırdak yük dağılımının bozulmasını takiben on ikinci haftada mekanik yöntemle osteoartrit oluşturuldu. Grup 1’de 10 adet tavşan diz eklemine herhangi bir ek işlem uygulanmadı. Grup 2’de 10 adet tavşan diz eklemine postoperatif 2. haftada 1 ml 30 G 8 mm 10’luk insülin enjektörleri ile 0,5 mg/kg Betametazon (Dipromed[®], Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) intraartiküler olarak enjekte edildi. Grup 3’te postoperatif 2. haftada 1 ml 30 G 8 mm 10’luk insülin enjektörleri ile 0,6 mg/kg Anakinra (Kineret[™], SOBI, Stockholm, İsveç) intraartiküler olarak enjekte edildi.

Deneklere 12 hafta sonunda 600 mg i.v. ketamin ve 5 mg/kg ksilazin ile ötenazi uygulandı. Aynı gün femur, tibia ve patella eklem yüzleri korunarak diz eklemi uygun seviyeden kesilerek çıkartıldı ve histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme uygulandı. Hematoksilen-eosin ile boyanan kesitlerde OARSI (Osteoarthritis Society Research International) kıkırdak histopatolojik derecelendirme sistemi kullanılarak skorelama yapıldı. IL-8 immünohistokimyasal boyanmayı takiben değerlendirme femur, tibia ve patella eklem kıkırdağında pozitif boyanan kondrosit sayısının diz eklemi toplam kondrosit sayısına oranlaması ile yapıldı. Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri SPSS-21.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.. Gruplar arasında bulguların istatistiksel farkı Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: OARSI (Osteoarthritis Society Research International) osteoartrit kıkırdak histopatoloji değerlendirme sistemi kullanılarak yapılan değerlendirmede grup 1’de Derece 2, grup 2 ve grup 3’te ise derece 0-1 olarak gözlemlendi. IL-8 immünohistokimyasal boyanma sonucu; grup 1 ‘deki boyanma yüzdesi grup 2 ve grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında ise grup 2’deki boyanma yüzdesinin grup’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Osteoblast aktivitesi incelendiğinde grup 2’nin osteoblast inhibisyonu grup 1 ve grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu

Sonuç: Dizde instabilite ve yük dağılımının bozulması sonucunda oluşan osteoartritte eklem içi uygulanan betamatazon ve anakinra tedavisinin kondroprotektif ve hastalık progresyonunu yavaşlatıcı etkiye sahip olduğu

saptanmıştır. Ancak betamatozunun osteoblastik aktiviteyi inhibe edici özelliği nedeniyle anakinranın kemik rejenerasyonu üzerine etkisinin daha üstün olduğu gösterilmiştir. Hafif ve orta dereceli osteoartritlerde ve opere edilemeyecek hastalarda eklem içi anakinra uygulaması cerrahi dışı tercih edilebilecek ve kemik rejenerasyonuna katkı sağlayabilecek tedavi yöntemlerinden olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber kondroprotektif etkilerinin insanda ispat edilmesi için ileri düzeyde klinik ve histopatolojik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. SUMMARY

Comparison of the effect of interleukin-1 receptor antagonist with the effect of corticosteroids at the mechanically induced experimental gonarthrosis: Rabbit model

Objective: To investigate the effect of intraarticularly administrated interleukin-1 antagonist (anakinra) and corticosteroid (betametazon) in an experiential model of mechanically induced knee osteoarthritis.

Materials and Methods: In this study 15 New Zealand rabbits weighting 6000 ± 100 gr were used. In order to reduce the amount of used rabbits 30 knees were based on right and left. The knees were divided into 3 groups. In group 1 'de All knees underwent a combined surgery of anterior cruciate ligament and meniscus transection with cartilage shamming via using medial arthrotomy to stimulate a knee instability altering articular cartilage loading that leads to mechanically induced osteoarthritis. In group 1 no additional treatment were applied. In group 2 0,5 mg/kg Bethametasone (Dipromed[®], Koçak Farma, İstanbul, Turkey) were intraarticularly injected to 10 rabbit knees by using 1 ml 30 G 8 mm insulin injectors 2 weeks postoperatively. In group 3 0,6 mg/kg Anakinra (Kineret[™], SOBI, Stockholm, Sweden) were intraarticularly injected to 10 rabbit knees by using 1 ml 30 G 8 mm insulin injectors 2 weeks postoperatively.

All animals were sacrificed 12 weeks after the operation by using 600 mg i.v. ketamine and 5 mg/kg xylazine and the knee joints were assessed by histopathological and immunohistochemical methods. Histopathological assesment was made by using the OARSI (Osteoarthritis Society Research

International) cartilage osteoarthritis pathology assesment system based on 6 grades.

Immunohistochemical assesment was made by identifying the percentage of IL-8 stained chondrocytes in the articular cartilage of femur and tibia.

Results: Histopathological examination showed that group 1 had grade 2, group 2 and group 3 had grade 0-1 according to the OARSI system. The percentage of Il-8 staining at group 1 was statistically higher than group 2 and group 3; when compared group 2 ve group 3 the percentage at group 2 was statistically lower than the percentage at group 3. Examination of the osteoblastic activity has shown the osteoblastic inhibiton of group 2 was statistically higher than group 1 and group 3.

Conclusion: Intraarticularly administrated betamethasone and anakinra had beneficial effects on progression of osteoarthritis in an experimental animal model of osteoarthritis achieved by the combined surgery of anterior cruciate ligament and meniscus transection with cartilage shamming. However; the osseous regenerative effect of anakinra is significantly superior due to to inhibitory effect betamethasone to the osteoblasts. It is proved that intraarticular anakinra administration has a promising role in prevention of osteoarthritis and can be used as a nonoperative treatment method at the early and middle stage osteoarthritis and inoperable patients. Nevertheless; in order to prove the chondroprotective effects at the human patient more advanced clinical and histopathological researchs should be provided in the future.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hüseyin Emre Tepedelenlioğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 06.09.1990

Eğitimi

Halide Edip Adıvar İlköğretim Okulu (1996- 1998)

Ankara Üniversitesi Geliştirme Vakfı Özel İlköğretim Okulu (1998-2004)

Milli Piyango Anadolu Lisesi (2004-2007)

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Yabancı Dili:

İngilizce: Çok İyi (Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı Sonucu: 83,75)

Almanca: Başlangıç

Rusça: Başlangıç

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)

1. Gayretli, D., Tepedelenlioğlu, H.E., et Al., Diabetik Retinopatili Hastaların Demografik Özellikleri, Uygulanan Tedavi Şekilleri, Birlikte Görülen Oküler Hastalıklar Ve Prognoz. 2009
2. Vural A, Atalar H, Turanlı S, Tepedelenlioğlu HE, Literatürdeki ilk vaka örneği: primer amiloidoz artropatisi ile gelişimsel kalça displazisi birlikteliği 28. Ulusal Türk ortopedi ve Travmatoloji Kongresi(Tam metin bildirisi/Poster), Antalya, Türkiye, 2018.
3. Ataoğlu MB, Özer M, Çetinkaya M, Ayanoğlu T, Tepedelenlioğlu HE, Kanatlı U. Incidence of accompanying intraarticular lesions in patients treated with arthroscopic surgery for acromioclavicular degeneration. Orthopaedic journal of sports medicine, 2017. 5(2_suppl2): p. 2325967117S00093.
4. Kanatlı U, Hatipoğlu MY, Tepedelenlioğlu HE, Orhan Ö, Yetkin H. Ayak bileği lateral bağ yaralanlanmaları. Ayak bileği artroskopisi (US Akademi, 2017)
5. Gül O, Tepedelenlioğlu HE, Kanatlı U. Total omuz artroplastisi. Omuz Artroplastisi (US Akademi,2018)
6. Kanatlı U, Hatipoğlu MY, Tepedelenlioğlu HE, Orhan Ö, Yetkin H. Ayak bileği lateral bağ yaralanlanmaları. Ayak bileği artroskopisi, güncelleştirilmiş ikinci baskı (US Akademi, 2019)
7. Atik, O., Sezgin EA, Tepedelenlioğlu HE, The role of biomarkers in osteoarthritis and osteoporosis for early diagnosis and monitoring prognosis. Eklem Hastalık Cerrahisi 2019; 30 (2): 175-176. Eklem Hastalık Cerrahisi. 176(3): p. 2.

Gazi Ü. Evrak Tarih ve Sayısı: 27/12/2017-E.184867



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. E. Ertuğrul ŞENER
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Emin Ertuğrul ŞENER, Hüseyin Emre TEPEDELENLİOĞLU, Candan ÖZOĞUL, Duygu DAYANIR'dan oluşan, G.Ü.ET-17.068 kod numaralı ve "*Mekanik Olarak Oluşturulan DeneySEL Gonartroz, İnterlökün-1 Reseptör Antagonisti ile Kortikosteroid Karşılaştırmalı Remisyonu: Tavşan Modeli*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-17.068 and entitled "*Mechanically induced experimental knee osteoarthritis, remission via interleukin-1 receptor antagonist versus corticosteroid: Rabbit model*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Tavşan (*Oryctolagus cuniculus*) Yeni Zelanda
Hayvan Sayısı : 15

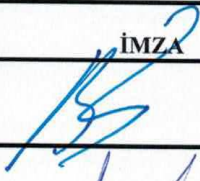
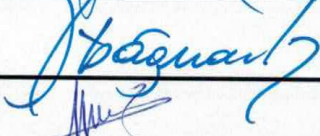
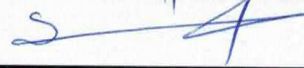
Ek:1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Esengül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :11.08.2017		TOPLANTI SAYISI : 07	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)			
Uzm.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Fatma AKAR			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ			
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL			
Doç.Dr.Emre BARIŞ		KATILAMADI	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR			
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR			
Vet.Hek.Burcu AVCI		KATILAMADI	
Osman İÇ		