



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

**SİKLOSPORİN, HYALURONİK ASİT VE KORTİKOSTEROİDİN KIKIRDAK
REJENERASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**ERDOĞAN KARADAĞ
KASIM 2004**

**SİKLOSPORİN, HYALURONİK ASİT VE KORTİKOSTEROİDİN
KIKIRDAK REJENERASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

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

**Erdoğan KARADAĞ
KASIM 2004**

ÖZET

SİKLOSPORİN, HYALURONİK ASİT VE KORTİKOSTEROİD'İN KIKIRDAK REJENERASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

KARADAĞ, Erdoğan

Uzmanlık Tezi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ

Kasım 2004, 43 sayfa

Ortalama 250 g ağırlıktaki 55 adet sıçanın sağ diz eklemlerine formaldehit enjekte edilerek OA oluşturuldu. Kontrol grubu oluşturması nedeni ile sol dize bir işlem yapılmadı.

Formaldehit enjeksiyonundan 18 gün sonra tedavi edici hyaluronik asit, steroid ve siklosporin diz eklemine enjekte edildi. Bir hafta sonra sıçanlar sakrifiye edilerek eklem kıkırdağındaki dejenerasyon histopatolojik olarak değerlendirildi. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Sağ dizlerine hyaluronik asit, steroid, siklosporin ve serum fizyolojik verildi. Hyaluronik asit uygulanan sıçanlarda kıkırdak dejenerasyonunun tamamen iyileştiği tespit edilmiştir. Steroid yapılanlarda, ilacın akut inflamasyonu tedavi ettiği kıkırdak dejenerasyonunu iyileştirmediği tespit edildi. Siklosporinin ise kıkırdak dejenerasyonunu iyileştirici etkisi olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak osteoartritte gözlenen kıkırdak dejenerasyonu ve inflamasyonun tedavisinde ilk dönemde kortizonun daha sonraki dönemlerde ise hyaluronik asidin ve siklosporinin çok daha etkili olduğu saptandı. Aynı zamanda kıkırdak iyileşmesinde hyaluronik asit siklosporinden daha etkili olduğu görülmüştür.

Bu çalışma steroid ve hyaluronik asitin kombine veya aynı anda kullanılmasının getireceği faydalar ve siklosporinin etkinliğinin histolojik olarak araştırılması gerektiğini açığa çıkarmıştır.

ABSTRACT**THE COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF CYCLOSPORIN,
HYALURONIC ACID AND CORTICOSTEROID ON THE CARTILAGE
REGENERATION**

KARADAĞ, Erdoğan

Residency Thesis Department, Orthopedic and Traumatology

Supervisor: Assoc.Prof. Orhan BÜYÜKBEBECİ

November 2004, 43 pages

Osteoarthritis was formed by injecting formaldehyde into the right knee joints of 55 rats with an average weight of 250g. No operation was done on the left knees, which were taken as the control.

Eighteen days after the injection of formaldehyde, the rats were assigned to four groups and each group received either one of the intraarticular hyaluronic acid, corticosteroid, cyclosporin or saline injection therapy. One week later, the rats were sacrificed and the degeneration in the joint cartilage was evaluated histopatologically. The cartilage degeneration was observed to have completely resolved in the hyaluronic acid group. In the corticosteroid group, the acute inflammation was arrested by the drug, but no beneficial effects were seen on the control of the degeneration process. On the other hand, cyclosporin injection *did* show some curative effect on the cartilage degeneration.

As a result, it was determined that cortisone was more effective during the early inflammatory phase of the cartilage degeneration, and hyaluronic acid and cyclosporin were more likely to be efficient in the advanced stages of the disease.

This study has revealed that combined or simultaneous use of steroid and hyaluronic acid injections may have potential benefits and the rewarding efficacy of cyclosporine in cartilage regeneration must be further investigated histologically.

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. M. Akif GÜLEÇ olmak üzere, Prof. Dr. Ömer ARPACIOĞLU, Doç. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ, Yard. Doç. Dr. H. Günhan KARAKURUM'a sonsuz saygı, minnet ve şükranlarımı sunar; bizleri yetiştirmek için büyük emek harcıyıp, sabır gösteren, meslek ahlakı eğitiminde gösterdikleri yakın ilgi ve desteklerinden dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın hazırlanmasında önemli katkıları olan Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cahit BAĞCI, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Yard. Doç. Dr. Metin KARAKÖK ve Arş. Gör. Emrah KOÇER'e, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Yard. Doç. Dr. Birgül ÖZÇIRPICI, eşim Gülendamar KARADAĞ'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Erdoğan KARADAĞ

KISALTMALAR

BMP	: Mineralize kemik proteini
CMC	: Karpometakarpal
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
CsA	: Siklosporin A
DDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
DİP	: Distal inter falangeal
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GVHR	: Growth versus host reaksiyonu
HA	: Hyaluronik asit
IGF	: Insulin benzeri büyüme faktörü
İL	: İnterlökin
İL Ra	: İnterlökin reseptör antagonisti
İNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
MMP	: Metalloproteinaz
MTP	: Metatarsofalangeal
MPA	: Metil prednisolon asetat
NAA	: Nonsteroid antiinflamatuvar ajan
NK	: Doğal öldürücü
NO	: Nitrik oksit
OA	: Osteoartrit
PGE	: Prostaglandin E
sAMP	: Siklik adenozin monofosfat
TCGF	: T hücresi büyüme faktörü
TGF	: Tümör büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktörü
UDP	: Üridin difosfat
YDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HA'nın doku ve sıvılardaki dağılımı.....	12
Tablo 2. İntraartiküler enjeksiyonda kullanılan kortikoid preparatları ve dozları.....	16
Tablo 3. Dejenerasyon skorlanması.....	22
Tablo 4. OA'deki tedavi sonuçları.....	25
Tablo 5. OA'de yüksek düzeyde bulunan sitokinler.....	31
Tablo 6. OA'de saptanan proteinazlar.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Eklem şematik yapısı.....	5
Şekil 2. HA'nın kimyasal yapısı.....	12
Şekil 3. Siklosporinin kimyasal yapısı.....	17
Şekil 4. PGE ₂ 'nin OA patogeneziindeki rolü.....	31
Şekil 5. İNOS'un OA'deki rolü.....	32
Şekil 6. OA'de MMP sentez ve sekresyonunu etkileyen faktörler.....	33
Şekil 7. Kemik perspektifinden OA patogenezi.....	34
Şekil 8. OA'de kondrositlere etkili sitokinler.....	35

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Normal diz.....	23
Resim 2. Zon 1 hasarı.....	24
Resim 3. Zon 2 hasarı.....	24
Resim 4. Zon 3 hasarı.....	25

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.NORMAL KIKIRDAK YAPISI.....	4
2.1.1.HYALİN KIKIRDAK.....	4
2.1.2. ELASTİK KIKIRDAK.....	6
2.1.3. FİBRÖZ KIKIRDAK.....	6
2.2.EKLEM KIKIRDAĞI DEJENERASYONU VE DEJENERASYONU.....	6
2.3. FORMALDEHİT.....	9
2.4.HYALURONİK ASİT.....	10
2.4.1. HYALURONİK ASİTİN BİYOKİMYASI.....	11
2.4.2. . HYALURONİK ASİTİN DOKU VE SIVILARDAKİ DAĞILIMI.....	12
2.4.3. HYALURONİK ASİTİN FİZİKSEL YAPISI.....	12
2.4.4. HYALURONİK ASİTİN BİYOSENTEZİ.....	13
2.4.5. HYALURONİK ASİTİN KATABOLİZMASI.....	13
2.4.6. HYALURONİK ASİTİN FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI.....	13
2.4.7. HYALURONİK ASİTE BAĞLANABİLEN PROTEİNLER.....	14
2.5. KORTİKOİDLER.....	14
2.6. SİKLOSPORİN.....	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1.PREPARATIN HAZIRLANMASI VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	21
3.2.İSTATİKSEL ANALİZ.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
7. KAYNAKLAR.....	37

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) sinovyal eklemlerin en sık rastlanan hastalığıdır. Eklem kıkırdağının mekanik yüklenme sonrası yavaş dejenerasyonu nedeni ile olur ve non-inflamatuvar özelliğindedir. Yaşlanmayla birlikte görülen primer dejeneratif ve eklem mekaniği bozukluğuna bağlı gelişen sekonder tipleri vardır. Hastalık aktiviteyi ve çalışma gücünü kısıtlayıcı özelliği ile önem kazanır.

Eklem dejenerasyonu; günümüzde önlenemeyen ancak medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri ile ilerlemesi kısmen durdurulabilen ve özellikle ileri yaşlarda yaygın olarak gözlenen bir bozukluktur.

Etyolojisinde kıkırdağın beslenmesini etkileyen faktörler, enfeksiyonlar, mikrotravma, aşırı kilo alımı ve heredite rol oynamaktadır.

Sinovyal eklemlerin eklem yüzleri eklem kıkırdağı ile kaplıdır. Eklem kıkırdağı uzun kemiklerin ucundaki sekonder ossifikasyon merkezi tam olarak kemikleşmeden önce ayrı bir anatomik yapı olarak ortaya çıkmaz. Bu zamana kadar eklem kıkırdağı aynı zamanda interstisyel büyümeye de katılır.

OA patogenezinde sırası ile; etyolojik ajanın etkisi ile oluşan kondrosit hasarı , buna bağlı matriksde bozulma, sinoviyitis gelişimi, inflamatuvar mediatörler ve yıkıcı enzimlerin ortama salınması ve bunun yol açtığı matriks hasarında artış, kıkırdağda yarıma, parçalanma, erozyon gelişimi ve sonuç olarak da osteoartritis gelişimi izlenir.

Eklem dejenerasyonunun eşlik ettiği durumlardan başlıcaları; osteoartrit, dejeneratif artrit, akut septik artrit, metabolik ve endokrin bozukluklar (okronozis, hemokromatozis, diabet) konjenital kemik ve eklem hastalıkları ile travmadır.

Günümüzde özellikle ağrılı osteoartritler olmak üzere eklem dejenerasyonu oluşan hastalıkların tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (NAA), intraartiküler kortizon ve hyaluronik asit (HA) uygulanması, kilo verme, fizik tedavi, egzersiz, cerrahi tedavi olarak artroskopik eklem debritleme, osteotomiler ve total

eklem protezi gibi metodlar uygulanmaktadır.

Özellikle NAA'lar geniş çapta kullanılmakta olup ağrının azaltılmasında oldukça etkilidirler. Ancak bu ajanlar hastaların bir bölümünde gastrointestinal sistemde kanama ve ülser gelişimi gibi istenmeyen yan etkiler oluşturabilmektedir.

Intraartiküler kortizon enjeksiyonu, semptomların hızla gerilemesine neden olmakta ancak osteokartilaginöz dokuda dejeneratif değişiklikleri de arttırabilmektedir. Bu yan etkinin ortadan kaldırılabilmesi amacı ile intraartikuler olarak kortizon ve HA aynı anda uygulanmaktadır. Ancak HA uygulanmasının eklem üzerindeki etkisinin ne olduğu konusunda günümüzde henüz fikir birliğine varılamamıştır. HA'nın eklem üzerinde biyokimyasal ve hücresel düzeyde rolü vardır. HA bu rolünü makromoleküler çatısı ile sinovyal sıvıya viskoelastik özellik kazandırarak ve dejenere olmuş eklem kıkırdağında rejenerasyonu sağlayarak gösterir. Ancak yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla HA'lı eklemin normal fonksiyonu üzerindeki etkisi kesin olarak gösterilememiştir. Çeşitli hayvan deneylerinde değişik modeller uygulanarak HA'nın terapötik etkinliği incelenmiştir. ön çapraz bağ rezeksiyonu, kimyasal veya doğal olarak oluşturulan osteoartrit, eklem hasarı, eklem immobilizasyonu, menisektomi, sıçanlarda kimyasal osteoartrit, septik artrit modelleri üzerinde HA'nın terapötik etkinliği ve yan etkileri araştırılmıştır.

Siklosporin bağışıklık sistemini baskılar ve iltihap belirtilerini ortadan kaldırır. Böbrek hasarına yol açabildiğinden, yalnız düşük dozlarda ve hekim gözetiminde kullanılmalıdır. Siklosporinin immünosüpresif etkisi sitokinler üzerinde meydana gelmektedir. Osteoartrit oluşumunda interlökinler (İL) ve tümör nekroz faktör (TNF) etkili olmaktadır. Romatoid artritli hastalarda siklosporinin sistemik kullanımı eklem hasarını iyi denetlediği saptanmıştır. Pahalı ve yan etkileri fazla bir ilaç olduğundan sık kullanılmamaktadır.

Daha önce yapılan hayvan deneylerinde eklem kıkırdağında dejenerasyon oluşturulması, oluşturulan dejenerasyonun incelenmesi ve tedavisi gibi yöntemlerden faydalanarak planladığımız çalışmamızda; sıçanlara intraartiküler formaldehit verildi ve eklem kıkırdaklarında dejenerasyon ve osteoartrit ortaya çıkması sağlandı. Oluşan dejenerasyon ve artrit intraartiküler uygulanan HA, kortizon ve siklosporine verdiği cevap ve çeşitli zamanlarda alınan eklem kıkırdağı örnekleri

histopatolojik olarak incelendi. Bu değerlendirmeler ışığı altında, tedavide kullanılan HA, kortizon veya siklosporinin ayrı ayrı eklem üzerinde tedavi edici etkisinin farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

A.NORMAL KIKIRDAK HİSTOLOJİSİ

Bağ dokusunun özelleşmiş şekli olan kıkırdak, kondrositler ile çok miktarda lif ve temel madde içeren ekstrasellüler matriksten oluşur. Kıkırdak dokusu glikoaminoglikan ve proteoglikanlarla zenginleştirilmiş ekstrasellüler matriksi ile özellik kazanır. Bu makromoleküller ile kollajen ve elastik lifler arasında iletişim vardır. Mikroskopik incelemede eklem kıkırdağı, amorf ana madde içinde yer alan kollajen fibriller ve kondrosit hücrelerinden oluşur. Matriks bileşenlerinin kompozisyonundaki farklılıklar üç tip kıkırdak oluşumuna yol açar. Bunlar hyalin, elastik ve fibröz kıkırdaktır (64).

1 HYALİN KIKIRDAK: En sık rastlanan kıkırdak tipidir ve çoğunu Tip II kollajen oluşturur. Vücutta epifizyal plakta, eklem yüzlerinde, solunum yolu duvarlarında ve kostaların sternumla birleşme yerlerinde bulunurlar. Hyalin kıkırdağın kuru ağırlığının % 40'ını amorf intercellüler madde içine yerleşmiş kollajen oluşturur. Matriksin % 68-70'ini su, % 13-15'ini Tip II kollajen, % 7-10'unu proteoglikan ve % 1.5'ünü da diğer kollajenler oluşturur. Kıkırdak proteoglikanları, kondroitin 4- sülfat, kondroitin 6-sülfat ve keratan sülfat içerir. Proteoglikanların 200 kadarı kovalent bağ olmaksızın HA'nın uzun molekülleri ile ilişki kurarak proteoglikan kümelerini oluşturur. Kıkırdak matriksinin önemli bir parçası da kondronektindir ve bu makromolekül, kondrositlerin matriks kollajenine yapışmasını sağlar (1).

Eklem kıkırdağı mineralinsiz ve mineralize olmak üzere iki zona ayrılır :

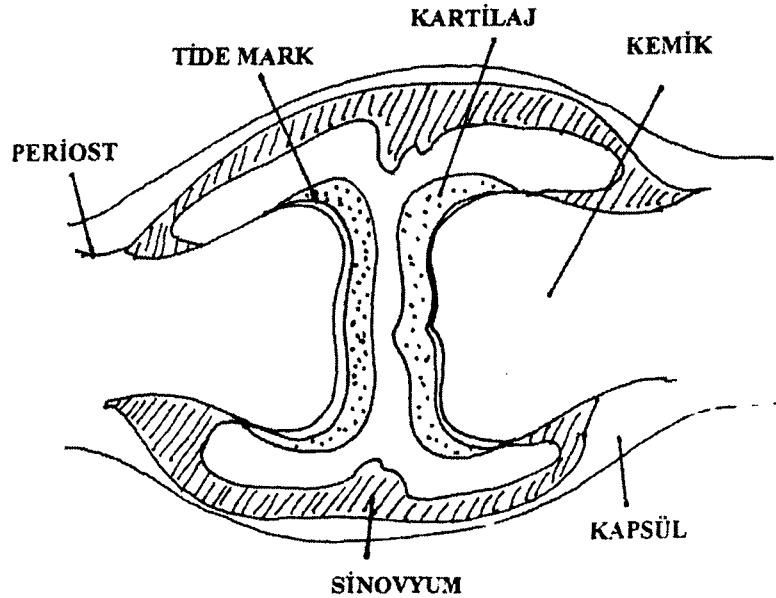
Mineralinsiz Zon;

1. Süperfisyel tanjansiyel zon (Zon I): En yüzey kısım olup eklem boşluğuna komşu zondur. Hücreler yassılaştırmış durumdadır ve kollajen liflerle beraber uzun aksları eklem yüzüne paralel olacak şekilde dizilirler. Bu zonda kollajen ve hücrelerin ara maddeye oranı göreceli olarak daha yüksektir.
2. Transizyonel (Geçiş) zon (Zon II): Hücreler daha seyrek ve daha yuvarlak şekilde görülürler.
3. Radial zon (Zon III) : Tüm eklem kıkırdağının 2/3'ünü oluşturan en geniş

zondur. Bu zonda hücre boyları uzar ancak dizilim eklem yüzüne dik olacak biçimdedir.

4. İrregüler kalsifiye zon (Zon IV): Subkondrial kemiğe en yakın, dolayısıyla eklem boşluğuna göre en derinde yer alan zondur. Hücresel dizilim radial zonda olduğu gibidir. Bu tabaka subkondral kemiğe sıkıca tutunur (Tide mark)(2).

Kıkırdağın kalınlığı değişkendir. Genellikle yük taşıyan eklemlerde en kalındır. Konveks eklem yüzlerinde en kalın, konkav eklem yüzlerinde de periferde en kalın olacak şekilde yer alır. Eklem kıkırdağının yüzü mükemmel tarzda düzgün değildir. Eklem hareketi esnasında yüzeylerin kolayca kayabilmesi için lubrikasyona gerek vardır. Eklem içinde yer alan sinovyal membranın salgıladığı sıvı eklemde bu kayganlığı sağlar. Osteoartritlerde farkedilebilen en erken değişiklik, Zon I'de ve kollajen fibrillerin oluşturduğu yarım daireler boyunca yarılmalardır. Eklem kıkırdağının şematik yapısı Şekil 1 de görülmektedir.



Şekil 1. Eklem kıkırdağının şematik yapısı

Kıkırdak dokusu, kan damarları, lenfatikleri ve sinir uçlarını içermez. Beslenmesi sinovyal sıvıdan diffüzyonla olur. Ana kaynak sinovyal sıvı iken az bir miktar subkondral kemik periferinde yer alan vasküler yapılardan (Hunter'in sirküler vasküler yapıları) diffüze olur. Bu eklem sıvısına sinovyal hücreler tarafından aktif olarak salgılanan hyaluronik asit eklenir ve sıvının viskoz karakterini verir. Sinovyal sıvı açık saman sarısı renkte, hafif alkali, protein içeriği plazmadan biraz düşüktür. Az miktarda hücre içerir ve bunların çoğu küçük lenfositlerdir (2).

Eklem kıkırdağı dışındaki hyalin kıkırdaklar, perikondrium adı verilen kıkırdak büyümesi ve tamiri için şart olan yoğun bağ dokusundan yapılmış bir tabaka ile örtülüdür. Perikondrium Tip I kollajen ve çok sayıda fibroblast içerir. Perikondriumun iç tabakasındaki hücreler fibroblasta benzemelerine karşın kondroblasttır ve kolaylıkla farklılaşarak kondrositleri oluştururlar (1).

- 2 ELASTİK KIKIRDAK: Yapısında Tip II kollajen fibriller ve hyalin kıkırdaktan farklı olarak demetler halinde bol miktarda elastik lif bulunur. Vücutta kulak sayvanında, östaki borusunda, epiglottisde ve kuneiform kıkırdakta bulunur.
- 3 FİBRÖZ KIKIRDAK: Yoğun bağ dokusu ile hyalin kıkırdak arasında bir yapıya sahiptir. Simfisis pubis ve intervertebral disklerde bulunur.

B- EKLEM KIKIRDAĞI DEJENERASYONU VE REJENERASYONU

Dejeneratif artritte en erken ve primer değişiklik, kademeli bir şekilde oluşan eklem kıkırdağındaki dejenerasyondur. İlk değişiklikler, öncelikle ağırlık taşıyan veya basınca maruz kalan alanlarda olmasına rağmen, mekanik etkilere maruz kalmayan alanlarda da değişiklikler gözlenebilir (4).

Osteoartritlerde kondrosit sentez aktivitesi ile lizozomal ve nonlizozomal enzim miktarlarında yükselme gözlenir. Bunun sonucu kollajen ve proteoglikanlarda dejenerasyon gelişir. Aynı zamanda inflamatuvar hücreler kıkırdak yüzeyinin bozulmasına yardımcı olurlar. Bu esnada endojen HA'nın konsantrasyonu ve ortalama molekül ağırlığı ile sinovyal sıvının viskoelastik ve yağlayıcı özelliği azalır (3). Oluşan dejenerasyon ve kıkırdak beslenmesindeki bozulma, sonuçta hyalin kıkırdağın elastik özelliğinin kaybına ve kıkırdağın yük taşıma kapasitesinde azalmaya yol açar.

Dejenerasyonun şiddetine bağlı olarak kollajen fibrillerin düzlemi boyunca yarılmalar olur. Hafif dejenerasyonda, sadece eklem boşluğuna bakan yüzdeki tanjansiyel tabakalarda ve eklem yüzeyine paralel şekilde yarılmalar görülür. Yarılmalar daha derin olursa "fibrilasyon" görünümü ortaya çıkar. Fibrilasyona uğrayan kıkırdağın aşınması ile yarıklar gelişir. Fibrilasyon genellikle eklem yüzüne dik oluşur ve bunun sonucu komşu kıkırdak hücreleri serbestleşir, dağılır ve bazen kaybolur. Aynı zamanda eklem yüzeyi papiller görünüm alır. Fibrilasyonun derinliği değişik boyutlarda olup bazen artiküler kıkırdağın sadece bir kısmı dejenerasyona, fibrilasyona ve destrüksiyona uğrar. Bunun sonucu sınırlı bir alanda kıkırdak incelmesi olur. Bu alanın karşısındaki eklem düzeyinde perikondrial aktivitede artış ve bunun sonucu aşırı kıkırdak büyümesi gözlenir. Sonuçta, irregüler eklem yüzü ile daralmış eklem aralığı meydana gelir. Bazen de fibrilasyon tüm eklem kıkırdağı boyunca ilerleyerek kıkırdağın tamamen ortadan kalkmasına ve kemik dokuların birbiriyle sürtünmesine sebep olur. Bu sürtünme sonunda etkilenen kemik dokusunda yoğunluk artar, trabeküller kalınlaşır ve kemik iliğinde daralma olur. Bu değişikliklerin aşama aşama meydana gelmesi ve başlangıçta eklemde belli bir alanında sınırlı kalması nedeni ile eklemde hareketlilik devam eder. Ayrıca eklem periferindeki kıkırdak ile eklem kapsülünün birleştiği alanda perikondrial aktivite artar. Yeni kıkırdak ve kemik oluşumu gözlenir. Bunun sonucunda kemik uçlarında genişleme irregüler ve nodüler yapılar (Haberdan nodülü) ve osteofitler oluşur (1).

Dejeneratif eklem hastalıklarında sinovyal doku genellikle etkilenmez. Nadiren görülen sinovitis genellikle mekanik irritasyona bağlıdır.

Osteoaritte yük almayan alanlarda dahi kıkırdak matriksi dejenere ve kollajen lifler sarmal özelliğini kaybetmiş durumdadır. Liflerin çözülmesiyle kıkırdak dokuda fibrilasyon gözlenir. Yük alan kısımlardaysa subkondrial kemikteki kalınlaşma buna eşlik eder (2).

Osteoaritte kıkırdağın dört temel radyolojik patolojik değişimi vardır:

1. Eklem kıkırdağının kalınlığında azalma
2. Osteofit yapımı
3. Subkondrial skleroz
4. Subkondrial (metafizyal) kistler

Hyalin kırırdağın rejenerasyonu perikondrium tarafından gerçekleştirilir. Kırırdak kırıldığında perikondriumdaki kondroblastlar, hasara uğramış bölgeye doğru ilerleyerek yeni kırırdağı meydana getirirler. Eklem kırırdağında yeni kırırdak oluşumu, kırırdağın derin kısımlarında yoğun olan kondrositler tarafından yapılır. Eklem kapsülüne ulaşan periferal lezyonlar veya subkondrial kemiğe uzanan santral lezyonlar hemen fibröz doku ile doldurulurlar. Subkondrial kemikte oluşan skleroz, üzerindeki kırırdağın fonksiyon ve yapısında değişiklik yaparak mikrofraktrlere yol açabilir.

Osteoartritte eklem kırırdağının çok sınırlı bir tamir kapasitesi vardır. Bu iki değişik mekanizmayla olur:

1. İntrensek tamir: Kondrositler proliferer olur, sayıca çoğalır ve ara madde salgılayarak tamirini gerçekleştirirler. Bu şekilde gelişen tamir ancak parsiyel kırırdak defektlerinde olur ve gerçek anlamda yeni hyalen kırırdak yapımıyla sonuçlanır.
2. Ekstrensek tamir: Kırırdak dokunun tam kat defektlerinde subkondrial kemikte kanama olur. Organize olan hematom metaplaziye uğrayarak fibröz kırırdak doku yapar. Bu yapı hyalen kırırdağa göre daha frajil ve yük taşıma kapasitesi çok daha azdır.

Bu sınırlı tamir kapasitesi nedeniyle kırırdakta büyük bir defekt olduğu zaman bunun tamiri pratik olarak mümkün değildir. Osteoartritte ise kırırdak hasarının mekanizması normal bir eklem kırırdağındaki doku defektlerinden çok daha karışık dejenerasyon süreçlerini içerir. Normal koşullarda kırırdak doku da tıpkı kemik gibi bir yıkım ve yeniden yapım süreci içindedir (turn-over). Matriksin yıkım ve yeniden yapımı katabolik ve anabolik medyatörler tarafından yönetilir. Bu düzende insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) anabolik tarafta yer alır ve IGF-1'in intraartiküler verilmesi ile osteoartrit sürecinin yavaşlatılabildiği deneysel olarak gösterilmiştir. Tümör büyüme faktörü (TGF)'de kondrositlerde mitojenik etki gösterir. Ancak dokunun cevabı yaş ile azalmaktadır. TNF ve İL-1 ise katabolik medyatrlerdendir. Osteoartritde bu dengenin anabolik mediatörlere verilen cevapta bir azalma sonucu doku yıkımında bir artışla sonuçlandığı kabul edilir (2).

TNF- alfa iltihabın devamını sağlar, başka sitokinlerin serbest kalmasını teşvik

eder ve böylece ilave savunma hücrelerini de harekete geçirir. Kıkırdağı ile romatizmaya bağlı olarak değişime uğramış dokuların sınırında özellikle yüksek miktarda bulunmaktadır.

İL-1 kıkırdak ve kemikteki hasarlardan sorumludur ve eklem bozulmasına neden olur. İL-1'in doğal karşıtı vardır, İL-1 Reseptör Antagonisti (İL-1Ra) İL-1'in etkilerini nötr hale getirmektedir. Sağlıklı bir dokuda İL-1 ile İL-1Ra dengede olurlar.

Osteoartrit sinovyal eklemlerin bir hastalığıdır ve bu nedenle sinovyal sıvısı olan tüm eklemler bu hastalığa yakalanabilir. En çok ellerde distal interfalangeal (DİP) ve carpometacarpal (CMC) eklem, ayak parmakları, birinci metatarsfalangeal (MTP) eklem, büyük eklemlerden diz ve kalça bu hastalığa yakalanır. Vertebraların sinovyal eklem özelliğinde olan posterior faset eklemleri bu hastalığa yakalanabilir.

Primer OA'in etyolojisi kesin olarak bilinmemekte ve hastalık idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

Sekonder OA, bilinen bir nedene bağlı olarak eklemde OA sürecinin tetiklenmesidir. Bu nedenler çok çeşitli olabilir:

1. Mekanik nedenler;
 - a. Doğumsal-gelişimsel eklem hastalıkları, Multiple Epifizyal Displazi
 - b. Posttravmatik artritler, malunionlar
 - c. Avasküler nekroz
2. Kimyasal nedenler; eklem içine yapılan enjeksiyonlar, hemofilik artropati
3. Hormonal nedenler; hipotiroidi ve hipertroidi
4. Metabolik nedenler; gut, kristal artropati (4).

C- FORMALDEHİT

Formaldehit havaya verdiği buhar ile üst solunum yolu mukozası, cilt ve konjonktivayı tahriş edici, lokomotor aktiviteyi kısıtlayıcı etkiye sahip , hoş olmayan kokuya da neden olan organik bir bileşiktir. Tüm memelilerde görülen bir metabolittir. Deney hayvanlarının formaldehite maruz bırakılması, ekzojen formaldehitin hızla hücre içi DNA, RNA ve protein havuzları ile metabolik olarak birleşmesi ve bu makro moleküllerle kovalent bağlar kurmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu hızlı kovalent

reaksiyonlar genellikle onun toksik etkilerinin temel esası olarak kabul edilmektedir. Kabul edilebilir üst sınır 0.3 ppm'dir (5).

D- HYALURONİK ASİT (HA)

Mayer ve Palmar tarafından 1934'te tanımlanmış olup ilk olarak gözün vitröz cisiminden izole edilmiştir. İsmi "Hyalos" kelimesinden türemiş olan bu madde daha sonra insan göbek kordonundan , büyükbaş hayvanların sinovyal sıvısından ve horoz ibiğinden elde edilmiştir.

Sinovyayı döşeyen B- sinovisitler tarafından sentez edilen endojen HA, sinovyal sıvıda serbest olarak 2-3 mg/ml oranında bulunur (3). HA'nın makromoleküler çatısının kendisine fiziksel özellikler kazandırdığı, molekül ağırlığına ve konsantrasyonuna bağlı olarak hücreler üzerinde etkisini gösterdiği bilinmektedir.

Normal eklemlerde kıkırdak tabakası üzerinde HA'nın oluşturduğu amorf bir tabaka vardır. Bu amorf tabaka "elektron - dense" materyal olarak elektron mikroskobunda eklem yüzeyinde gözlenmiştir. 1-2 µ kalınlıktaki bu tabaka lizozomal enzimlere karşı engel oluşturur ve kıkırdak matriksinden sızan protein, proteoglikan ve metabolitlerin sızmasını durdurur (6). Bu tabakanın iltihap hücrelerinin ve litik enzimlerin etkisiyle kaybolması, kıkırdak yüzeyinde bozulmaya yol açar ve dejenerasyonun başlamasına neden olur. Dejeneratif eklem hastalığında kıkırdak yıkımı sonrası HA fragmanları serbest hale geçer. Bu olay ise dejeneratif artritte rejenerasyon mekanizmasını başlatır (7). HA dejeneratif eklem hastalığı yanında akut timpanik membran perforasyonlarında, yara iyileşmesinde ve iltihabi durumlarda da kullanılmaktadır.

Eksojen HA'nın primer etkisi ve aşağıda belirtilen sekonder etkileri yardımıyla kıkırdakta rejenerasyonunu başlattığı ve inflamasyonun gerilemesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bunlar:

- a. Endojen HA'in sinovial membran tarafından sentezi artar.
- b. Sinovial sıvıdaki inflamatuvar mediatörler bağlanır.
- c. Moleküler bir süzgeç rolü oynayarak bakterilerin, enzimatik olarak aktif moleküllerin ve inflamatuvar hücrelerin çoğalmasını önler.

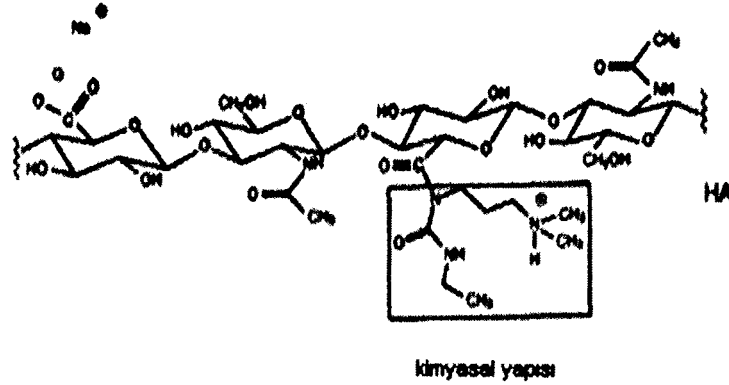
- d. Hastalıkla eklemden analjezik etki oluşturur.
- e. Kondrosit aktivitesini regüle eder.
- f. Beyaz hücrelerin fagositik ve kemotaktik özelliklerini azaltır.

Normal konsantrasyonda ve molekül ağırlığındaki HA, myoblastların diferansiyasyonunu inhibe edip kondroblastların diferansiyasyonunu stimüle eder. Ayrıca vasküler endotelial hücrelerin migrasyonunu, lenfosit proliferasyonunu ve nötrofil fonksiyonunu artırır.

HA, kıkırdakta ve diğer dokularda proteoglikanlara bağlanır ve ekstrasellüler matriksin organizasyonunda yapısal rol oynar. Aynı zamanda osteoartritin en erken döneminde eklem kıkırdağındaki hücrelerde ve proteoglikan sentezinde artışın her ikisini de inhibe etmeye çalışarak, semptomların oluşmasını ve osteoartritin ilerlemesini engellemeye çalışır (6). Destruktif eklem hastalıklarında ise, HA fragmanları serbest hale geçerek rejenerasyon mekanizmasını başlatır. Kollajen, protein ve glikozamino-glikanların yapımı, proliferasyon ve hipermetabolizmaya eşlik eder. Yani HA, rejenerasyon olaylarında biyolojik uyarıcı görevi yapar ve böylece ekstrasellüler matriksin yeniden oluşumuna yardımcı olur. Eksojen HA uygulaması da muhtemelen bu etkinin artışına neden olmaktadır (3).

1- HA'nın biyokimyası

HA, normalde eklem boşluğu ve eklem kıkırdağı içinde bulunan, yapısında herbiri düz polimer zincir oluşturmak için 1.4-B bağlantıları ile eşit moleküllerle bağlanmış, D- glukuronik asit ve N- asetil-D- glukozamin içeren, tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşmuş lineer polisakkarittir. HA'nın kimyasal yapısı Şekil 2' de görülmektedir.



Şekil 2. HA'nın kimyasal yapısı

Prekürsörleri üridin difosfat (UDP) - glukuronik asid ve UDP - N asetilglukozamindir (57).

2- HA'nın doku ve sıvılardaki dağılımı (Tablo 1)

Tablo 1. HA'nın doku ve sıvılardaki dağılımı

Doku veya sıvı	Konsantrasyon (mg/l)
Göbek kordonu	4100
Sinovyal sıvı	1420-3600
Vitröz cisim	140-338
Deri	200
Torasik lenf sıvısı	8.5-18
İdrar	0.1-0.5
Serum	0.01-0.1

3- HA'nın fiziksel yapısı

Lineer zincir yapısında olan HA'nın molekül ağırlığı ve çözünürlüğü bulunduğu dokuya göre değişiklik gösterir.

HA, hidrojen bağları ile stabilize olmuş yapıya sahiptir ve bu yapı, zincirin rijiditesini sağlar. HA molekülü tamamen sferik şekilde olup % 0.1 polisakkarit içerir ve geri kalan kısmı sudur. HA zincirleri % 0.1'lik konsantrasyonu üzerinde iken dağınık halde bulunur. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise düzenli bir çatı

oluşturarak değişik fiziksel özellikler gösterir (57).

4- HA biyosentezi

HA, UDP-N-asetilglukozamin ve UDP-glukoronik asitten sentez edilir. HA sentezinin sitoplazma membranında gerçekleştiği ve sentez edici enzimin de burada bulunduğu son zamanlarda ortaya konmuştur (8). Sentez, membranın iç kısmında olur ve HA zinciri perisellüler boşluğa doğru büyüme gösterir. HA dışındaki diğer bağ dokusu polisakkaritleri ise golgi cisminde sentezlenmektedir.

Fosfat grupları içeren "HA sentaz" enzimini Main tarafından fibroblastlardan izole edilmiştir (8-9). Bu enzim üç alt üniteden ve her alt üniteye iki peptidten oluşur. Büyük alt üniteye polipeptid zincirlerinde, UDP - glukuronik asit ve UDP - N asetilglukozamin bağlayan alanlar bulunur.

5- HA katabolizması

Kandaki yarılanma ömrü 2-5 dakika olan HA periferik dokularda üretilerek lenfatiklerle lenf nodlarına taşınır (13). Burada HA'nın bir kısmı metabolize edilir, geri kalanı genel dolaşıma katılır. HA'nın çoğunluğu karaciğer, geri kalanı ise dalak, lenf nodu ve kemik iliğinde depolanır (11).

Karaciğer sirozunda uptake'nin azalması, romatoid artritte sentezin artması ile HA'nın serum seviyeleri yükselir (15- 16).

Karaciğerde HA metabolizmasından sorumlu olan hücreler sinüzoidlerdeki endotel hücreleridir. Bu hücreler HA'ya karşı yüksek afiniteleri olan HA reseptörleri taşırlar ve bu reseptörler aynı zamanda kondrotin sülfata da bağlanırlar (12). Bu reseptörlere bağlanan HA hücre içine girer, lizozomlara taşınır ve burada asetat ve laktata kadar parçalanır. Glomerüllerden filtre olan ve idrarda görülen sadece minör fraksiyonlardır. HA'nın ortalama serum konsantrasyonu 30-40 µg/l dir (14).

6-HA'nın fizyolojik fonksiyonları

a- Akım rezistansı

Ekstrasellüler matriksteki HA ve diğer polisakkaritlerin önemli fonksiyonlarından biri su akışına karşı bariyer oluşturmak ve hidrolik iletkenliği azaltmaktır. Genellikle HA ve ekstrasellüler polisakkaritler, moleküller çatılarında bulunan küçük boyuttaki porlar nedeniyle doku kompartmanları arasındaki kitlesel su geçişini engeller. HA konsantrasyonunun 0.1 mg/ml'den 10 mg/ml'e çıkması ile iletkenliğin bin defa azaldığı gözlenmiştir (17).

b- Ozmotik basınç

Ozmotik tamponlayıcı maddeler olarak görev yapan HA diğer bağ dokusu polisakkaritlerinin oluşturdukları ozmotik basınç, dokulardaki su homeostazında önemli rol oynar ve polisakkaritlerin ozmotik basıncı da konsantrasyonlarına bağlı olarak değişir (17).

7- HA'ya bağlanabilen proteinler

HA'ya non-kovalent şekilde spesifik bağlanan proteinler şunlardır (18,20);

- a. Hyaluronidaz
- b. Antikorlar
- c. Proteoglikanlar ve link proteinler
- d. HA hücre yüzey reseptörleri (18)
- e. Doku ve sıvılardan elde edilen HA bağlayıcı proteinler (19,20)
- f. HA'nın hücre sel etkisi

E. KORTİKÖİDLER

Kortikoidler, sürrenal korteksinden salgılanan bütün steroidlere verilen isimdir. Bunlar yapı ve etkilerine göre sınıflandırılırlar (23):

1-Mineralokortikoidler

2-Glukokortikoidler (kortikosteroidler)

3-Androjenler, östrojenler ve gestasenler

Tüm steroidlerin temel yapısı siklopentanopenhidrofenantren iskeletidir. Glukokortikoidler, hücrelerde spesifik reseptörlere bağlanırlar. Oluşan kortikoid-reseptör kompleksi de nükleus membranını geçerek kromatine bağlanır ve bunun sonucu çeşitli proteinlerin yapımı uyarılır. Bu oluşumun klinik etkileri de birkaç saat

içinde görülür.

Kortikoidlerin başlıca etkileri şunlardır:

- a Lenfosit-monosit ve eozinofili sayısında azalma
- b Nötrofil sayısında artış
- c Yüksek doz ve sık aralıklarla eklem içine uygulandığında kıkırdak metabolizmasında bozulmaya ve erken artroza neden olmak
- d Yüksek dozda hücrel aktiviteyi bloke etmek
- e RNA, DNA, protein ve HA sentezini artırmak
- f Kan glukozunu artırmak

Kortikoidler, fosfolifaz A₂ antagonisti olan ve lipokortin adı verilen bir substans aracılığı ile etkisini gösterir. Lipokortin, araşidonik asit oluşumunu baskılayarak prostoglandinlerin, lökotrienlerin ve tromboksan A₂'nin sentezini inhibe eder. NAA ise sadece siklooksijenazlar üzerinden etkili olurlar. Dolayısıyla kortikosteroidlerin etkisi NAA'dan daha fazladır. Kortikoidler terapötik dozlarda organizmanın birçok fonksiyonundan sorumlu İL-1'in oluşumunu frenler. İL-1, başta makrofajlar ve T yardımcı hücreler olmak üzere tüm hücrelerde spesifik membran reseptörü olan bir proteindir. Buna karşılık İL-1, hipotalamus üzerinden feedback yolu ile glikokortikoidleri indükler. Glikokortikoidler ile İL-1 arasındaki dengenin, organizmanın enfeksiyonlara ve diğer hasarlara karşı vereceği cevapta önemli etkisi vardır. İL-1 aynı zamanda prostoglandinleri ve plazminojen aktivatörünü stimüle eder. Tüm bu olaylar akut iltihabi olayları (ödem ve kapiller dilatasyon) ve kronik iltihabi olayları (kapiller ve fibroblast proliferasyonu) baskılar ve yapışıklıkların oluşumun engeller. İL-1 aynı zamanda ateş, lökositoz ve seroreaktif proteinin (CRP) de oluşumundan sorumludur ve kronik poliartritin oluşumunda ara mediatör olup sinovitis ve proteoglikan yıkımına yol açar, osteoblastları aktive eder. Bu olgularda hem eklemden hemde kanda İL-1 yükselmiştir. Glikokortikoidler 8 saat içinde İL-1'in oluşumunu baskılayarak eklem ve kandaki düzeylerinin düşmesini sağlar (23).

Artrit tedavisinde özellikle antiinflamatuvar etkisinden dolayı kullanılan glikokortikoidler, ayrıca artralji, dejeneratif artritler, allerjik durumlar, yerine koyma tedavisi, immunsupresyon, romatizmal hastalıklar, bazı dermatolojik hastalıklar, şok, ağır enfeksiyon ve otoimmün hastalıklarda da kullanılmaktadır. Kortikoidler

intraartiküler olarak, kronik eklem iltihapları, hidrops artikularum, gut, psödogut ve eksudatif artritte kullanılır. Ancak bakteriyel artrit, ağır ve genel enfeksiyonlar, eklem çevresindeki bakteriyel enfeksiyonlar, sürekli tekrarlayan eklem yapışiklıkları ve iltihabi reaksiyon göstermeyen dejeneratif eklem hastalıklarında kullanılması kontrendikedir (23).

Günümüzde, intraartiküler enjeksiyonlarda en sık kullanılan kortikoidler, prednizolan asetat, triamsinolon asetonid, triamsinolon hekzasefonid ve deksametazon asetat olup dozajları eklem büyüklüğüne göre değişmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: İntraartiküler enjeksiyonlarda kullanılan kortikoid preparatları ve dozajları.

Eklem	Prednizolon asetat (mg)	Triamsinolon hekzasefonid (mg)	Triamsinolon hekzasefonid (mg)	Deksametazon asetat (mg)
Büyük	50	20-40	10-20	4-8
Orta	25	10-20	5-10	2-4
Küçük	10-25	5-10	2-5	1-2

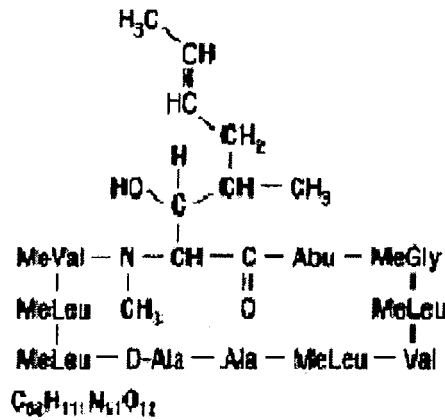
İntraartiküler kortikoid preparatı seçiminde dikkat edilecek özellikler şunlardır:

- a- Eklemde etkisini uzun süre devam ettirmeli
- b- Genel etkisi az olmalı ve eklemde en az oranda rezorbe olmalı

Bu özelliklere en uygun olan preparat triamsinolon hekzasetonid olup eklemde 6 gün süre ile kalır ve 3. gün sonunda ancak %38'i emilir (22).

F- SİKLOSPORİN

Tolypocladium inflatum Gama adlı fungusdan elde edilen 11 amino asitli (undekapeptid), siklik bir polipeptiddir. Siklosporinin kimyasal yapısı Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3 . Siklosporinin kimyasal yapısı

Halen kullanılan immunosupresif ilaçların efikasitesi en yüksek olanıdır. Antijenin tanınmasını izleyen otoimmün cevabın erken basamaklarını önleyerek immunosupresyon yapar. Daha önceden gelişmiş bir otoimmün cevabı veya gelişmiş red reaksiyonunu tedavi edemez, fakat gelişmeden önce verilerek cevabın veya reaksiyonun oluşmasını önler. İndükleyici / yardımcı alt tipi T lenfositlerini (CD4) selektif bir şekilde inhibe eder; bunların antijen veya mitojen sataşması sonucu proliferasyonunu önler ve hücre siklusunun istirahat döneminde kalmasına neden olur. Olgun T lenfositleri üzerinde etkisizdir; bu nedenle antijen sataşmasından (örn. allojenik transplantasyonundan) sonra mümkün olduğu kadar erken, tercihan 24 saat içinde uygulanılmaya başlanmalıdır. İL-2 T hücresi büyüme faktöründe (TCGF) dahil olmak üzere lenfokin üretimini ve serbestleşmesini inhibe etmektedir. Siklosporin hücre siklusunun G^0 yada G^1 fazlarında istirahat halindeki lenfositleri bloke ettiği görülür ve aktif T hücrelerinin antijen uyarımlı lenfokin salınımını ihhibe eder. Siklosporin spesifik olarak ve reversibl bir biçimde lenfositler üzerinde etkin olduğunu göstermektedir (24). Siklosporin kanda; plazmada % 33-47, lenfositlerde %4-9, granülositlerde % 5-12 ve eritrositlerde % 41-58 düzeyinde bulunur.

İmmunosupresif etkisinin üç önemli özelliği vardır:

1. Süpresör lenfositlerin (CD8) fonksiyonunu bozmaz; CD4'ler tarafından yapılan ve CD8'leri indükleyen lenfokinlerin yapımına dokunmaz,
2. Benzeri diğer ilaçların aksine miyelosüpresyon yapmaz,
3. Doğal öldürücü lenfositleri (NK) inhibe etmez.

Makrofajlar üzerindeki inhibitör etkinliği yetersiz derecede olduğundan, bu hücreleri de baskılamak için prednizon ile birlikte kullanılır. T hücresine bağlı antijenlerin yaptığı mitojenik etkinliği ve İL-2, İL-2 reseptörü, İL-3, İL-4, TNF-1alfa ve gama geç oluşan duyarlılık reaksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder. B lenfositlerinin antikor üretimini ve kemik iliğinde granülosit- koloni stimüle edici, faktör üretimini azaltır. İn vitro incelemeler, duyarlı T lenfosit türlerinde antijenik ve mutajenik stimulusların fosfoinozidaz-protein kinaz C sistemi üzerinden yaptığı aktivasyonu, siklosporinin ikinci habercilerin (diasilgliserol ve inozitol trifosfat) distalinde kalan bir basamakta engellediğini göstermiştir. Bu engelleme için hücrede kendine özgü bir siklofilin proteini ile birleşmesi gerekir. Siklofilinler, "peptidil prolin sis-trans izomeraz" (rotamaz) etkinliği gösterirler ve bu enzim hücre proliferasyonuna katkıda bulunan prolinli proteinlerin uygun bir tersiyer yapı kazanmalarını sağlar. Siklosporin- siklofilin kompleksinin, T lenfosit aktivasyonunu engellemesinde; enzimin inhibe edilmiş olmasının mı yoksa kompleksin başka bir etkisinin mi rol oynadığı bilinmemektedir. İn Vitro deneylerde duyarlı T lenfositlerinin supresyonu için, siklosporinin; lenfosit, aktive edici stimulusa (antijen gibi) maruz kaldıktan sonra erken (en fazla 3 saat içinde) ortama konulmasının gerektiği bulunmuştur.

İmmunosupresif etkisini T-hücre reseptöre sinyal transdüksiyon yolunu siklosporin A (CsA)-cyclophilin kompleksi oluşumu ve bu oluşumda calcineurin (protein fosfataz 2B) inhibe ederek yapar. Calcineurin ise diğer İL-1 alfa lipopolisakkaridlerin ve TNF- alfa'nın indüklediği nitrik oksit (NO) sentezini inhibe eder (43).

Siklosporin mide barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Bu nedenle ağızdan alınabilir; fakat biyoyararlanımı fazla değişkendir (ortalama %30). Plazmada lipoproteinlerden düşük dansiteli lipoprotein (DDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) bağlanmış olarak taşınır; reseptör aracılı endositozla DDL reseptörü taşıyan hücrelere girebilir. Dokularda dağılımı DDL reseptörlerinin dağılımına uyar; bu nedenle karaciğer, endokrin bezler, böbrekler ve yağ dokusu hücrelerinde toplanır. Barsak ve beyinde çok az bulunur. Plazma DDL düzeyinin düştüğü durumlarda toksisitesi artar; bu durumlarda beyine giriş arttığından psikiyatrik yan etkileri de artar. Karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilmek sureti ile

elimine edilir; metabolitleri büyük ölçüde safra ile itrah edilir. Eliminasyon hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Eliminasyon yarı ömrü uzundur (ortalama 27 saat).

Klinikte başlıca üç indikasyon grubunda kullanılır;

1. Allojenik organ transplantasyonunda red reaksiyonunun önlenmesinde,
2. Kemik iliği transplantasyonundan sonra gelişebilen Growth versus host reaksiyonunun (GVHR) önlenmesi ve gelişmişse tedavisinde,
3. Otoimmün hastalıkların tedavisinde.

En ciddi yan etkileri nefrotoksisite, nörotoksisite, tromboembolizm, hepatotoksisite hipertansiyondur. Daha az ciddi olanlar ise gingiva hiperplazisi ve hirsutizmdir. Ürik asidin renal itrahını azalttığı için hiperürisemi yapar. Kanda total kolesterol ve LDL kolesterolü düzeyini yükseltir. Bu olay muhtemelen karaciğerde kolesterolün safra asitlerine dönüşümünde rol oynayan 26-hidroksilazın inhibisyonuna bağlıdır. Hipertansif etkisinin; kısmen damar endotelini bozmasına ve endotel kaynaklı gevşetici faktör oluşumunu azaltmasına bağlı olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Piramidal sistemde ve serebellumda disfonksiyona, periferik nöropatiye ve nisbeten sık olarak konfüzyon ve dezoryantasyon gibi psikiatrik bozukluklara neden olur. İnjesiyon şeklinin çözücüsü anaflaktoid reaksiyona neden olduğu için mümkün olduğu kadar ağızdan kullanılmalıdır. Diğer immünsüpresifler gibi uzun süre kullanıldığında iatrojenik kanser riskini az da olsa artırır; özellikle malign lenfoma yapar.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deney Hayvanları Araştırma Ünitesinin katkılarıyla yapılmıştır.

Araştırma 250-300 gram ağırlığında, genç erişkin erkek olan toplam 55 adet albino sıçan üzerinde yapıldı. Hayvanlar oda sıcaklığı 16-20°C, ışık periyodu 12 saat olacak şekilde ayarlanan metal kafeslerde tutuldu. Bu arada gıda ve su ihtiyacı standart bir şekilde karşılandı.

55 adet sıçanın sağ dizlerine deneysel artrit oluşturmak amacı ile 0.2 ml %1 'lik formaldehit intraartiküler olarak verildi. Sol dizlere ise kontrol amacıyla hiçbir işlem yapılmadı. Intraartiküler formalin verilmesinden 2 hafta sonra 11 adet sıçan intraabdominal pentotal verilerek öldürüldü. Oluşturulan artrit derecesini saptamak için sol ve sağ diz eklemlerinden preparat hazırlamak için alınan dizler % 10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde patoloji laboratuvarına götürüldü. Kalan 44 sıçan deneysel artrit oluşturulmasından 2 hafta sonra her birinde 11 sıçan bulunan 4 gruba ayrıldı ve her bir gruba aşağıda belirtilen tedavi yöntemleri uygulandı.

Birinci grup (HA grubu): Bu gruptaki sıçanlara deneysel artrit oluşturulduktan sonra 7-14 ve 21. günlerde intraartiküler 0.05 ml HA verildi.

İkinci grup metil prednisolon asetat (MPA) grubu: Bu gruptaki sıçanlara birinci grup ile eş zamanlı olarak intraartiküler 0.05 ml metil prednisolon asetat verildi.

Üçüncü grup (siklosporin grubu): Bu gruptaki sıçanlara diğer gruptaki sıçanlarla eş zamanlı olarak intraartiküler olarak 0.05 ml siklosporin verildi.

Dördüncü grup (kontrol grubu): Bu gruptaki sıçanlara ise diğer gruplarla aynı zamanlarda intraartiküler 0.05 ml serum fizyolojik verildi.

Son tedaviden iki hafta sonra sıçanlar intraabdominal 250 mg/kg pentotal verilerek öldürüldü ve artritli diz eklemlerinden hazırlanan preparatlar patoloji laboratuvarına gönderildi.

Preparatın hazırlanması ve histopatolojik değerlendirme:

Sıçanların artritli dizlerinden alınan doku örnekleri tamponlanmış %10'luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Daha sonra % 10'luk formik asitte 72 saat bekletilerek dekalsifiye edildi. Eklem yüzünde kristalardan ve bu iki krista arasında kalan bölgenin tam ortasından vertikal kesitler alındı. Dekalsifikasyon işlemlerinden sonra eklem kıkırdağı ve sinovyal membran içeren 3 mm kalınlığında örnekler alındı. Dekalsifiye edilen bu örnekler parafine gömüldü. Daha sonra 4 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin-eozin boyaları ile boyandı.

Ayrıca kontrol grubu oluşturmak amacı ile ilaç verilmeyen diz eklemlerinden alınan örneklerde histopatolojik olarak incelendi.

Histopatolojik değerlendirme hastanemiz patoloji kliniğinde görevli 2 patoloj tarafından beraber incelendi. Kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Histopatolojik değerlendirmede, eklem kıkırdağındaki dejenerasyonun varlığı ve şiddeti ile ilgili değişiklikler araştırıldı. Dejenerasyonun şiddeti aşağıda belirlenerek skorlandı (Tablo 3).

Tablo 3: Dejenerasyonun skorlanması.

(-) Dejenerasyon yok	Normal eklem yüzeyi
(+) Hafif dejenerasyon	Zon 1
(++) Orta dejenerasyon	Zon 2
(+++) Şiddetli dejenerasyon	Zon 3
(++++) Kıkırdak total kaybı	

İstatiksel analiz

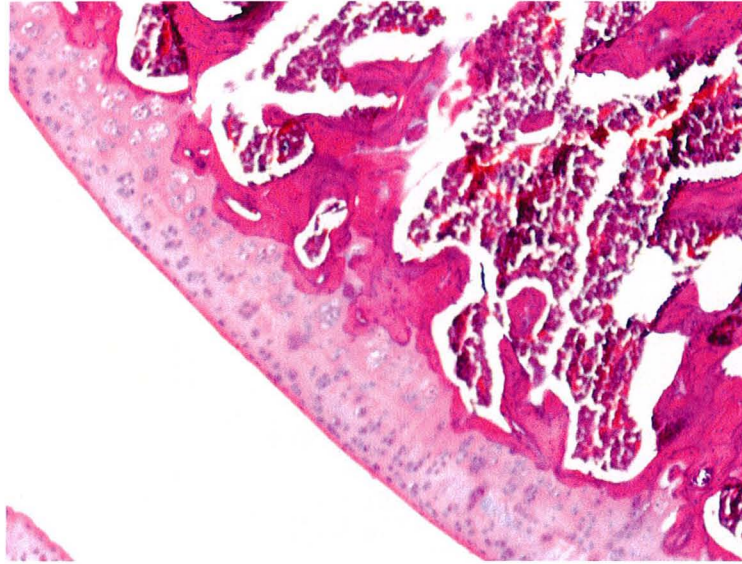
Çalışmamızda tedavi sonrası iyileşen, az iyileşen ve iyileşmeyen şeklinde değerlendirmeye aldık. Yaptığımız çalışmayı Chi-square testi ile değerlendirdik.

P<0,05 anlamlı kabul edildi.

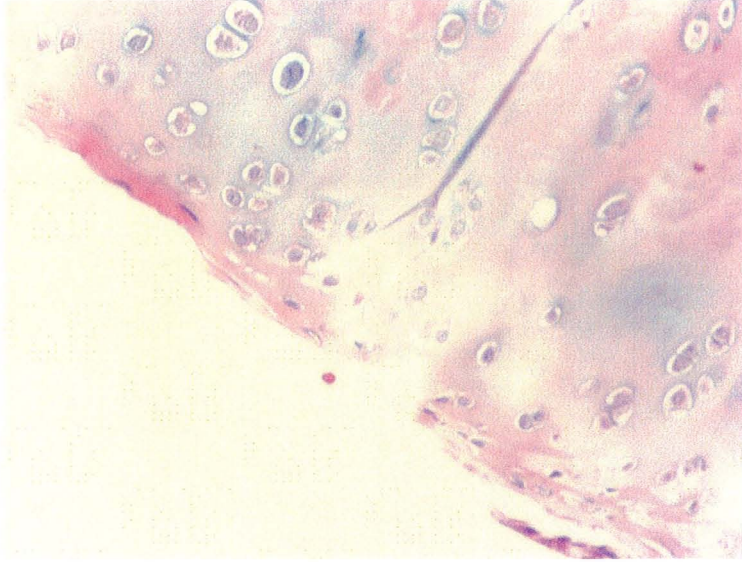
BULGULAR

Deneyisel artrit oluşturulan 11 sıçan 2 hafta sonra öldürülerek artritli eklemi histopatolojik olarak incelendi. Bu sıçanlarda artrit oluşturulan sağ diz eklem kıkırdağında Zon 2 ve daha az Zon 3 düzeyinde harabiyet olduğu tespit edildi.

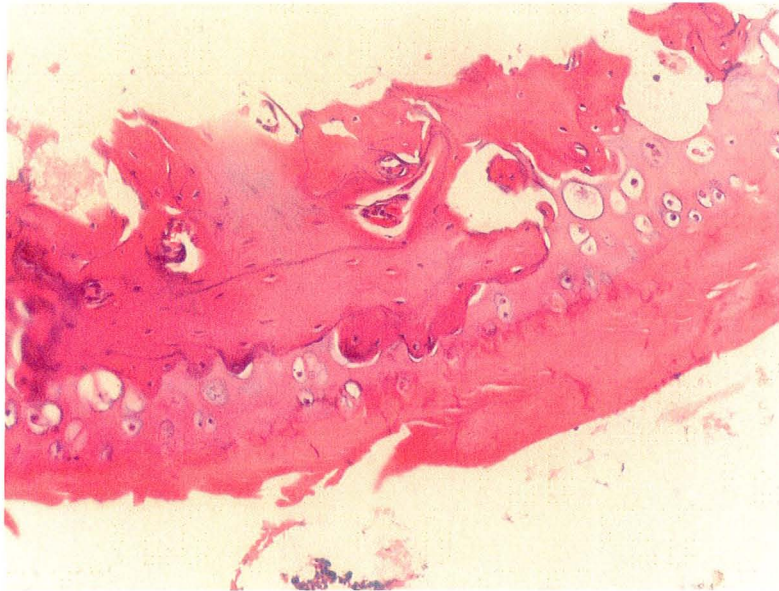
(-) Dejenerasyon yok; normal eklem yüzey (Resim 1). (+) Hafif dejenerasyon; eklem yüzeyinde zon 1'de hafif tabakalanma şeklinde yaralanmalar var (Resim 2). (++)Orta derecede dejenerasyon; eklem yüzeyinde intermediate zona (zon 2) kadar inen yarılmalar var (Resim 3). (+++)Şiddetli dejenerasyon eklem yüzeyinde zon 3'e kadar inen yarılmalar ve fibrilasyon var (Resim 4). (+++++) Kıkırdak kaybı, eklem yüzeyinde kıkırdak dokusunun tamamen ortadan kalkması ve subkondral kemik dokusunun görülmesi (25).



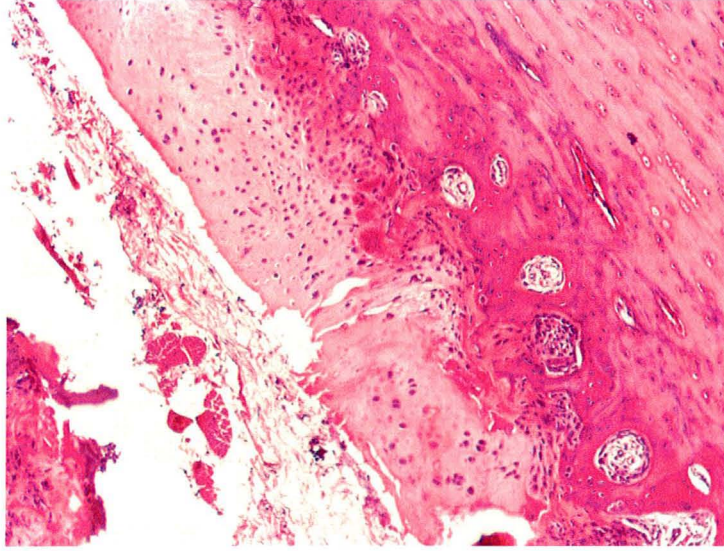
Resim 1: Osteoartrit oluşturulmayan normal diz



Resim 2: Zon 1 hasarı



Resim 3: Zon 2 hasarı



Resim 4: Zon 3 hasarı

Gruplardaki histolojik sonuçların değerlendirilmesi Tablo'4 de görülmektedir.

Tablo 4. Osteoartrit'teki tedavi sonuçları

	Az iyileşen	Tam iyileşen	İyileşmeyen	Toplam
MPA	8	3	0	11
HA	1	10	0	11
CsA	4	6	1	11

HA ve siklosporin gruplarındaki kıkırdak iyileşmesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.0027$). MPA grubunda, kıkırdak iyileşmesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak bulundu ($P<0.05$). Gruplar karşılaştırıldığında HA ve siklosporin grubundaki kıkırdak iyileşmesinin MPA grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($P<0.05$).

TARTIŞMA

Formaldehitin ayak tabanına yapılan enjeksiyon sonucu dokuda inflamasyon ve erozyon oluştuğu tespit edilmiştir (29). Ayrıca formaldehitin mukoza ve konjunktivaya teması ile inflamasyon ve erozyon oluştuğu görölmüştür (58).

Deneysel artrit oluşturmak için çeşitli yöntemler denenmiştir. Schiavinato ve ark. köpeklerde diz ön çapraz bağlarını keserek deneysel OA modeli oluşturmuşlardır (31). Ghosh ve ark. koyunlarda medial menisektomi yaparak erken dönem OA meydana getirmişlerdir (32). Ayrıca eklem içine formalin, histamin veya serotonin verilmesi ile de artrit oluşturulabileceği ve sıçanlarda oluşturulan bu artrit modellerinin insanda oluşan doğal artrite en yakın modeller olduğu belirtilmiştir (29,30).

Eklem aralığında formaldehit enjeksiyonu ile eklemde oluşturulan inflamasyon sonucu ortaya çıkan kondrolitik enzimler, HA ve kıkırdak matriksin yapısını bozarak kıkırdakta dejenerasyona yol açar. Kıkırdak dejenerasyonları mikroskobik olarak yarılmalara, parçalanmalara, fibrilasyonlara ve kıkırdak kaybı şeklinde kendini gösterir (30). Eklem kıkırdağındaki bu dejeneratif değişikliklerin oluşumunda mekanik, metabolik ve yangı faktörleri birlikte etkili olmaktadır. Çalışmamızda intraartiküler formaldehit verildikten iki hafta sonra yapılan histopatolojik incelemede kıkırdak yüzeyinde dejeneratif OA bulguları elde edildi.

HA dejeneratif eklemde sinovyal sıvının normalizasyonunu sağlayarak kıkırdağın yıkımını engeller, rejenerasyonu başlatır ve bunun yanında analjezik ve antiinflamatuvar etki göstererek iyileşmeye katkıda bulunur. Hayvan deneylerinde HA'nın iki aşamalı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Enjeksiyon sonrası erken dönemde yağlayıcı (lubrikasyon) geç dönemde ise kıkırdağın destrüksiyonunu engelleyici ve onarımını sağlayıcı etki gösterir.

HA eklem üzerine gelen travmalarda da şok absorbe edici görev yaparak kıkırdak ve yumuşak dokuları koruduğu belirtilmektedir (31,33). Yapılan çalışmalarda HA tedavisi ile OA semptomlarının büyük oranda azaldığı bildirilmiştir. Scali, diz OA'inde intraartiküler HA enjeksiyonu ile spontan ağrıda ve eklem hareketlerinde anlamlı iyileşmeler olduğunu belirtmişlerdir (34). Zattoni ve ark.'ları

aynı şekilde gonartrozlarda intraartiküler enjeksiyonu ile gece ağrısı, istirahat, harekette ve basmakla ağrıda subjektif olarak, eklem hareket açıklığında ise objektif olarak kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler elde etmişlerdir (35).

Yapılan bir çalışmada yarış atlarında travmatik artrit tedavisinde HA ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiş ve bu etkinin HA'nın yüzey koruyucu etkisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (37). Ayrıca köpeklerde diz ön çapraz bağları kesilerek oluşturulan deneysel artrit modelinde de intraartiküler HA'in yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir (38).

Kortikosteroidlerin bazı atritli vakalarda intrartiküler olarak uygulanması ile optimal bir tedavi sağlanabileceği, ancak böyle bir tedavinin eklemde yıkımı artırabileceği için sık uygulanmasından kaçınılması gerektiği belirtilmiştir (38). Yapılan çalışmalarda OA'te erken semptomların gerilediği ancak bunun uzun süreli olmadığı görülmüştür. Ayrıca HA ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda da erken dönem semptomların gerilemesinde iki ajan arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Leardini ve ark. OA'li hastalarda intraartiküler HA ve 6-metil prednisolon asetat vererek yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada; ağrılı semptomların iyileşmesi, sabah sertliğinde azalma ve eklem hareketlerinde artış bakımından aralarında bir fark olmadığını, uzun dönem takiplerde ise özellikle 35. günde HA ile elde edilen iyileşmenin 6-metil prednisolon asetata göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (38). Jones ve ark. intraartiküler HA ve triamcolone hexacetonidle tedavi yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarda tedaviyi takip eden 6 aylık periyotta ağrının HA verilenlerde daha az olduğunu, diğer parametrelerde ise benzer bulguların gözlemlendiğini saptamışlardır (28).

Pietrogrande, kortizon uygulanan hastalarda ağrıların, sabah katılığıının, effüzyonun 7-14 günde belirgin bir şekilde gerileme gösterdiğini belirtmiştir (22).

Intraartiküler kortikosteroid yapılan hastalardaki çalışmalarda kortikosteroidlerin özellikle kıkırdaklarda dejeneratif olayları daha da artırdığı ve Charco eklemlerine benzer değişiklikler yaptığı bildirilmiştir (26,27,28).

Bir çok deneysel çalışmada, terapötik etkinlik ve süre açısından yüksek molekül ağırlıklı HA'nın, düşük molekül ağırlıklı HA'dan daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir (62). Deneysel çalışmalarda çeşitli dozda ve değişik ticari HA preparatları

kullanılmakta ve bu durum çalışmalar arasındaki karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır (64). Bizim çalışmamızda 1×10^6 D'den daha fazla molekül ağırlığına sahip HA kullanılmıştır. İnsan diz ekleminde ise HA'nın ortalama molekül ağırlığı 4.47×10^6 D'dir.

Corrado ve ark. osteoartritli hastalarda, yaptıkları klinik çalışmada; HA verilen hastalarda tüm parametrelerin plasebo grubuna göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, haftada 2 ml, 5 hafta süreyle HA verilen hastalarda effüzyonun oldukça azaldığını bildirmişlerdir (39).

HA'nın intraartiküler verildikten birkaç gün sonra eklemden kaybolduğu bilinmektedir. HA'nın uzun süreli etkisi direk etkisine bağlı değildir. HA'nın uzun süreli terapötik etkisi 6 ay kadar sürmektedir (40). Terapötik etkisinin bu kadar uzun olmasının nedeni eklemden sinoviyal hücrelerini uyarmasına, endojen ve uygun konsantrasyonda HA sentezinin stimülasyonuna yol açmasına bağlıdır. Böylece sinovyal sıvı normale döner, sinovyal membranın ve kıkırdağın koruyucu bariyeri yeniden oluşur.

HA, polimorf nüveli lökositlerin membranlarında fiziksel değişiklikler yaparak direnci düşük kaslarda dahi fagositozu stimüle eder. PGE_2 'yi azaltarak ve siklik adenozin monofosfat (sAMP) arttırarak antiinflamatuvar etki gösteren HA'nın, yüksek konsantrasyonda, lenfositlerin motilitesini ve mitoz sayısını azalttığı, yüksek molekül ağırlıkta ise graft versus host reaksiyonunu suprese edip sitotoksitesiyi azalttığı ve deri allogreftlerinin ömrünü uzattığı bilinmektedir (41,59).

Bazı hücreleri çevreleyen yoğun HA kılıfı virüslere karşı bariyer oluşturarak hücreleri korur (41,44). HA'nın immun cevabı arttırdığı ve baskıladığı konusunda zıt görüşler bildirilmiştir (45).

Yara iyileşmesinde, HA çeşitli hücreler aktiviteyi düzenler (46). Düşük molekül ağırlıkta anjiogenezisi stimüle edip yüksek molekül ağırlıkta inhibe eder (47,60).

HA solüsyonlarının konsantrasyonu 10 mg/ml'nin üzerinde olduğunda ideal kolloid ozmotik özelliği bozulur. Putzi ve ark. HA enjekte edilmiş inflamasyonlu eklemden sinovyal sıvıda PGE_2 'nin azaldığını ve sAMP'nin arttığını göstermişlerdir. Bu durum HA'nın antiinflamatuvar etkisinin olduğunu düşündürmektedir (55). Bir çok çalışmada intraartiküler HA'nın hiçbir toksisite göstermediği saptanmıştır ve saf HA'a

karşı immunolojik reaksiyon gelişmediği de bildirilmiştir (62).

HA'nın tedavi dozu konusunda fikir birliği olmamasına rağmen intraartiküler olarak sıklıkla tercih edilen doz 20 mg/haftadır. Sinovyal sıvıdaki HA'nın fazlasının atılması nedeniyle yüksek doz HA kullanımının düşük doza göre daha etkili olmadığı belirtilmektedir (6).

Normalde HA, eklemin ağırlık taşıyan bölgelerindeki kıkırdağın yüzeyel tabakasında iki katı kalınlıktadır (61). Yavaş bir turn-overi vardır. Sinovyal sıvıdaki herhangi bir artış, lenfatikler tarafından uzaklaştırılır. Bu nedenle intraartiküler enjekte edilen HA, iki saatte lenfatikler yoluyla sinovyadan, altı saatte diffüzyonla kıkırdaktan geri emilir (51). Eksojen HA'nın maksimum 4-5 günde eklemden temizlendiği konusunda görüşler vardır ve bu nedenle yüksek doz intraartiküler HA verilmesinin bir yararı yoktur.

Kortikosteroid enjeksiyonu dizdeki osteoartritlerde çok etkili olabilir ancak enjeksiyon yapılan eklemden şiddetli yan etkiler görülebilir. Örneğin yüksek dozlarda ve sık olarak kullanıldığında eklem kıkırdağı yüzeyinde kondrositlerin kaybına yol açarak dejenerasyona neden olur.

Deneysel oluşturulan OA ve insanlardaki OA'lerde eksojen HA'nın iyileşmeye yardımcı olduğu, HA'nın intraartiküler uygulamasından sonra sinovyal sıvıdaki konsantrasyonun ve sinovyal sıvının viskozitesinin arttığı, kıkırdak tabakasının yeniden onarıldığı, biokimyasal ve morfolojik olarak kıkırdak lezyonlarının gerilediği, sinovyal sıvı ve membranda inflamasyonun azaldığı vurgulanmaktadır (22).

Çalışmamızda sıçanlardaki artrit semptomlarını değerlendiremedik, ancak yaptığımız histopatolojik incelemede; HA ve siklosporin verilen gruplardaki kıkırdak iyileşmesi MPA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Elde ettiğimiz bu sonuç diğer çalışmalardaki bulgular ile uyumludur. MPA grubunda kıkırdak iyileşmesinin kontrol grubu ile benzer bulunması ise steroidlerin OA tedavisinde intraartiküler olarak uzun süre kullanılmaması gerektiğini belirtmektedir.

Intraartiküler artrit tedavisinde kıkırdak dokusu üzerinde olumlu etkilerinden dolayı HA'nın MPA'ya göre daha yararlı bir tedavi ajanı olduğunu söyleyebiliriz.

Vücut fonksiyonları ve metabolizma olayları milyonlarca hücrenin hassas

ayarlanmış ortak oyununa dayanmaktadır. Bunlar belirli elçi maddeleri aracılığı ile iletişim halinde olurlar ve kendi aralarında aktivitelerini kararlaştırırlar. Organizmanın sağlıklı kalabilmesi için tüm katılımcılar arasındaki denge önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü genelde "çok fazla " aynı "çok az" gibi zarar verebilmektedir. Bu nedenle elçi madde miktarının etki alanında belirli bir düzeyin üzerinde olmaması çok önemlidir.

Sitokinler yıkıcı etkilerini bağışıklık sistemi hücreleri ile bağ dokusu hücrelerini teşvik ederek, vücudun kendine ait dokuları ile karşı karşıya gelmelerini sağlayarak ortaya çıkartırlar. OA'in oluşum mekanizmasında da eklem eklemin etkilenmesi ile sitokinlerden İL-1 ve TNF-alfa artmaktadır. Bunların her ikisi de bağışıklık sistemine ait hücreler tarafından üretilir ve salgılanır (53).

TNF-alfa iltihabın devamını sağlar, başka sitokinlerin serbest kalmasını teşvik eder ve böylece ilave savunma hücrelerini de harekete geçirir (53).

İL-1 kırık ve kemikteki hasarlardan sorumludur ve eklem bozulmasına neden olur. İL -1'in doğal karşıtı İL-1-Reseptör antagonistidir (İL-1-Ra). Kendisi İL-1'in etkilerini nötr hale getirmektedir. Sağlıklı bir dokuda İL-1 ile İL-1-Ra dengede olurlar. OA'da İL-1-Ra miktarı İL-1'in etkilerini kaldırmak için yetersiz kalmaktadır ve eklem yıkımı devam etmektedir.

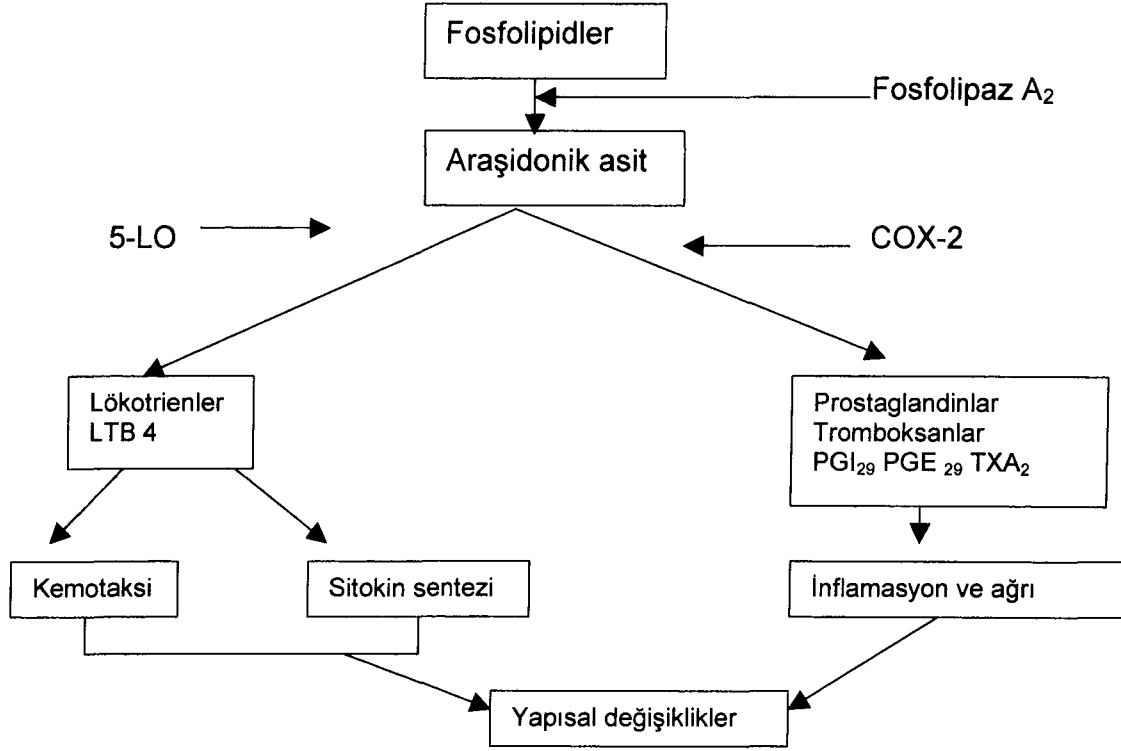
OA'de en önemli patoloji, kırık harabiyetidir. İnflamatuvar süreç açısından bakıldığında, kondrositler inflamatuvar olayı başlatacak potansiyele sahiptir (54). OA'de yüksek saptanan sitokinler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. OA'te yüksek saptanan sitokinler

Proinflamatuvar / Katabolik sitokinler	TNF-alfa, İL -1 , LIF, İL-17
Anabolik sitokinler	IGF-1, TGF-beta, FGF, BMP
Anti- inflamatuvar / inhibitör sitokinler	İL-4, İL-10, İL-13, İL-1 Ra
Regülatuvar sitokinler	İL-6, İL-8

Proinflamatuvar sitokinlerin artması, harabiyetin daha fazla olacağı anlamına gelir. Kondrositler pro-inflamatuvar sitokinleri salgırlar. Kondrositler kendi salgıladıkları proinflamatuvar sitokinlerden İL-1 beta varlığında fosfolipaz A₂ ve COX-2 indüksiyonu

ile PGE₂ sentezleme potansiyeline sahiptirler. PGE₂'nin OA'de etki mekanizması Şekil 4'de görülmektedir.



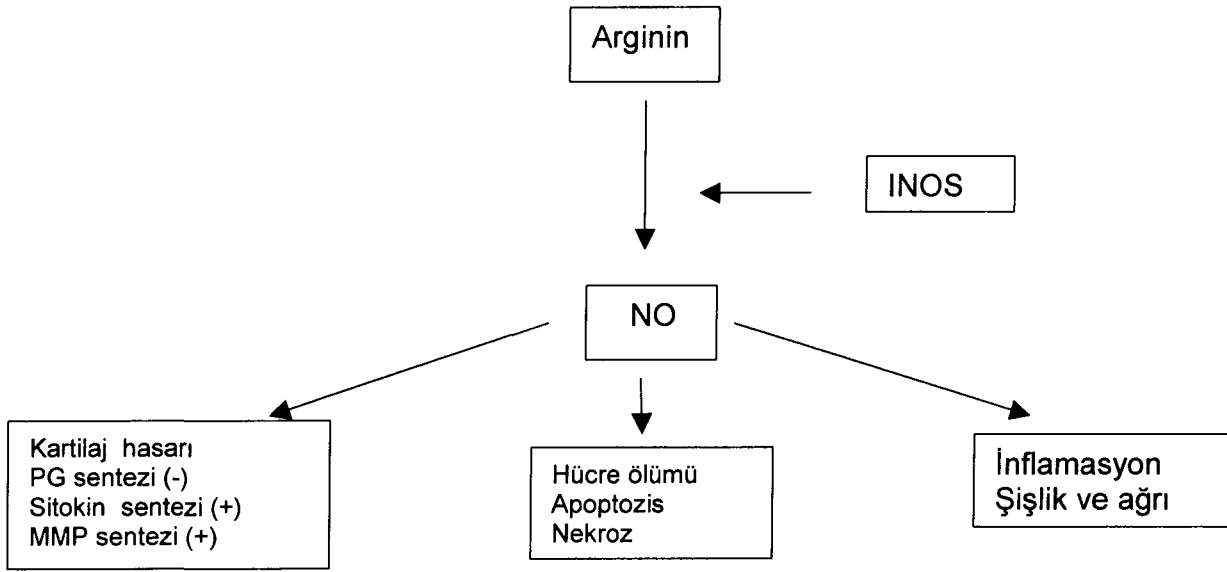
Şekil 4. PGE₂'nin OA patogenezinde rolü

İL-1 beta ve TNF- alfa OA'in patolojik süreci ile yakından ilgilidir. TNF alfa başlangıçta daha etkin iken, esas sorumlu İL-1 beta'dır. İL-1 inflamasyonlu eklemdaki mononükleer hücreler (sinovyal hücreler) tarafından üretilir ve kondrositler tarafından sentezlenir.

İL-1 beta, kondrosit ve sinovyal hücrelerden İL-6 ve İL-8 gibi sitokinlerin ve MMP-1,2,3,7,8,9,ve 13 gibi çok sayıda nötral proteinazın sentezini uyarır. İL-1 beta kondrositlerden PGE₂ ve NO ekspresyonu da artırır. İL-1 aynı zamanda kollajen ve proteoglikan sentezini de inhibe eder.

OA'li hastaların sinovyal sıvılarında İL-6 ve İL-8 yüksek saptanır. Hem inflamatuvar hem de inhibitör mediatörlerin salgısını artırdıkları için regülatuar sitokinler olarak bilinirler.

OA patogenezinde üzerinde durulan diğler bir mediyatör nitrik oksittir. İL-1 beta'nın izole kondrositlerde İNOS ekspresyonunu artırdığı ve NO'nun proteoglikan ve kollajen II biyosentezini inhibe ettiğı saptanmıştır. NO ayrıca MMP aktivitesini artırır, İL-1Ra sentezini inhibe eder ve kondrosit apoptozunu indükler (54). Osteoartritte İNOS'un rolü Şekil 5'de gösterilmiştir.



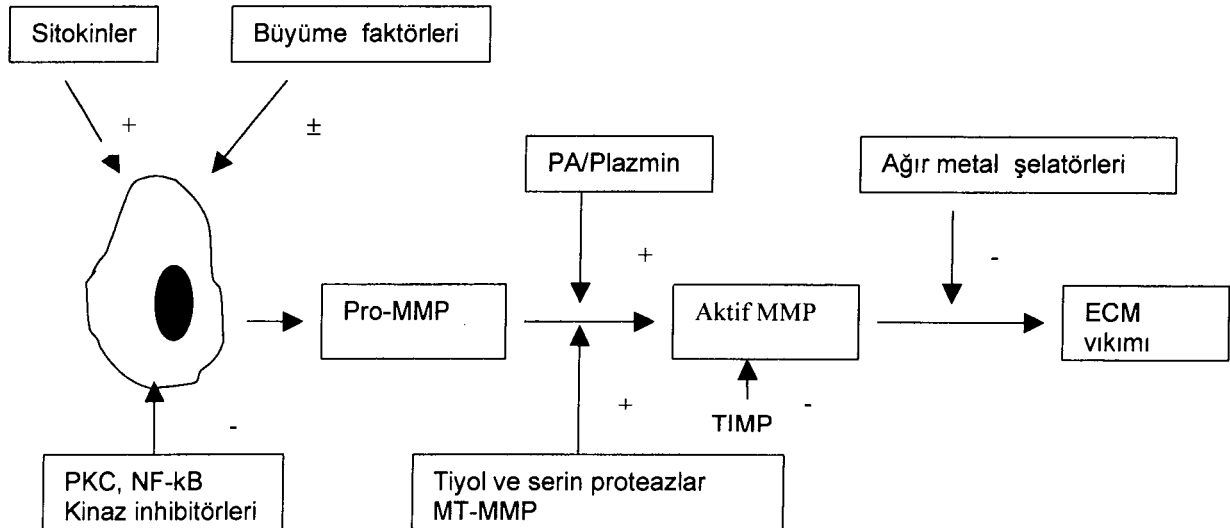
Şekil 5: Osteoartritte iNOS'un rolü

OA patogenezinde diğler bir önemli konu, proteinazlardır. Osteoartritte saptanan proteinazlar Tablo 6'de görölmektedir.

Tablo 6. OA'te saptanan proteinazlar

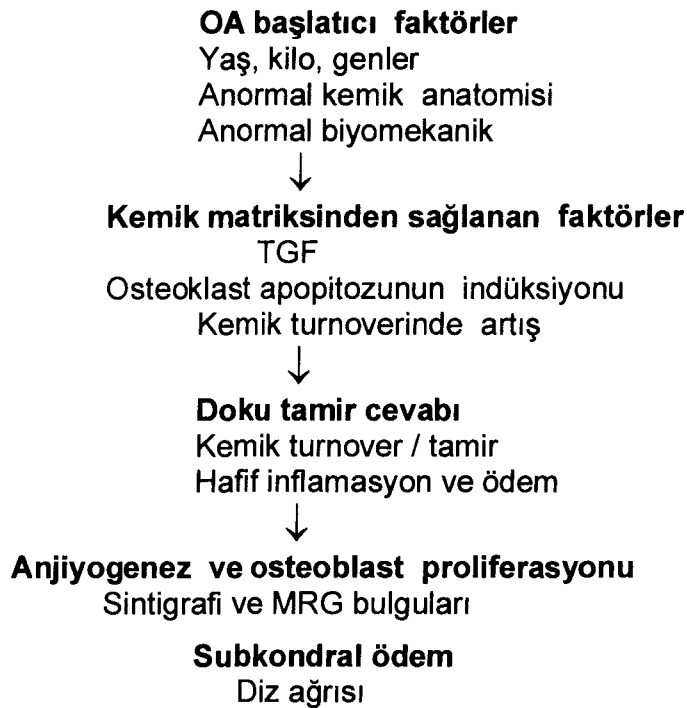
Metalloproteinazlar	Agreganazlar	Diğer proteinazlar
Kollajenazlar: MMP-1, MMP- 8, MMP-13	Disinterin ve metalloproteinaz tip: ADAM-TS4, ADAM-TS5	Elastaz
Gelatinazlar: MMP-2, MMP-9		Katepsinler: B, D, G, L
Stromelisinler: MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11		Koagülasyon sistem proteinazları
Membran tip: MMP-14		

Bunların herbiri kartilajda farklı bir proteini parçalamaktadır. Proteinazlar normal morfogenez ve doku yeniden yapılanması için gereklidir. MMP'lar kartilajın parçalanmasında önemli rol oynarlar. Kollajenazlar doğal durumdaki kollajeni parçalarlar ve bu nedenle hız sınırlayıcı basamağı oluştururlar (55). OA'de MMP sentez ve sekresyonunu etkileyen faktörler Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6: MMP sentez ve aktivitesini etkileyen faktörler

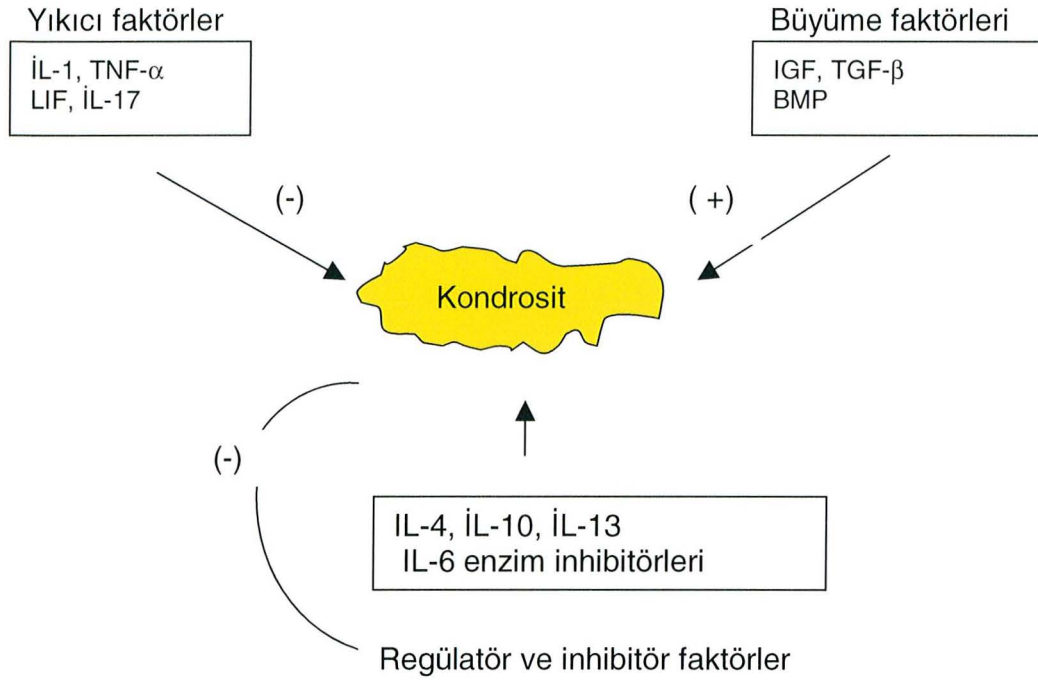
Kemik perspektifinden OA patogenezi Şekil 7' deki gibi özetlenmiştir.



Şekil 7: OA patogenezi ve kemik perspektifi

Yapılan çalışmalarda tedavi edilen sıçanlarda kemik resorpsiyonu azaldığı bildirilmiştir. Bunların üriner hidroksiprolin, plazma asit fosfataz ve kaudal vertebralardaki osteoklast sayılarında belirgin düzelme gözlenmiştir. Siklosporin in vitro tedavisinde lenfokin aracılığı ve direk olarak kemik hücrelerini etkileyerek kemik remodelinde ilişkisi olduğu saptanmıştır (52).

Şekil 8'de görüldüğü gibi IL-1 ve TNF alfa başta olmak üzere birçok sitokinlerin artması ile kondrosit hasarı meydana gelmektedir.



Şekil 8. OA'te kondrositlere etkili sitokinler

Siklosporin T hücre reseptör sinyal transdüksiyon yolunu siklosporin- siklofilin kompleksi oluşumu ve bu oluşumunda kalsinörini inhibe ederek etki gösterir. Kalsinörin ise İL-1 alfa, lipopolisakaritlerin ve TNF-alfanın indüklediği NO sentezini inhibe ederek immünoşüpresif etki gösterir. Böylece kondrosit hasarı oluşumunu azaltarak osteoartrit oluşumunu engeller.

Biz siklosporinin OA üzerine etkili olacağını düşünerek çalışmamızda siklosporini intraartiküler vererek etkisinin olup olmayacağını araştırmak istedik. İntaartiküler yapılan siklosporinin iyileşme üzerine etkisi, intraartiküler yapılan HA'nın iyileşme üzerine etkisine yakın olduğu saptandı. Siklosporinin OA üzerine etkisi ile ilgili daha önce yapılan bir çalışma ile karşılaşılmadı. Siklosporinin histolojik etkisinin nasıl olduğu bilinmemektedir.

Siklosporinin karaciğer ve böbrek üzerine etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda intraartiküler siklosporin verilen sıçanlarda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bir değişiklik yapmadığı alınan böbrek ve karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesi ile saptanmıştır.

Keratan sülfat, kondroitin sülfat ve Tip II kollajen, C-propeptid gibi kırıkta

markerlarının yeni osteoartrit tedavisi çalışmalarından bir anlam taşıyabileceği öne sürülmüştür (56). Bu nedenle deneysel osteoartritlerde kıkırdak markerler ile histopatolojik bulguların beraber değerlendirilmesi daha anlamlı ve patogenez ile tedaviye daha fazla ışık tutacaktır.

HA uygulanan osteoartritli eklemdeki klinik bulguları sıkı takip eden ve rekürrens osteoartritleri monitorize eden ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca HA'in, osteoartriti önleyici etkisinin belirlenmesi için daha kapsamlı ve daha uzun süren çalışmalarda araştırılması gerekmektedir. Siklosporinin osteoartritte histolojik etkisinin daha detaylı araştırılması gerekir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Tedavi edilmeyen OA'de oluşan eklem dejenerasyonunun şiddeti zamanla artar.
2. Kıkırdak dejenerasyonu, eklem yüzeyinin basınca maruz kalan lokalizasyonlarında daha şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle eklem yüzeyine basıncı azaltacak tedbirler uygulandığında (yüksek tibial osteotomi gibi) tedavinin daha hızlı olacağı ve kıkırdak dejenerasyonunun şiddetinin azalacağı sonucu çıkmaktadır.
3. OA'de intraartiküler kortizon uygulamasını enflamasyonu hızlı bir şekilde ortadan kaldırmakta ancak uzun vadede kıkırdak dejenerasyonunu artırmaktadır
4. OA'de intraartiküler HA uygulaması eklemdaki enflamasyonu sözde ortadan kaldırmayıp daha uzun sürede iyileşme sağlamaktadır.
5. HA ve kortizon birlikte değerlendirildiğinde; kortizonun hızlı bir iyileşme sağladığı; HA'nın ise uzun sürede ve kortizonun tersine dejenerasyonu tamamen ortadan kaldıracı bir etki yaptığı gözlenmektedir
6. HA OA'nın tedavisinde kortizona nazaran daha fazla terapötik etkisine sahiptir.
7. Siklosporin OA'de rol oynayan sitokinleri baskılayarak enflamasyonu ortadan kaldırmakta, OA oluşum hızını azaltmakta ve kıkırdak iyileşmesi üzerine etkisi bulunmaktadır
8. Bu çalışma OA tedavisinde HA, kortizon ve siklosporinin hastalığın akut ve kronik sonuçlarını ortadan kaldırmada faydalı olacağını göstermektedir. Akut safhada steroid ve HA kombine kullanılıp daha sonra HA ile mi tedavinin sonlandırılacağı, yoksa tedaviye önce kortizon ile başlayıp daha sonra HA ile mi devam edilmesinin daha faydalı olacağı ve bu ilaçlar arasındaki etkileşimin ortaya çıkaracağı sonuçları ayrı bir çalışma ile gösterilmelidir.
9. OA'de intraartiküler kortizon uygulanan enflamasyonu hızlı bir şekilde ortadan kaldırmakta ancak uzun vadede kıkırdak dejenerasyonunu artırmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 Beyazova M, Kutsal YG: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Osteoartrit, Beyazova M. (Editör) Güneş kitapevleri, 2000; 1805-30.
- 2 www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D3/9/3179.pdf Osteoartrit ve Noninflamatuvar Artritler (13/09/2003).
- 3 Graf J, Neusel E, Schneider E, Niethard FU: Intraarticular treatment with hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee joint. Clin Exp Rheum, 1993;11:367-372
- 4 <http://www.wramc.amedd.army.mil/gmserv/preclinic-coferenes/CORE/DJD.doc> (18/11/ 2003).
- 5 <http://www.kkto.org.tr/geneltip/html/Arşiv/9-1/formaldehit.htm> (13/09/2003).
- 6 Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N: Therapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. Int J Clin Phar Ther Toxicol, 1982; 11:501-507.
- 7 Carrabba M, Paresce E, Angelini M, Zamboni AM, Bragantini A, Paissan A, et al: The intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee, a comparative study between hyaluronik acid and orgatein. Eur J Rheumatol Inflam, 1992; 12: 47-57.
- 8 Main N: Characterization of a high-Mr plasma membrane bound protein and assesment of its role as a constituent of hyalurate syntase complex. Biochem J, 1986; 237:343-357.
- 9 Main N: Analysis of cell growth phase related variations in hyaluronate synthase activity of isolated plasma membrane fractions of cultured human skin fibroblast. BiochemJ, 1986; 237:333-342.

- 10 Brecht M, Mayer U, Schiosser E, Prehm P: Increase hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem J*, 1986; 239:445-450.
- 11 Fraser JRE, Appelgren LE, Laurent TC: Tissue uptake of circulating hyaluronic acid. *Cell Tissue Res*, 1983; 233:285-293.
- 12 Laurent TC, Fraser JRE, Pertoft H, Smedsrod B: Binding of hyaluronate and chondroitin sulphate to liver endothelial cells. *Biochem J*, 1986; 234:653-658.
- 13 Tengblad A, Laurent UBG, Lilja K, Cahill R.NP, Engsröm-Laurent A, Fraser JRR et al: Concentration and relative molecular mass of hyaluronate in lymph and blood. *Biochem J*, 1986; 236:521-525.
- 14 Engsröm-Laurent A, Laurent UBG, Lilja K, Laurent TC: Concentration of sodium hyaluronate in serum. *Scand J Clin Lab Invest*, 1985; 45:497-504.
- 15 Engström-Laurent A, Hallgren R: Circulating hyaluronate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1985; 44:83-88.
- 16 Fraser JRE, Engström-Laurent A, Nyberg A, Laurent TC: Removal of hyaluronic acid from the circulation in rheumatoid disease and primary biliary cirrhosis. *J Lab Clin Med*, 1986; 107: 79-85.
- 17 Either CR: The hydrodynamic resistance of hyaluronic acid. *Biorheology*, 1986; 23:99-113.
- 18 Underhill CB, Chi-Rosso G, Toole BP: Effects of detergent solubilization on the hyaluronate-binding protein from membranes of simian virus 40-transformed 3T3 cell. *J Biol Chem*, 1983; 258:8086-8091.
- 19 Bertrand P, Delpech B: Interaction of hyaluronectin with hyaluronic acid oligosaccharides. *J Neurochem*, 1985; 45:434-439.
- 20 D'Souza M, Datta K: Evidence for naturally occurring hyaluronic acid binding protein in rat liver. *Biochem Inter*, 1985; 10:43-51.

- 21 Ahigren T, Jarstrand C: Hyaluronic acid enhances phagocytosis of human monocytes in vitro. *J Clin Immunol*, 1984; 4:246-249.
- 22 Pietrogrande V, Melanotte PL, D'agnolo B, Ulivi M, Benigni A, Turchetto L, et al: Hyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articularly injected for treatment of osteoarthritis of the knee. *Current Therapeutic Research*, 1991; 5:691-699.
- 23 <http://arthritis-research.com/content/4/s1/66> (27/12/2003).
- 24 <http://www.pharma.us.novartis.com./product/pi/pdf/sandimmune.pdf> (27/12/2003).
- 25 Karakurum G, Karakök M, Tarakçıoğlu M, Koçer NE, Kocabaş R, Bağcı C: Comparative effect of Intra-articular administration of hyaluronan and/or cortisone with evaluation of melandialdehyde on degenerative osteoarthritis of the rabbit's knee. *Tohoku J Exp Med*, 2003; 199, 127-134.
- 26 Moskowitz RV. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: McCarty DJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Eleventh ed., Philadelphia: Lea-Febringer. 1989; 1605-30.
- 27 Nizolek DJH, White KK, Corticosteroid and hyaluronic acid treatments in equine degenerative joint disease. *Cornell Vet*, 1981; 71: 355-75
- 28 Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intraarticular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarth Cart*, 1995; 3: 269-73.
- 29 Varga F, Mehes A. Par A, E. Ronai. Prufung extreindung shemmender substanzen. *Acta Phisiol Acad Sci Hung* 1963; 23:69-78.
- 30 Çoğalgil Ş, Karsan O, Cerrahoğlu L, Uğur M, Süleyman H, Gündoğdu C, Erdoğan F: Sıçanlarda oluşturulan deneysel artrit modelinde intraartiküler hyaluronik asit Ve metilprednisolon asetatın kıkırdak üzerine etkileri, *Romatizma*, 2002; 17: 112-117.
- 31 Schiavinato A, Lini E, Guidolin D, Pezzoli G, Botti P, Martelli M. et al. Intraarticular

- sodium hyaluronate injections in the pond-nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. *Clin Orthop Rel Res* 1989; 241: 286-299.
- 32 Ghosh P, Read R, Armstrong S, Wilson D, Marshall R, McNair P. The effect of intraarticular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep I. Gait analysis and radiological and morphological studies. *Semin Arth Rheum* 1993; 22: 18-30.
- 33 Gotoh S, Onaya JI, Abe M, Miyazaki K, Hamai A, Horie K et al. Effect of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanism on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*, 1993; 52: 817-22.
- 34 Scali JJ. Intra-articular hyaluronic acid in acute knee injury; A controlled clinical study. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1995; 15 (1) ; 57-62.
- 35 Zattoni G, Cabriolli A, Brunelli G, Perbellini A. Efficacy and tolerability of hyaluronic acid in acute knee injury; A controlled clinical study. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1995; 15(1) : 63-9
- 36 Kalyon TA, Dinçer K, Özgül A, Arpacıoğlu O, Osteoartritli dizlerde intraartiküler Na-Hyaluronat uygulamasının erken sonuçları XVI. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi Özet Kitabı. 15-18 Mayıs 1997 Ankara S: 62
- 37 Wigren A, Wik O, Falk J. Intra-articular injection of high-molecular hyaluronic acid. *Acta Orthop Scand*. 1976; 47: 480-5.
- 38 Leardini G, Mallara L, Franceschini M, Perbellini A. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 375-81.
- 39 Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, Durante CD, Palmieri D, Savoia M, et al: The effects of intra-articular administration of hyaluronic acid of the knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluation. *Eur J Rheum Inflamm*, 1995; 15: 65-75.
- 40 Adams ME: An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hyalan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheum*, 1993; 20:16-18.

- 41 Cohn ZA, Parks E: The regulation of pinocytosis in mouse macrophages. *J Exp Med*, 1967; 125:213-322.
- 42 Claris BJ, Fraser JRE, Rodda SJ: Effect of cell-bound hyaluronic acid on ineffectivity of Newcastle disease virus for human synovial cells in vitro. *Ann Rheum Dis*, 1974; 33:240-242.
- 43 Morioka M, Hamada JI, Ushio Y, Miyamoto E: Potential Role of calcineurin for brain ischemia and traumatic injury. *M. Prog Neurobiol* 1999; 58: 1-30.
- 44 Front J, Aubery M: Inaccessibility of certain Ricinus lectin binding sites due to the increase in hyaluronic acid during chick embryo development. *Differentiation*, 1983; 25:23-26.
- 45 Delmage JM, Powars DR, Jaynes PK, Allerton SE: The selective suppression of immunogenicity by hyaluronic acid. *Ann Clin Lab Sci*, 1986; 16:303-310.
- 46 Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD: A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theor Biol*, 1986; 119:219-234.
- 47 Feinberg RN, Beebe DC: hyaluronate in vasculogenesis. *Science*, 1983; 220:1177-1179.
- 48 Hege B, Ove W: Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol*, 1987; 442:25-30.
- 49 Graf J, Neusel E, Niethard FU: Intra-articular treatment with hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee joint. *Clin Joint Exp Rheum*, 1993; 4: 376-372.
- 50 Frizziero L, Govoni E, Zizzi F, Bacchini P, Perbelli A: Advances in the arthroscopic analysis of the synovial membrane morphology, long-term study of hyaluronic acid treatment in the knee joint osteoarthritis. *Scand J Immunol*, 1988; 4: 504.
- 51 Antonas KN, Fraser JRE, Muirden KD: Distribution of biological of labelled

radioactive hyaluronic acid injection into joints. *Ann Rheum Dis*, 1973; 32: 103-108.

52 Orcel P, Bielakoff J, Madrowski D, Miravet L, de Vernejoul MC: Cyclosporin A induces in vivo inhibition of resorption and stimulation of formation in rat bone. *J Bone Miner Res* 1989 ; 4(3):387-391.

53 Fernandes JC, Pelletier JM, Pelletier JP: The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Bioorthology* 2002; 39: 237-46.

54 <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/dergi/99/ocak/nitrik.pdf> (13/09/2003).

55 Hedbom E, Hauselmann HJ: Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis in osteoarthritis: The role of inflammation. *Cell Mol Life Sci*, 2002; 59: 45-53.

56 Cremear P, Sharif M, George E, Meadows K, Cushnaghan J, Shinmei M, et al: Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of knee: an investigation into mechanism of action. *Osteo cart*, 1994; 2:133-140.

57 Tandoğan NR: *Gonartrozda Artroplasti Dışı Tedavi Yöntemleri* Ankara: 2003; 33-38.

58 *An update On Formaldehyde 1997 Revision* U.S. Consumer Product Safety Commission Washinton, DC 20207

59 Ahigren T, Jarstrand C: Hyaluronic acid enhances phagocytosis of human monocytes in vitro. *J Clin Immunol*, 1984; 4:246-249.

60 West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S: Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science*, 1985; 228:1324-1326.

61 Isdale AH, Hordon LD, Bird HA, Wright V: Intra-articular hyaluronate: A dose ranging study in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Drug Dev*, 1991.2:93-99.

62 Dougados M, Nduyen M, Listrat V, Amor B: High molecular weight sodium

hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 1993; 1:97-103.

63 Dixon ASJ, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EBD: Clinical trial of intra-articular Injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Opin*, 1988; 11:205-213.

64 <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/dergi/00/aralik/kikirdak.pdf> (13/09/2003).