



**T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL SIÇAN OSTEOARTRİT MODELİNDE UCMA'NIN ANTI-
OSTEOARTRİTİK ETKİSİNİN HYALURONİK ASİT VE
KORTİKOSTEROİDLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Cemil Emre GÖKDEMİR
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aydıner KALACI

HATAY-2020

T. C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL SIÇAN OSTEOARTRİT MODELİNDE UCMA'NIN ANTI-
OSTEOARTRİTİK ETKİSİNİN HYALURONİK ASİT VE
KORTİKOSTEROİDLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Cemil Emre GÖKDEMİR
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aydın KALACI**

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19.U.005 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Adı: DENEYSEL SIÇAN OSTEOARTRİT MODELİNDE UCMA’NIN
ANTI-OSTEOARTRİTİK ETKİSİNİN HYALURONİK ASİT VE
KORTİKOSTEROİDLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Cemil Emre GÖKDEMİR

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf Önlen

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Aydıner Kalacı
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Aydıner Kalacı
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Aydıner Kalacı
- 2.
- 3.

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR DİZİNİ	v
V. ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
VI. SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
VII. TEŞEKKÜR	x
VIII. ÖZET	xi
IX. ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Osteoartrit	4
2.2. Kıkırdak Doku	5
2.2.1. Hyaline Kıkırdak	6
2.2.2. Matriks	6
2.2.3. Kondrositler	7
2.2.4. Kıkırdak Doku Histofizyolojisi	8
2.2.5. Eklem Kıkırdak Katmanları	10
2.2.6. Kıkırdak Hasarı Evrelemesi	11
2.3. OA Etiyolojisi	12
2.4. OA Risk Faktörleri	12
2.5. Kellgren-Lawrence Sınıflandırma Sistemi	13
2.6. OA Patolojisi	14
2.6.1. OA'da Önemli Aracılar	16
2.7. Biokimyasal OA	17
2.8. OA Tedavisi	18
2.9. Hyaluronik Asit	19
2.10. Kortikosteroidler	19
2.11. UCMA	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Yöntem	23
3.1.1. Anestezi ve Rat Dizlerinin Artroz Yapılması	23
3.1.2. İnjesiyon Tedavisi	25

3.1.3. Cerrahi İşlem.....	26
3.2.1. Histopatolojik İnceleme.....	29
3.2.2. Hematoksilen-Eozin Boyama.....	31
3.2.3. Safranin O & Fast Green FCF Boyama.....	31
3.2.4. Toluidine Blue Boyaması.....	32
3.2.5. İmmünohistokimyasal BMP-2 ve Nf-κB Boyaması.....	33
3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Hematoksilen – Eozin Boyama Bulguları.....	34
4.2. Safranin O & Fast Green FCF Boyama Bulguları.....	38
4.3. Toluidine Blue Boyaması Bulguları.....	41
4.4. Mankin Skoruması Bulguları.....	44
4.5. İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları.....	45
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. ÖZGEÇMİŞ.....	76
9. EKLER.....	77

IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Biokimyasal Olarak OA'da Değişiklikler.....	17
Tablo 2.	Deneydeki Ratların Grup Dağılım Tablosu.....	23
Tablo 3.	Osteoartritik Eklem Kıkırdağı İçin Mankin Skor Derecelendirme Sistemi.....	30
Tablo 4.	Hematoksilen – Eozin Boyaması Aşamaları.....	31
Tablo 5.	Safranin O & Fast Green FCF Boyaması Uygulaması.....	32
Tablo 6.	Toluidine Blue Boyaması Protokolü.....	32



V. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Kıkırdak Dokuda Kondrosit ve Kondrin.....	8
Şekil 2.	Hyaluronik Asit Yapısı.....	9
Şekil 3.	Proteoglikan Yapısı.....	10
Şekil 4.	Evre 4 Kıkırdak Hasarı Sonucu Oluşmuş Bir Diz Artrozunun Peroparatif Görüntüsü.....	11
Şekil 5.	Radyolojik Olarak OA Evreleri.....	14
Şekil 6.	Ratlara Anestezi Verilmesi ve Daha Sonra Sağ Dizleri Traşlanması.....	24
Şekil 7.	Ratların Traşlanma Sonrası Sağ Dizlerinin Boyanması.....	24
Şekil 8.	Ratlara İntraartiküler İnjesiyon Yapılması.....	26
Şekil 9.	Ratların Kalplerinden Alınan Kan ile Ratların Sakrifiye Edilmesi.....	26
Şekil 10.	Anterior Cilt İnsizyonu ve Medial Parapatellar Dize Ulaşım.....	27
Şekil 11.	Kontrol Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görüntüsü.....	27
Şekil 12.	MIA İnjesiyonu Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü.....	28
Şekil 13.	Steroid Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü.....	28
Şekil 14.	Hyaluronik Asit Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü.....	29
Şekil 15.	UCMA Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü.....	29
Şekil 16.	Kontrol Grubu Hematoksilen - Eozin Boyama Bulgusu, Normal Eklem Yapısı.....	34
Şekil 17.	Kontrol Grubu Normal Eklem Yüzeyi Yapısı.....	35
Şekil 18.	MIA Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi Yapısı.....	35
Şekil 19.	MIA Grubunda Eklem Yüzeyinde Bozulmalar, Bağ Doku Artışı ve Fissür Oluşumu.....	36
Şekil 20.	UCMA Uygulaması Yapılan Grupta Doku Eklem Yapısı.....	36
Şekil 21.	Hyaluronik Asit Tedavisi Yapılan Grupta Eklem Yüzeyi Genel Yapısı.....	37
Şekil 22.	Betametazon Asetat + Betametazon Disodyum Fosfat Tedavisi Uygulanan Grupta Genel Doku Yapısı.....	37
Şekil 23.	Kontrol Grubu Safranin O&Fast Green FCF Boyaması Bulguları	38
Şekil 24.	Kontrol Grubu Eklem Yüzeyi Yapısı.....	38
Şekil 25.	MIA Grubu Eklem Yüzeyi Yapısı.....	39
Şekil 26.	UCMA Tedavisi Uygulanan Grupta Eklem Kıkırdağında Kalınlaşma ve Kıkırdak Matriks.....	39
Şekil 27.	Hyaluronik Asit Uygulaması Sonucu Eklem Yüzeyinde İyileşme	40
Şekil 28.	Betametazon Asetat+Betametazon Disodyum Fosfat Tedavisi Yapılan Grupta Eklem Yüzeyinde İyileşme.....	40
Şekil 29.	Kontrol Grubu Eklem Yüzeyi Toluidine Blue Boyaması.....	41
Şekil 30.	MIA Grubunda Yüzey Kıkırdağında Meydana Gelen Dejenerasyonların Toluidine Blue Boyama İle Gösterimi.....	42

Şekil 31.	UCMA Uygulaması Yapılan Grupta Eklem Kıkırdağında İyileşme.....	42
Şekil 32.	Hyaluronik Asit Uygulamasının Eklem Kıkırdak Dejenerasyonları Üzerine Etkisi.....	43
Şekil 33.	Betametazon Asetat + Betametazon Disodyum Fosfat Grubunda Eklem Kıkırdağında Dejenerasyonların Azalması.....	44
Şekil 34.	Gruplara Ait Mankin Skorları.....	45
Şekil 35.	Gruplara Ait BMP-2 İmmünreaktivite Bulguları.....	46
Şekil 36.	Gruplara Ait BMP-2 İmmünreaktivitesi Optik Yoğunluk Dağılımları.....	47
Şekil 37.	Nf-κB İmmünreaktivite Bulguları.....	48
Şekil 38.	Gruplara Ait Nf-κB İmmünreaktivitesi Optik Yoğunluk Ölçümleri.....	49



VI. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADAMTS	: Trombospondin Motifli Disintegrin ve Metaloproteinaz Ailesi
Ark.	: Arkadaşları
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein 2
CS	: Kondroitin Sülfat
dk	: Dakika
DMM	: Medial Menisküsün Cerrahi Olarak Dengesizleştirilmesi
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ERK	: Hücre Dışı Sinyal Ayarlı Protein Kinazlar
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Gla	: Gama-Karboksiglutamat
HA	: Hyaluronik asit
HHIP	: Hedgehog Etkileşimli Protein
HIF	: Hipoksiye Bağlı Faktör
IL	: Interlökin
IL-1β	: Interlökin-1 Beta
İnos	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
i.p.	: İntraperitoneal
JNK	: Jun N-terminal kinazlar
kg	: Kilogram
LPS	: Lipopolisakkarit
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MIA	: Mono Sodyum İyodo Asetat
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NO	: Nitrik Oksit
NSAİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
Nf-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
OA	: Osteoartrit
PGE2	: Prostaglandin E 2
PKC δ	: Protein Kinase C Delta
PRP	: Trombositten Zengin Plazma
Ptch	: Patched
RUNX2	: Runt ile İlgili Transkripsiyon Faktörü 2
sn	: Saniye
THP-1	: T Yardımcı Öncül Hücre
TACE	: TNF Alfa Konvertaz Enzimi
TLRs	: Toll Benzeri Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

UCMA(GRP-1)	: Büyüme Plakası Üst Zonu ve Kıkırdak Matriksi İlişkili Protein (Gla Zengin Protein)
v.b.	: Ve Benzeri
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKDP	: Vitamin K ilişkili Protein
β	: Beta
μl	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre



VII. TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince kendisinden el almakla gurur duyduğum, bilgi, birikim ve tecrübesiyle ben dahil tüm asistanlarına büyük bir yol gösterici olan aynı zamanda tez danışmanım olmasıyla tez hazırlığım süresince yardımlarını esirgemeyen, bizlere mesleki kimliğimizi kazandıran, değerli hocam Hatay MKÜ Sağlık ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Bölümler Başkanı ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Aydın KALACI'ya, uzmanlık eğitimim boyunca ben ve diğer asistan arkadaşlarıma özgüven aşılayan, bilgi, birikim ve tecrübesiyle yine kendisinden el almakla gurur duyduğum, bizim için bir abi, bir baba olan, bizlere mesleki kimliğimizi kazandıran değerli hocam, Hatay MKÜ Sağlık ve Araştırma Hastanesi Başhekim Prof. Dr. Yunus DOĞRAMACI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yolumu çizmemde emekleri olan, bizlere tüm bilgilerini aktarmaya çalışan, mesleklerine kendilerini adanmış değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Hasan HALLAÇELİ'ye, Doç. Dr. Raif ÖZDEN'e, Hatay MKÜ Sağlık ve Araştırma Hastanesi Başhekim Yardımcısı Doç. Dr. Vedat URUÇ'a, Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Gökhan DUMAN'a, Dr. Öğretim Üyesi Serkan DAVUL'a, çalışmamızda histopatolojik incelemeleri yapan Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu'ndan Öğr. Gör. Dr. İhsan KARABOĞA'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kıdemli abilerime, o yoğun tempoda bizlerin eksiklerini kapatan ve özverilerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarımız Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü'ne emeği geçmiş tüm hemşire, personel ve firmacı çalışma arkadaşlarıma,

Her zorluğu sadece yüzlerinin gülmesiyle atlattığım, bu günlerimin gerçek başarı sahipleri, sevgili annem ve babam Refika GÖKDEMİR ve Ali Ethem GÖKDEMİR'e, sevgili kardeşlerim, İsa Ferhat GÖKDEMİR'e, Dr. Sümeyra GÖKDEMİR ve Çağatay GÖKDEMİR'e,

Ve sevgili eşim, can yoldaşım, asistanlık sürecini sayesinde tamamladığım, Dr. İlknur GÖKDEMİR'e, teşekkür ederim.

VIII. ÖZET

DENEYSEL SIÇAN OSTEOARTRİT MODELİNDE UCMA'NIN ANTI-OSTEOARTRİTİK ETKİSİNİN HYALURONİK ASİT VE KORTİKOSTEROİDLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada, deneysel rat osteoartrit modelinde UCMA'nın anti-osteoartritik etkisinin hyaluronik asit ve kortikosteroidlerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kırk adet erişkin erkek Wistar Albino rat 8'erli rastgele gruplara ayrıldı. Gruplar; kontrol, MIA, MIA+kortikosteroid, MIA+Hyaluronik asit, MIA+UCMA şeklinde belirlendi. Ratların sağ dizlerine intra-artiküler MIA injeksiyonu yapılarak OA modeli oluşturuldu. Üç günde bir olmak üzere, tedavi gruplarına toplamda 7 defa sağ dizlerine intraartiküler injeksiyon yapıldı. Deneylein sonunda ratlar sakrifiye edilerek sağ diz eklem bölgeleri histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler için alındı. Histopatolojik olarak Hematoksilen-Eozin Boyama, Safranin O & Fast Green FCF boyama, Toluidine Blue Boyaması yapılmıştır. İmmünohistokimyasal olarak BMP-2 ve Nf-κB boyaması yapılmıştır. Dejenerasyon seviyesi belirlenmesi amacıyla Mankin Skor Derecelendirme Sistemi kullanılmıştır.

Bulgular: Kontrol grubuna kıyasla MIA grubunda Mankin skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Histopatolojik olarak UCMA, HA ve Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat gruplarında ise eklem kıkırdağının yapısında dejenerasyonların izlendiği fakat MIA grubuna kıyasla daha hafif seyrettiği gözlemlendi. UCMA, HA ve Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat uygulanan tedavi gruplarında Mankin skoru MIA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). UCMA, HA ve Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat uygulanan gruplarda BMP-2 ve Nf-κB immünreaktivitesi MIA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada hem makroskopik hem de mikroskopik düzeyde elde edilen bulgular, OA'nın tedavisinde UCMA'nın efektif bir tedavi edici ajan olabileceğini göstermektedir. UCMA'nın bu terapötik etkisi hyaluronik asit ve kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında, HA ve kortikosteroidle UCMA'nın benzer etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, yapılacak ileri çalışmalar UCMA'nın bu etkisinin daha iyi anlaşılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: UCMA, Osteoartrit, Kıkırdak Dejenerasyonu, Deneysel OA Modeli, MIA.

IX. ABSTRACT

COMPARISON OF THE ANTI-OSTEOARTRISTIC EFFECT OF UCMA WITH HYALURONIC ACID AND CORTICOSTEROIDS ON THE EXPERIMENTAL RAT OSTEOARTRIT MODEL

Background and aim: In this study, we aimed to compare the anti-osteoarthritic effect of UCMA with hyaluronic acid and corticosteroids in the experimental rat osteoarthritis model.

Methods: Fourty adult male Wistar Albino rats were divided into 8 random groups. Groups; was determined as control, MIA, MIA + corticosteroid, MIA + Hyaluronic acid, MIA + UCMA. OA model was created by injecting intra-articular MIA to the right knees of the rats. Intra-articular injections were applied to the right knees 7 times in total, once every three days. At the end of the experiments, the rats were sacrificed and the right knee joint areas were taken for histopathological and immunohistochemical analysis. Histopathologically, Hematoxylin-Eosin Staining, Safranin O & Fast Green FCF staining, Toluidine Blue Staining were performed. BMP-2 and Nf- κ B staining was performed immunohistochemically. Mankin Score Rating System was used to determine the degeneration level.

Results: It was determined that the Mankin score increased statistically significantly in the MIA group compared to the control group ($p < 0.05$). Histopathologically, UCMA, HA and Betamethasone acetate + betamethasone disodium phosphate groups observed that degenerations were observed in the structure of the articular cartilage but were milder than the MIA group. In treatment groups treated with UCMA, HA and Betamethasone acetate + betamethasone disodium phosphate, the Mankin score was found to be significantly reduced compared to the MIA group ($p < 0.05$). In groups treated with UCMA, HA and Betamethasone acetate + betamethasone disodium phosphate, BMP-2 and Nf- κ B immunoreactivity were significantly decreased compared to the MIA group ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, findings obtained at both macroscopic and microscopic levels show that UCMA can be an effective therapeutic agent in the treatment of OA. Compared with hyaluronic acid and corticosteroids, this therapeutic effect of UCMA has been observed to have a similar effect with HA and corticosteroids. However, further studies will make important contributions to a better understanding of this effect of UCMA.

Keywords: UCMA, Osteoarthritis, Cartilage Degeneration, Experimental OA Model, MIA.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA), eklemlerde ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olan, tüm dünyada en çok görülen iskelet-kas sistemi rahatsızlığıdır (1). OA, progresif ve geri dönüşümsüz bir hastalıktır (1). Amerika'da 43 milyona yakın kişiyi, tüm dünya ise nüfusunun yaklaşık % 15'ini etkileyen ve giderek artan bir sağlık problemidir. Her yıl yeni yaklaşık 100.000 kişilik OA popülasyonu ciddi sağlık harcamalarına neden olmaktadır (2). Yaş ve obezite ile OA prevalansı artmaktadır (3).

Daha sık olarak diz eklemünde OA görülür (3). OA'dan etkilenen insanlara öncelikle konservatif yaklaşılr, bu hastaların ilk tedavisi için asetaminofen (parasetamol), lokal ve sistemik antiinflamatuvar ilaçlar, tramadol ve intraartiküler kortikosteroid, glukozamin, kondroitin sülfat ve diyet takviyeleri verilir (4). Bu tedavilerle yetersiz kalınan hastalarda intraartiküler hyaluronik asit (HA) enjeksiyonları, duloksetin ve opioidler belli şartlarla verilir (4). Yapılan çalışmalarda tüm bu tedavilerin oral plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur. İntraartiküler plasebonun da oral yolla alınan plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (4). İntraartiküler steroid enjeksiyonu ana etkisi ağrı kesici özelliğidir ve bu etki süresi hastadan hastaya değişmektedir. İntraartiküler steroid enjeksiyonun az da olsa yan etkileri mevcuttur (5). Bu yan etkilere hiperglisemi, septik artrit, intraartiküler ve periartiküler kalsifikasyonlar, kutanöz atrofi ve depigmentasyon, avasküler nekroz, akut sinovit, Charcot Artropatisi, tendinopati, Nicolau Sendromu sayılabilir (5). Ayrıca yapılan çalışmalarda yine nadir olarak serum kortizol düzeyleri intraartiküler steroid enjeksiyonundan 24-48 saat sonra düştüğü görülmüştür (5).

OA'nın patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir fakat tüm eklem yapılarında (kemik doku, kıkırdak doku ve sinoviyal yapılar) önemli değişikliklere sebebiyet verdiği bilinmektedir (6).

HA ana bir bileşen olarak sinoviyumda ve iskelet kıkırdak yapısında bulunur. HA sinoviyal hücrelerden, kondrositlerden, fibroblastlardan salgılanan bir glikozaminoglikandır, beta-glukuronil ve beta-asetilglukozaminden oluşur (7).

Steroidler gibi HA türevleri de OA'da yaygın olarak intraartiküler tedavide kullanılırlar (7). HA ana bileşen olarak eklemlerde bulunmasına rağmen OA'da ağrı kesmedeki rolü henüz net bir şekilde anlaşılamamıştır (8).

Son zamanlardaki çalışmalar sıçan ve insan osteoartrozlu eklem kıkırdaklarında, UCMA proteininin artrozsuz eklem kıkırdağına göre çok daha fazla bulunduğunu göstermiştir (9). Yapılan bir çalışmada da UCMA eksikliği olan sıçanlarda osteoartrit sonucu oluşan kondrosit ölümü, kıkırdak hasarı, proteoglikan kaybı gibi osteoartrotik değişikliklerin UCMA eksikliği olmayan farelere göre daha şiddetli olduğu görülmüştür. Böylelikle UCMA'nın eklem ve eklem kıkırdağını koruduğu gösterilmiştir (9). UCMA hakkındaki son zamanlardaki çalışmalar, hem Runx2 hem de Osterix genleriyle ilişkili olarak UCMA'nın osteoblast farklılaşması ve matriks mineralleşmesini tetiklediği açıklanmıştır (10).

Yine yapılan çalışmalarda osteoblastlardaki UCMA ekspresyonu ile fibrillin-2 (FBN2) ekspresyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki UCMA'nın tirozin sülfatlanmasının neden olduğu düşünülmele beraber, UCMA'nın tirozin sülfatlanmasının insan vücudundaki rolü henüz bilinmemektedir (10).

Bununla çelişkili olarak UCMA'nın mineralizasyon inhibitörü olduğunu söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (11).

Yine son yapılan çalışmalar UCMA'nın değişik inflamatuvar süreçlerde rol alan VKDP'lerin (vitamin K ilişkili protein) önemli bir üyesi olduğuna dikkat çekmiştir. Cavaco ve ark. osteoartritli hücrelerde inflamasyon sırasında UCMA'nın kalsifikasyon ile ilişkisini göstermiştir (12).

Yine başka çalışmada UCMA'nın, LPS ile uyarılan makrofajik THP-1 hücrelerinin pro-inflamatuvar tepkisini azalttığı gösterilmiştir (13).

Jeune ve arkadaşları sıçan kıkırdak hücrelerinde dört farklı UCMA transkript varyantının olduğunu bildirmiş ve bu dört varyantın da kondrojenezle ilgili olduğunu göstermiştir (12). Medial menisküsün dengesizleştirilmesiyle indüklenen bir OA fare modelinde, UCMA eksikliği olan farelerde, kıkırdak hasarı, proteoglikan kaybı ve kondrosit hücre ölümü daha da artmıştır (14).

Bu bulgular birlikte ele alındığında, UCMA'nın osteoartrozda iki rol oynadığını ve kıkırdak proteoglikan yıkımını ve subkondral kemik değişikliklerini etkilediğini göstermektedir (9).

Sonuç olarak, UCMA osteoartrozda yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için güçlü bir adaydır (15).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoartrit

OA tüm dünyada 250 milyondan fazla kişiyi etkilediği düşünülmekte olan, insanlarda eklem kartilaj dejenerasyonu, normal olmayan kemik büyümesi ve bunun yanında kemik sklerozu ile karakterize olan dünyadaki en yaygın eklem hastalığıdır (16). OA sadece kemik ve kıkırdak yapı dejenerasyonu ile kalmayan aynı zamanda menisküs, sinoviyal dokular, bağlar, kaslar ve eklem kapsülünü de içine alan ve diğer eklem bileşenleri ile ilişkili olan yaygın ve ilerleyici bir hastalıktır (17). OA eklemlerde ağrıya ve hareket kısıtlılığına sebep olan, eklem hareketlerini zayıflatan, geri dönüşsüz bir hastalıktır (18).

İleri yaş ve aşırı kilo ile OA prevalansı artmaktadır (3). 2015 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 54 milyon kişilik bir popülasyonun OA tanılı olduğu söylenmiştir (19). Bu sayıya her yıl yaklaşık 100.000 yeni OA tanısı alan kişi sayısı eklenmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nin yanında tüm dünyada, insanlığın yaklaşık % 15'ini etkileyen OA ileri derecede sağlık harcamalarına sebep olmaktadır (2).

İnsan vücudunda en sık diz ekleminde OA görülür (3). OA'nın progresyonunu sağlayan temel etkenlerden bazıları kronik inflamasyon ve eklemdaki kademeli yapısal değişikliklerdir (20).

Yapılan çalışmalar OA'lı hastalarda kemik yapım ve yıkım indekslerinde artış olduğunu göstermektedir, hem yapım hem de yıkım indekslerinde böylesine bir artış olması anormal kemik hücresi davranışıyla açıklanabilir (21). OA'nın ana özelliği anabolik, anti-katabolik, anti-inflamatuar, proinflamatuvar ve anti-apoptotik aktiviteler arasındaki dengesizlik sonucu oluşan eklem kartilaj kaybıdır (22). Bunun yanında kendiliğinden gelişen ya da deneysel olarak indüklenme sonrası meydana gelen OA'da anabolik aktivitelerden biri, osteofit olarak bilinen osteokondroidler veya osteokondral nodüllerin gelişmesidir (23).

2.2. Kıkırdak Doku

Eklem kıkırdak yapısı tüm sinovyal eklemlerde benzer olsa da, her eklem yeri ve işlevi kendine özgü mimarisi mevcuttur. Örneğin, kalçada neredeyse küresel ve içbükey asetabulum, neredeyse küresel ve dışbükey femoral kafa ile uyumludur. Dizde, çift distal femoral kondiller, nispeten düz proksimal tibial plato ile belirginleşir, ancak fibula ile doğrudan temas etmez (24).

Eklem kıkırdağı, diarthrodial eklemlere pürüzsüz ve kaygan, düşük sürtünmeli, yüklerin iletimini kolaylaştıran bir yüzey sağlar. Çok özelleşmiş bağ dokusudur ve kan damarlarından, lenfatiklerden, sinirlerden yoksundur (25).

Eklem kıkırdağı, eklem romları boyunca yükü dağıtmaya ve eklemde kaymayı sağlar. Erişkin eklem bu görevleri yapmak için, çok sayıda molekül ve makromolekülden oluşan bol ekstraselüler matriks, altındaki kemikle olan bağlantı için de önemli bir subkondral yapıdan oluşur (26).

Ekstraselüler matriks ana olarak, kollojen, proteoglikan, glikoproteinlerle beraber su ve düşük derecede diğer kollojen olmayan proteinlerden oluşur. Bu ekstraselüler matrikste ileri derecede özelleşmiş olan kondrositler seyrek olarak dağılmıştır (25).

Her biri farklı ekstraselüler matriks ihtiva eden, farklı işlev ve görevlerine göre 3 tip yapısal kıkırdak bulunur. Hyaline kıkırdak vücutta yaygın olarak bulunur ve yapısında tip 2 kollojen vardır. Elastik kıkırdağın yapısında tip 2 kollojen ve elastik lifler vardır. Fibrokıkırdak; tip 1 kollojen yapısında bulunur (27).

2.2.1. Hyaline Kıkırdak

Vücudumuzda en çok miktarda bulunan kıkırdak hyaline kıkırdaktır. Eklem yüzeylerimiz hyaline kıkırdaktır ve baskın hücreler kondrositlerdir (27). Hyaline

kıkırdakta en çok bulunan kollojen tipi kuru madenin 2/3'ünü oluşturan kollojen tip 2'dir (28).

Hyaline kıkırdağın iki ana bileşeni olan katı makromoleküler yapı ve bu yapıdaki su eklem kıkırdağının mekanik özelliklerini belirlediği bilinmektedir (29).

Eklem kıkırdağı kollojen liflerinin oryantasyon yapısına, kondrosit şekline ve çeşitli kimyasal içeriğine bağlı olarak derinleştikçe konumlarında birkaç milimetrelilik uzaklık olsa bile farklılık gösterir (30,31). Buna göre, kıkırdak 4 bölgeye ayrılır; Yüzeysel Bölge, Orta Bölge, Derin Bölge, Kalsifiye Kıkırdak Bölgesi (32,33).

Yüzeysel Bölge sinoviyal sıvı ile temas halindedir, kondrositler burda düzleşmiştir, kollojen fibrilleri incelmıştır, esas olarak çekme gerimine ve kaymaya dayanıklıdır (34). Su moleküllerini çeken negatif yüklü bir proteoglikan olan agrekan, yük altında kıkırdakların basınç dayanımı ve şok emici özelliğini sağlar (20). Eklem kıkırdağının temel bileşenlerinden biri, glikosaminoglikan hiyalüronan (HA) ile dev kümeler oluşturan kondroitin sülfat (CS) proteoglikan agrekanıdır (35). Negatif yüklü agrekanın CS zincirleri, fazla miktarda suyu emer, HA agrekan agregatlarının şişmesini sağlar (35). Şişen bu kümeler, diğer bir temel kıkırdak bileşeni olan kolajen II ağ yapısı içinde tutularak sınırlandırılır ve bu kompozit yapı, kıkırdağın ECM'sine basına karşı kuvvetini verir ve eklem kıkırdağını şok emici özelliğini sağlar (35).

Eklem kıkırdağının avaskülerdir (36). Bu nedenle kıkırdak üst bölgesindeki moleküler alanda olan ufak değişiklikler OA gibi hastalıklara neden olabilir (37).

2.2.2. Matriks

Eklem kıkırdağı ekstraselüler matriksi asıl olarak kollojen tip 2, proteoglikanlar ve sudan oluşur (38). Kollojen tip 2 ıslak ağırlığın %15-25'ini, proteoglikanlar ıslak ağırlığın %5-10'unu, su ise ıslak ağırlığın %70-80'ini oluşturur ve eklem kıkırdağının işlevi bu kimyasal bileşime bağlıdır (38).

Yüksek miktardaki su oranı şoku absorbe etmede ve biyomekanik dayanıklılıkta önemlidir (32).

Eklem kıkırdağının ıslak ağırlığının % 5'inden azını da matriks boyunca dağılmış olan kondrositler oluşturur. Eklem kıkırdağının ana yapısal birimi olan kondronu da kondrosit ve onun hücreli matriksi birlikte oluşturur. Bu yapısal bölge eklem kıkırdağının asıl metabolik ve fonksiyonel birimi olarak kabul edilir (39).

Kartilaj yapıdaki ekstrasellüler matriks değişiklikleri, OA'lı eklemden dejenerasyonaun progresyonunda birçok faktöre bağlanabilir. Bu faktörler içinde inflamasyon, ekstrasellüler matriksin hem miktarını hem de kalitesini etkilemekte aktif bir rol oynar. Mekanik hasar veya yaşa bağlı aşınma, yıpranma gibi etkiler eklemi çevreleyen tüm dokularda sistematik inflamatuvar yanıtları tetiklediği düşünülmektedir (40). ECM sentezindeki değişiklikler ve matriks bozucu inflamatuvar sitokinlerin yüksek aktiviteleri, kıkırdak mekanik özelliklerini büyük ölçüde değiştirir ve bu da OA ile ilişkili yıkıcı süreçleri daha da yoğunlaştırır (40).

2.2.3. Kondrositler

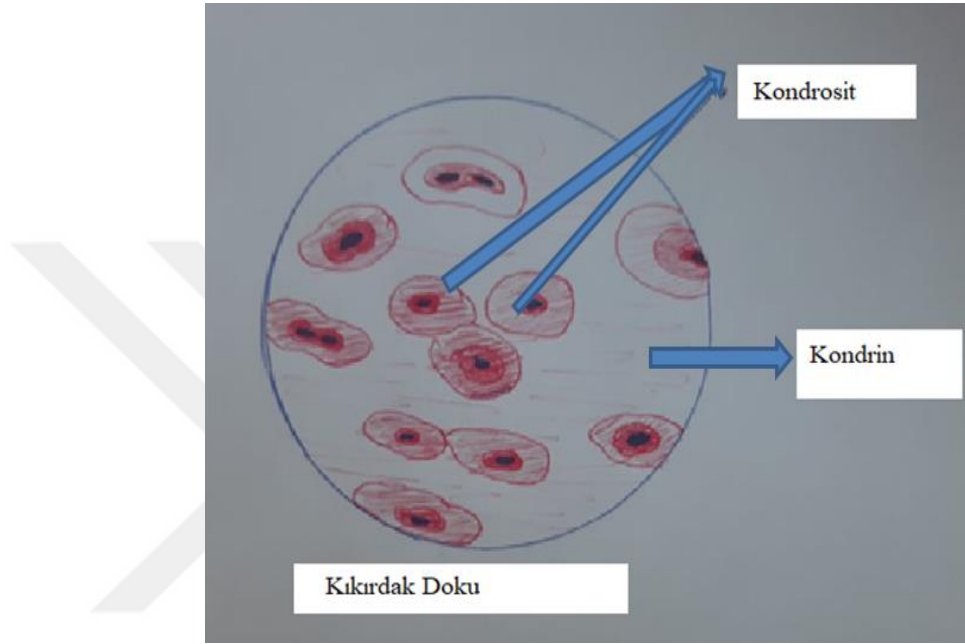
Eklem kıkırdağı, seyrek olarak yerleşmiş kondrositlerin sentezleyip salgıladığı ekstrasellüler matriksten oluşan oldukça özel bir dokudur (41).

Kondrositler kıkırdakların ana hücreleridir (42). Kondrositler, kendi ürettiği bu ekstrasellüler matriks ile çevrilidir (43). Ekstrasellüler matriks kollajenlerin hidratlanmış hali (ağırlıklı olarak tip II) ve proteoglikanlardan (özellikle agrekan) oluşur (40).

Kondrositler matriks içindeki lakünaları doldururlar. Hücre zarının yüzeyi girintili çıkıntılıdır, bu nedenle dış ortamla madde alışverişini hızlı şekilde yapabilmektedir. Olgun kondrositlerde protein salgılayan hücreler gibi organeller; düzensiz endoplazmik retikulum ve iyi gelişmiş golgi kompleksleri vardır. Bu hücreler tip 2 kollajen, proteoglikan ve kondronektin salgırlar (32).

Eklem kıkırdağı ve OA'da dejenerasyonuna yol açan hastalık süreçleri yoğun olarak çalışılmış ve kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir. Kondrositlerin rolü, kıkırdak bütünlüğünü, küçük veya akut hakarete bağlı olarak matrikse verilen zararı onararak korumaktır. Bununla birlikte, kıkırdağın biyomekanik ve biyokimyasal

ortamının değiştiği OA'nın ilerlemedesinde, kondrositlerin davranışlarında da karakteristik değişiklikler meydana gelir (40). Normalde durağan olan kondrositler, OA'da fenotipik bir değişikliğe uğrar ve hücre proliferasyonu, küme oluşumu ve hem matriks proteinlerinin hem de matriks parçalayıcı enzimlerin artmış üretimi ile karakterize edilen aktive hale gelir (44).



şekil 1. Kıkırdak Dokuda Kondrosit Ve Kondrin.

2.2.4. Kıkırdak Doku Histofizyolojisi

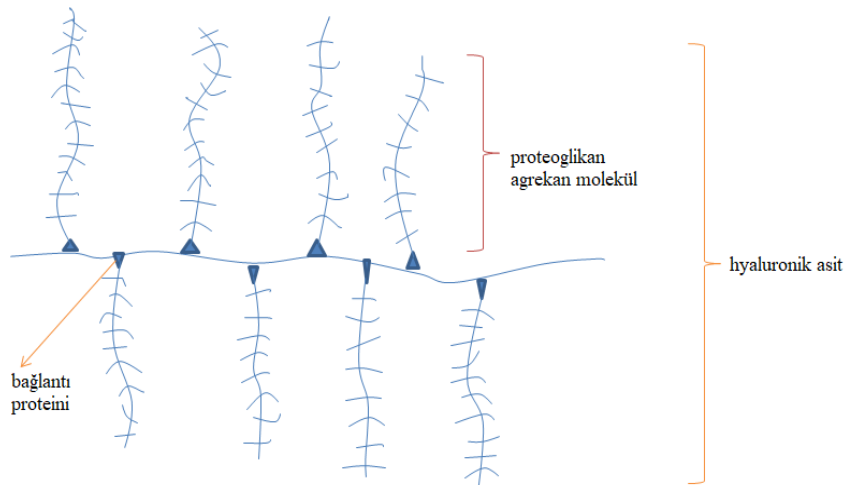
Su; yüzeyel katmanlarda en fazla olmak üzere ıslak ağırlığın yaklaşık %75'ini oluşturur. Beslenmeden ve de sürtünme kat sayısının düşürülmesinden sorumludur. Eklem kıkırdağında su seviyesi yaş ilerledikçe azalır fakat osteoartritte artar.

Kollojen; ıslak ağırlığın yaklaşık % 15'ini oluşturur. Kıkırdağın kollojeni yaklaşık % 95 oranında tip 2 kollojendir. Sert ve esnek ağ yapısı, kıkırdağa tensil g ve katılık sağlar. Tip 2 kollojen genetik defektleri erken artrit ve diğer hastalıklara sebep olur. Tip X kollojen sadece kalsifiye kıkırdaakta bulunur. Tip IX ve tip XI kollojenler bağlantı kollojeni olarak tanımlanır.

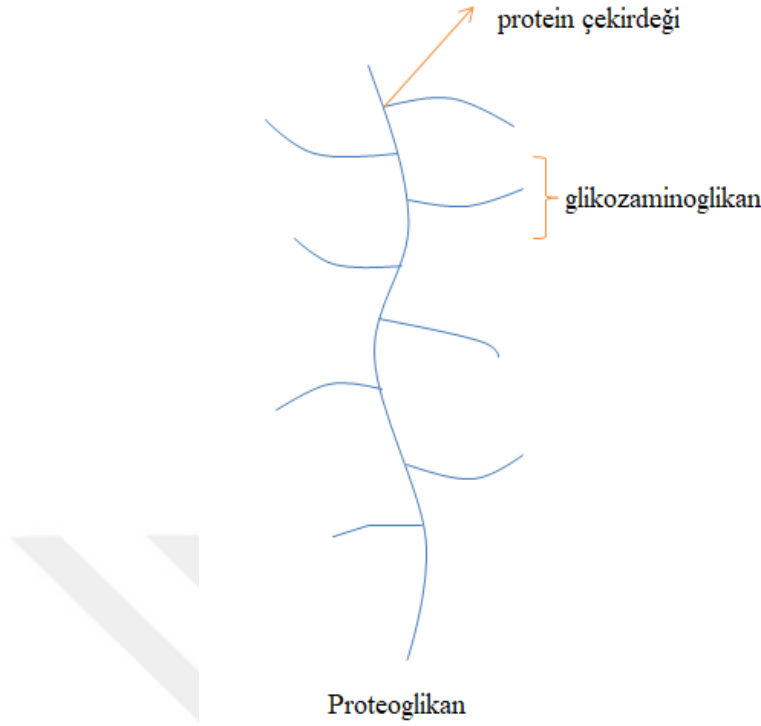
Proteoglikanlar; kondrositler tarafından üretilip ekstrasellüler matrikse salınırlar, ıslak ağırlığın yaklaşık %10'unu oluşturur, yarı ömürleri 3 aydır. Kıkırdağa kompresif ve elastik dayanıklılık sağlar.

Kondrositler; kıkırdağta bulunan tek hücre yapısıdır. Islak ağırlığın yaklaşık % 1-5'ini oluştururlar. Matriks üretimini ve devamlılığını sağlarlar. Yüzeysel zonda en fazla sayı ve metabolizmadadırlar, derin kıkırdağta kondrositler daha az metabolik aktivite gösterir (32).

Kıkırdağ yapı, eklem hareketi anında etkili bir kayma hareketi için çok düşük sürtünme katsayısına sahip pürüzsüz bir yüzey sağlar. Bu, hem kondrositler hem de sinoviyal hücreler tarafından üretilen lubin ve HA tarafından sağlanan eklem yüzeyindeki sınırlayıcı bir kayganlaştırıcı tabakası ile kolaylaştırılır. Kıkırdağın ana işlevi, mekanik yükün emilmesi ve dağılmasıdır. Bunu da, yüzeysel katmandaki matriks bileşenlerinin organizasyonu ve proteoglikanların yüksek konsantrasyonu ile sağlar (44).



Şekil 2. Hyaluronik Asit Yapısı.



Şekil 3. Proteoglikan Yapısı.

2.2.5. Eklem Kıkırdak Katmanları

Yüzeyel Zon: Kondrositler bu alanda düzleşmiştir ve bu alanda en fazla yoğunluğa sahiptir. Kollojen fibriller de bu alanda en fazla yoğunluktadır ve makaslama kuvvetine karşı eklem yüzeyine paralel olarak dizilirler. Yüzeyel zon su konsantrasyonunun en çok proteoglikan konsantrasyonunun en az olduğu kıkırdak bölgesidir (32). Yüzeysel bölge, hyaluronan ve Proteoglikan 4 maddesi üreterek sürtünmesiz eklem hareketini sürdüren sıkı sıkıya bağlı düz hücrelerden oluşur (45).

Orta (Geçiş) Zon ve Derin Zon: Büyük miktarda su tutan ve darbeleri emen yüksek proteoglikan içeriğine sahip bölgedir. Kollajen lifleri, kıkırdak boyunca stresin eşit şekilde dağılmasına yardımcı olmak üzere dikey olarak bir ağ örgüsünde düzenlenir. Kıkırdığın en kalın bölgesidir. Kondrositler yuvarlak yapıya geçiş yaparlar (46).

Kalsifiye Kıkırdak Zonu: Esnek kıkırdaktan sert subkondral kemiğe geçiş zonedir. Tip X kollojen burada bulunur (32).

Görünüşte basit bir yapısı olmasına rağmen, eklem kıkırdağı, yüzeysel bölgeden subkondral kemiğe kadar değişen farklı matriks kompozisyonlarını ve hücrel organizasyonu gösteren karmaşık bir dokudur, eklem kıkırdağının en kalın kısmı mineralize olmayan dokudan oluşurken, en ince ve en derin tabaka kalsifiye kıkırdaktır (44).

2.2.6. Kıkırdak Hasarı Evrelemesi (32)

EVRE 0: Normal kıkırdak

EVRE 1: Yüzeysel lezyonlar (normale yakın)

EVRE 2: Kıkırdak derinliğinin % 50'sini aşmamış lezyonlar

EVRE 3: Kıkırdak derinliğinin % 50'sini aşmış lezyonlar

EVRE 4: Subkondral kemiğe ulaşmış lezyonlar.



Şekil 4. Evre 4 Kıkırdak Hasarı Sonucu Oluşmuş Bir Diz Artrozu Peroperatif Görüntüsü.

2.3. OA Etiyolojisi

OA sadece bir kemik-kıkırdak hastalığı değil aynı zamanda tüm eklem kıkırdak çevresini ilgilendiren dejeneratif bir hastalıktır. Kıkırdak kaybının yanında sinoviyal inflamasyon, osteofit oluşumu, bağ gevşekliği, eklem çevresi kas güçsüzlüğü ile karakterizedir (47). 40 yaş öncesi OA gelişimi çok nadirdir (48). 40 yaşından 60 yaşlarına doğru prevelansta artış mevcuttur (1).

Osteoartrit gelişimi multifaktöriyeldir. Genellikle kadın cinsiyet, obezite, yaş ve sekonder olarak en sık diz travmasını takiben diz osteoartriti gelişir (49). Obezite salgınları ve yaşlanan insan popülasyonunun artması ile semptomatik diz OA'lı hasta sayısının artması ihtimal dahilinde görülmüştür (50). Semptomatik diz OA'sından etkilenen insan sayısının, popülasyonun yaşlanması ve obezite salgını nedeniyle artması muhtemeldir

Primer OA: İdyopatiktir.

Sekonder OA: Sebebi belli olan nedenlerle gelişir.

- Travmatik Nedenler (en sık): Eklem ilişkili kırık veya osteonekroz, eklem ameliyatları (menisektomi v.b.)
- Metabolik Nedenler: Okronosis, hemakromatozis v.b.
- Anatomik Nedenler: Epifizyel displaziler, kalçanın doğumsal çıkığı, alt ekstremitte boy farklılığı, slip lezyonlar, Perthes Hastalığı v.b.
- İnflamatuar Nedenler: Septik artrit, inflamatuvar artropatiler v.b.

2.4. OA Risk Faktörleri

OA çeşitli nedenlerin ortak bir patogeneze yol açması nedeniyle heterojen bir durumdur, bu sadece eklem kıkırdağını değil, subkondral kemik, bağlar, kaslar, menisküs, sinoviyum, kapsül ve eklem sıvısı dahil olmak üzere tüm eklemi içerir (51). Diz osteoartriti risk faktörleri içinde, birincil olarak ileri yaş, aşırı kilo, majör eklem travması, kadın cinsiyet, genetik yatkınlık, anormal eklem yüklenmesi ve diyet olduğu düşünülmektedir (52-54). Obezite ve OA arasında yakın bir bağlantı olduğu görülmüştür (53, 55).

Alt ekstremite uyumu, eklem şekli, displazi gibi nedenlerin yanında inflamatuvar süreçler de OA da risk faktörüdür (56). Ön çapraz bağ yaralanması, menisküs yırtığı, eklem kıkırdak hasarları sonradan gelişecek OA ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (57). Bazı mesleklerde kronik travma nedeni ile OA için risk faktörü olduğu tahmin edilmektedir (57). D vitamini eksikliği de kıkırdak ve kemik metabolizmasının önemli faktörlerinden olması sebebi ile OA için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (57).

Eklem kıkırdak dokusundaki onarım ve yıkım arasındaki dengesizlik sonucu OA gelişir (58). OA hastaları genellikle diğer insanlara göre daha az fiziksel aktiviteye sahiptirler (59). Hastalığın ilerlemesi genellikle yavaştır (60). Osteoporoz, ovarektomi ve glukokortikoidleri içeren kombine bir çalışmada insan deneklerinde epidemiyolojik veriler ve östrojen yoksunluğunun OA gelişimine artan eğilim olduğunu göstermiştir (61).

Kuadriseps kas güçsüzlüğü de OA gelişimi için risk faktörü olduğu ve OA için progresif bir neden olduğu düşünülmektedir (59).

OA'da hastaların belirtileri ortaya çıkmadan önce genellikle radyolojik bulgular bulunmaktadır, bu nedenle şikayeti olmayan hastalarda eğer radyolojik bulgular mevcutsa bu da bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (62).

Risk faktörü bulunan insanlarda erken tanı ve tedavi açısından idrar ve sinovyal sıvı gibi birçok biyolojik sıvı çalışılmış fakat günümüzde etkin bir biobelirteç hala bulunamamıştır (63).

2.5. Kellgren-Lawrence Sınıflandırma Sistemi (64)

Kellgren-Lawrence sınıflandırmasında hastalara ön-arka diz grafileri çekilir ve 0'dan 4'e kadar radyolojik ağırlığına sınıflandırılır. Grade 0 radyolojik olarak OA bulunmadığını, Grade 4 ciddi OA bulunduğunu tanımlar.

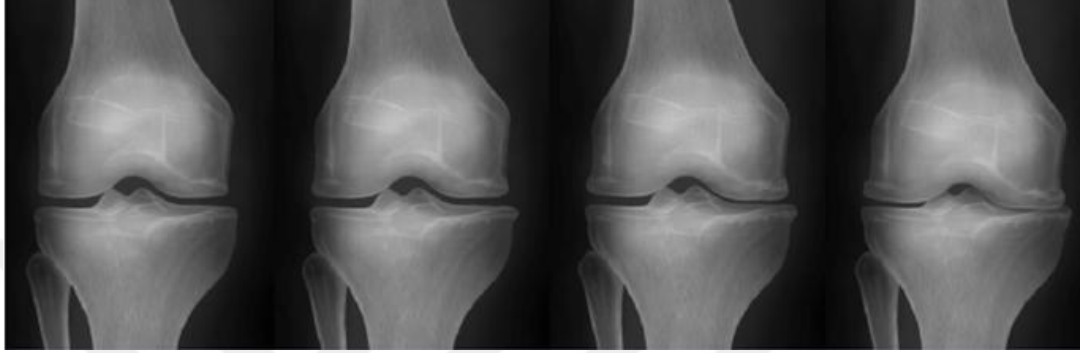
Grade 0: Normal radyolojik bulgular.

Grade 1: Minimal osteofit ve şüpheli bulgular.

Grade 2: Belirgin osteofitler, eklem aralığı normal.

Grade 3: Eklem aralığında orta düzeyde daralma.

Grade 4: Eklem aralığında ileri düzeyde daralma ve subkondral skleroz.



Grade 1

Grade 2

Grade 3

Grade 4

Şekil 5. Radyolojik Olarak OA Evreleri

2.6. OA Patolojisi

OA, tüm eklemlerde inflamasyon, eklem kıkırdağında hasar, subkondral kemikte skleroz osteofit oluşumu gibi dejenerasyonla ilerleyen bir hastalıktır (65). Kıkırdak aşınması ve kemiğin yeniden remodele oluşu OA'da temel patolojidir (66). OA'nın erken safhalarında eklem kıkırdağı yüzeyi sağlamdır, öncelikle ekstrasellüler matriks moleküler bileşimi ve organizasyonu değişir (67). Bu bileşimdeki değişiklikler sonucu katabolik süreçleri başlatacak olan kondrositler uyarılır (68). Daha sonra kondrositler apoptoz geçirir ve geri dönüşü olmayan kıkırdak dejenerasyonu başlar (68).

OA patolojisi sadece yaşlanmaya bağlı olmamakla birlikte, eklem kıkırdağında yaşlanmayla beraber dengede olan yapım ve yıkım, yıkım lehine bozulur (69). Genç hastalarda ise posttravmatik osteoartrit, artmış olan mekanik stresin oksidatif stres yolu ile kıkırdak hücre yaşlanmasını desteklediği düşünülmektedir (69). Oksidatif stres hücre yaşlanmasını ve

özellikle kondrosit yaşlanmasını teşvik edebilir (70). NO, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna aracılık ederek, kollajen ve proteoglikanların sentezini inhibe ederek ve apoptozu indükleyerek OA hastalığı sürecininden sorumlu olan katabolik bir faktör olarak kabul edilmiştir (71). OA'lı hastalarda kondrositler yüzeysel bölgede iNOS'u eksprese eder ve OA hastalığı sürecinde NO'da artış olur (72).

OA'da en çok diz eklemi etkilenir ve özellikle ileri yaş kadın cinsiyette daha fazla görülür (73). Ekstrasellüler matriks bileşenleri yaşa bağımlı olarak değişikliklere uğrar ve ekstrasellüler matriksin biomekanik özellikleri değişir (74).

Osteoartritik eklemden sadece kıkırdakta değil subkondral kemikte de değişiklikler olur, kollajen tip I yükselir, ancak bu kollajen içeriği anormaldir ve bu anormal mineralizasyona neden olur. Normal kemikte, tip I kollajen, ortalama 2.4:1 oranında a1 ve a2 zincirlerinin bir heterotrimerinden oluşur. Osteoartritik kemik dokusunda bu oran 4:1 ile 17:1 arasında değişmiştir ve bunun anormal mineralizasyon paterninden sorumlu olduğu görülmektedir (75).

Son yapılan çalışmalarda OA patolojisinde inflamatuvar yolakların merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir (76). Sistemik ve lokal inflamatuvar süreçlerin AO'lu eklemden yapısal hasarı arttırdığı düşünülmektedir (58). Proteolitik enzimlerin salınması sonucu hasarlı proteinlerin oluşması lokal inflamatuvar maddelerin üretimini daha da artırır (77). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada OA'da makrofaj aktivasyonu lokal olarak sinoviyal sıvıda, sistemik olarak da serumda gösterilmiştir (78). Erken evre OA ile geç OA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada da bu artmış mononükleer hücre infiltrasyonu ve inflamasyon mediatörlerinin aşırı gösterilmiştir (79).

OA'da sinovial inflamasyona sebep olan nedenlerde aktive edilmiş sinovyal makrofajların önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (22). Bu inflamasyon, çözünebilir mediatörlerin sinoviyum yoluyla salınması ile OA semptomları için bir tetikleyici olarak hareket edebilir, böylece yıkım progresyonu ve onarım kabiliyetini düşürerek kıkırdak dejenerasyonuna katkıda bulunur (22). Sitokinler arasında interlökin -1 β ve TNF- α 'nın bu çözünebilir mediatörlerden biri olması muhtemel olduğu düşünülmüştür (22). IL-1 β , TNF- α dahil katabolik etkilere sahip olan aracı sitokinler

ve bunların sinyal yollarını detaylı olarak tarif edilmiştir, IL-6, IL-15, IL-17 ve IL-18 çalışılmış, IL-1 β ve TNF- α en kapsamlı çalışılan sitokinler olmuştur (80). Trombospondin motifleri (ADAMTS), matriks metalloproteinaz (MMP'ler) ve kollejenazlar içeren bir disintegrin ve metalloproteinaz ve kollojen içeren bir proteolitik enzim grubu ECM proteoglikanın ve tip 2 kollojenin bozulmasına neden olur (81). Birçok çalışmada Nf- κ B sinyalinin inflamatuvar yanıtlarda rolü olduğunu ortaya koymuştur ve eklem kıkırdak hücreleri ile sinoviyal hücrelerden salgılanan çeşitli pro-inflamatuvar faktörler, OA gelişimini modüle eder ve Nf- κ B sinyalleri, etkilerine aracılık etmede temel rol oynar (82). Bunun yanında Nf- κ B sinyalleri mekanik yüke karşı verilen cevabı düzenler (82). Yedi matriks metalloproteinazın, eklem kıkırdağındaki çeşitli koşullar altında ifade edildiği gösterilmiştir, matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1), matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3), matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), matriks metalloproteinaz-13 (MMP-13) ve matriks metalloproteinaz-14 (MMP-14). Bu yedi metalloproteinazdan dördünün (MMP-1, MMP-2, MMP-13 ve MMP-14) erişkin kıkırdakta yapıcı bir şekilde ifade edildiği bulunmuştur. Kıkırdakta MMP-3, MMP-8 ve MMP-9'un varlığı sadece patolojik durumlara özel gibi görünmektedir (83). Matriks metalloproteinaz 13 (MMP-13), tip II kollajen, trombospondin motifli matriks metalloproteinaz 4 (ADAMTS-4) ve trombospondin motifli matriks metalloproteinaz 5 (ADAMTS-5)'in katabolizmasında merkezi bir rol oynar (84).

Sinoviyal sıvıdaki büyüme faktörleri geç dönem OA için karakteristik olan kıkırdak nodüllerine neden olan fibrositik ve kondrometaplastik değişikliklerin indüklenmesine yol açar (75). Ayrıca artmış β -katenin aktivitesinin OA'da aşırı kemik oluşumunda ve üstündeki kıkırdak kaybında ortak bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (85).

2.6.1. OA'da Önemli Araçlar (23)

2.6.1.1. İnflamasyon Mediatorleri: TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-21, PGE2, Substance P, NGF, EGF, VEGF, FGF-2(23)

2.6.1.2. Sinyal Mediatörleri: Nf- κ B, ERK1/2, p38, JNK, PKC δ , TLRs, β catenin, Gli-1, Ptch, HHIP, HIF-2 α , iNOS, RUNX2(23)

2.6.1.3. Proteazlar: MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5, TACE (23).

2.7. Biokimyasal OA

Osteoartritte eklemdede ciddi biokimyasal değişiklikler olur. Bu değişiklikleri yaşlanma ile karıştırmamak gerekir. Yaşla beraber eklem kıkırdakdağı biokimyası değişir fakat bu osteoartritteki değişikliklerle tamamen aynı değildir (32).

Osteoartritte eklemdede su içeriği artar. Yaşlı eklemdede ise su içeriği azalır. Kollojen içeriği osteoartritte düzensizleşir ve kıkırdak tipi göreceli olarak kollojen tip 4'tür. OA'lı eklemdede proteoglikan içeriği azalır. Yaşlanmada da proteoglikan içeriği azalır fakat bunun yanında OA'da proteoglikan sentezi ve bozulması artar iken yaşlanmada ise proteoglikan bozulması azalır. OA'da Kondroitin sülfat konsantrasyonu artar. Yaşlanmada ise kondroitin sülfat konsantrasyonu azalır. Keratan sülfat konsantrasyonu OA'da azalır, yaşlanmada ise artar. Kondrosit büyüklüğü ve sayısı OA'da değişmez, yaşlanmada ise kondrosit büyüklüğü artar fakat sayısı azalır. Elastisite modülü yani yük altında kıkırdak dokunun şekil değiştirip eski haline gelebilmesi OA'da azalır, yaşlanmada ise artar (32).

Tablo 1. Biokimyasal Olarak OA'da Değişiklikler.

Yapısal Değişiklik	OA
Su İçeriği	Azalır
Kollojen İçeriği	Ciddi OA'da İçerik Düzensiz
Proteoglikan İçeriği	Azalır
Proteoglikan Sentezi	Artar
Proteoglikan Bozulması	Artar
Kondroitin Sülfat Konsantrasyonu	Artar
Kondroitin-4-Sülfat Konsantrasyonu	Artar
Keratan Sülfat Konsantrasyonu	Azalır

Kondrosit Büyüklüğü
Kondrosit Sayısı
Elastisite Modülüsü

Değişmez - Azalır
Değişmez - Azalır
Azalır

2.8. OA Tedavisi

OA patogenezi günümüzde bile tam olarak netlik kazanmamıştır ve dejeneratif eklem kıkırdağını tedavi etmek için kesin bir yöntem mevcut değildir (86). Bu sebepten ötürü OA'lı hastaların tedavisi, ağruların azaltılmasına, hastalığın ilerlemesinin önlenmesine ve günlük yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yöneliktir (87). OA'lı insanlar genel olarak kronik ağrıdan şikayetçidir ve bu durum ciddi sakatlıklara ve sağlık giderlerine neden olmaktadır (88).

Avasküler olması nedeni ile eklem kıkırdağının kendi kendini onarım kabiliyeti sınırlıdır (89). OA'lı hastalara öncelikli tedavi konservatiftir (4). Günümüzde konservatif tedavi yöntemleri arasında, fizyoterapi, ağrı kesiciler, NSAİ ilaçlar, intraartiküler HA ve steroid gibi ilaçlar mevcuttur (90). Konservatif tedavilerde kullanılan NSAİ ilaçlar ve ağrı kesiciler uzun dönemde hastalarda ciddi GIS ve kardiovasküler yan etkilere neden olur (91).

Kıkırdak dokunun ağrı lifleri yoktur yani anevraldir, bu nedenle kıkırdaktaki değişiklik doğrudan ağrı oluşumu ile bağlantılı değildir; bununla birlikte, kıkırdakta kemiğe uzanan bir lezyonun diz OA'sı olan hastalarda yaygın ve olarak diz ağrısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (92). Çeşitli bisfosfanatlar kalsifiye kıkırdak damar istilasını azaltır, subkondral kemik remodülasyonunu önler, subkondral kemik kaybını azaltır ve osteofit oluşumunu önler, osteoklast aktivitesini azaltır ve ağrı cevabını hafiflettiği düşünülmüştür fakat bununla birlikte bazı çalışmalarda bisfosfanatlar ile tedavi sonrası, insanlarda kesin bir hastalık değiştirici etki yapmadığı gösterilmiştir (93).

Opioidler ve narkotikler, çok şiddetli OA ağrı formlarında ağrı kesmek ya da hafifletmek amacıyla kullanılır. Bu en güçlü konvansiyonel ilaçlar, şiddetli ağrılı insanlar için kullanılır fakat bağımlılığın gelişimi için ciddi risk taşır. Narkotik ve opioidlerin yan etkileri bulantı, kabızlık ve uyku halidir (92).

OA'lı hastalarda konservatif tedavi başarı sağlamaz ve yeterli rahatlama sağlanmaz ise genellikle hastalar artroplastiyeye gider (94).

ABD'de total diz eklem replasman cerrahisi yapılan hastaların sayısı 1999 ile 2008 yılları arasında iki mislinden daha çok artmış olduğu söylenmiştir ve bu dramatik artışların sağlık sistemleri üzerindeki maliyeti oldukça yüksektir (95). Bunun yanında da eklem replasmanı yapılmasına rağmen bazı hastalarda beklenen tedavi hedeflerine ulaşılamadığı belirtilmektedir (96).

2.9. Hyaluronik Asit

HA glikozaminoglikan ailesine ait bir polisakkarittir (97). HA sülfatlanmamış bir glikozaminoglikandır ve vücutta göz, kıkırdak extrasellüler matriksi gibi bir çok dokuda bulunur (98, 99).

HA basit yapı ve büyüklüğü ile diğer glikozaminoglikanlardan ayrılır, uzun HA polimerleri yüksek derecede su bağlama kapasitesine sahiptir (100). HA bu yapısı ile eklem kıkırdak matriksinde ana bileşenlerden biridir ve fosfolipitler ile sinoviyal eklemlerde kayganlaştırıcılığın anahtar molekülüdür (101, 102).

Eklem kıkırdağı hasarlandığında düşük bir iyileşme potansiyeline sahiptir (103). OA'lı eklemlerde kıkırdak hasarı oluşunca HA konsantrasyon ve moleküler ağırlığı düşer (104). HA'nın bu düşük konsantrasyon ve moleküler ağırlığı sinoviyal eklem sıvısının viskoelastisitesini azaltır ve eklem yüzey kayganlığı da azalır (105).

Bu sebeple intraartiküler HA injeksiyonu OA tedavisinde sinoviyal sıvının viskoelastisitesini arttırmak ve ağrıyı azaltmak amacı ile yaygın olarak yapılır (106, 107).

İntraartiküler HA injeksiyonları daha çok hasta çok yaşlı değilse, OA belirtileri ileri seviyedeysen ve ılımlı bir radyolojik bulgu varsa tercih edilir (108).

2.10. Kortikosteroidler

OA'lı eklemlerde inflamatuvar süreçlerin rol aldığı kanıtlanmıştır ve bu inflamatuvar süreçlerin kıkırdak hasarının ilerlemesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (109). Diz OA'sının tedavisinin tam olarak yapılamamasına rağmen ağrı kesmede inflamatuvar süreçlerin inhibe edilmesi için NSAİ ilaçlar ve intraartiküler kortikosteroidler yararlıdır (110).

İntraartiküler kortikosteroid uygulamasının yaklaşık 50 yıl kadar bir geçmişi bulunmaktadır, en sık kristalli triamsinolon, en sık kristalsiz ise prednisolon ve metilprednisolon kullanımdadır (111).

İntraartiküler kortikosteroid uygulaması için yapılan bir çalışmada, bu tedaviyi alan hastaların yaklaşık %44'ünde tedaviye yanıt gözlenmiştir (112). Bunun yanında, OA'lı hastalara yapılan intraartiküler steroid injeksiyonu sonrası semptomların azalmasında ve rahatlama süresinde hastalar arasında büyük fark vardır (113).

Klinik kanıtlar intraartiküler steroid uygulamasının semptomlar üzerinde 1-4 hafta arasında kısa süre etkili olduğunu göstermektedir (114). Bu kısa süreli etki nedeni ile hastalara tekrarlayan injeksiyonlar gerekebilir (115). Uzun süreli kullanımlarda ise doku atrofisi, eklem yıkımı gibi yan etkilerin oluşacağı düşünülmüştür (114, 115). Bu yüzden aynı eklemden yapılacak injeksiyonlar yılda 4 defa ile sınırlıdır (116).

İntraartiküler steroid injeksiyonu sonrası sistemik emilim oluşacağından diyabet ve hipertansiyon gibi OA'lı insanların eşlik eden hastalıklarına karşı önlem alınmalıdır (117).

2.11. UCMA

UCMA (büyüme plakası üst zonu ve kıkırdak ilişkili protein) veya GRP (Gla Rich Protein) olarak bilinen kıkırdakta ve vasküler yapılarda bildirilen yeni bir mineralizasyon inhibitörü proteindir (11).

UCMA'nın fetal dönemde kıkırdak periferinde, kondrosit farklılaşımının erken dönemlerinde, kıkırdak-kemik bileşkesinde osteokondrojenik öncül hücrelerin kemiksel farklılaşmasının negatif kontrolünde rol oynayabildiği düşünülmüştür (118).

Kıkırdak hücre dışı matriksin ana bir bileşenlerinden olan agrekan bir proteoglikandır ve dokuya basınca karşı direnç sağlar. Agrekan, insan osteoartritik kıkırdak spesifik agrekanazlar ile bölünür; bu bölünme, ADAMTS metaloproteaz ailesi birkaç üyesi tarafından gerçekleştirilebilir (35,119). ADAMTS'ler çeşitli gelişimsel ve homeostatik işlemlere katılan metaloproteinazların bir ailesidir ve ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 agrekanaz olarak işlev görür (35,84).Yapılan bir çalışmada, kıkırdak dejenerasyonunda geri dönüşsüz basamaklara katkıda bulunan ADAMTS agrekanazlarının inhibisyonunu UCMA'nın sağladığını ve UCMA eksikliği olan deneysel osteoartrit modellerinde OA'nın daha ciddi olduğu gösterilmiştir (120).

Ekstrasellüler matriksin kalsifikasyonu, ne zaman ve nerede olduğuna bağlı olarak fizyolojik ya da patolojik olabilir (121). UCMA'nın görevi henüz tam olarak bilinmemektedir fakat kıkırdak dokularda ve kardiovasküler dokularda K vitamini bağımlı bir protein olarak kalsifikasyon inhibitörü olduğu gösterilmiştir (13). Patolojik kalsifikasyon odaklarında kalsiyuma yüksek afinite ile bağlanan Gla içeriğinin fazla oluşu, UCMA'nın bir kalsiyum modülatörü olduğunu göstermekte olduğu düşünülmüştür (122).

Medial menisküsün cerrahi olarak dengesizleştirilmesi ile indüklenen deneysel hayvan osteoartrit modeli bir çalışmada UCMA eksikliği olan ratlarda kıkırdak dejenerasyonun daha fazla olduğu görülmüş ve bu proteinin kondroprotektif etkisi gösterilmiştir (9).

Yine medial menisküsün destabilizasyonu ile indüklenen deneysel hayvan osteoartrit modeli bir çalışmada UCMA eksik ratlarda kondrosit ölümü ve kıkırdak dejenerasyonu artmış, proteoglikan kaybı fazlalaşmış olduğu gösterilmiştir (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma T.C. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Uygulama Merkezi'nde (HMKÜ-DETAUM) 40 adet erişkin, ağırlıkları 400 ile 500 gram arasında değişen Wistar-Albino tipi erkek ratlar üzerinde yapıldı. Bu çalışma T.C. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından KARAR 2018/01-1 ile onaylandı. Biz bu çalışmamızda deneysel hayvan osteoartrit modelinde yeni çıkan bir protein olan UCMA'nın iyileştirici etkisinin HA ve kortikosteroidlerle karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla 40 adet Wistar-Albino erkek tipi rat T.C. Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi. Ratlar rastgele 8'erli gruplara ayrılarak çalışma öncesi ratların birbirlerine uyumu sağlandı. Ratların yiyecek ve su ihtiyacı günlük olarak kontrol edildi. Temizlik ve bakım ihtiyaçları haftada 3 kere olacak şekilde düzenlendi. Denekler optimal rat barınağında, ortalama 22 derece sıcaklıkta ve 12 saat ışıklı-12 saat karanlık ortamda barındırıldı. 2 hafta birbirlerine uyumu beklenen ratlar 2 hafta sonunda gruplara ayrıldı. Birinci grup kontrol grubuydu ve deney sonuna kadar bakım harici hiçbir işlem yapılmadı. İkinci grup MIA (Monosodyum İodoasetat) grubuydu deneyin ilk günü osteoartrit oluşması amacı ile sağ diz lateralinden intraartiküler MIA injeksiyonu yapıldı ve 2 hafta beklendikten sonra deneyin sonuna kadar üç günde bir yine sağ diz lateralinden intraartiküler serum fizyolojik injeksiyonu yapıldı. Üçüncü grup HA grubuydu, deneyin ilk günü osteoartrit oluşması amacı ile sağ diz lateralinden intraartiküler MIA injeksiyonu yapıldı ve 2 hafta beklendikten sonra deneyin sonuna kadar bu kez tedavi süreci için üç günde bir yine sağ diz lateralinden intraartiküler HA injeksiyonu yapıldı. Dördüncü

grup kortikosteroid grubuydu, deneyin ilk günü osteoartrit oluşması amacı ile sağ diz lateralden intraartiküler MIA injeksiyonu yapıldı ve 2 hafta beklendikten sonra deneyin sonuna kadar bu kez tedavi süreci için üç günde bir yine sağ diz lateralden intraartiküler kortikosteroid injeksiyonu yapıldı. Beşinci grup UCMA grubuydu, deneyin ilk günü osteoartrit oluşması amacı ile sağ diz lateralden intraartiküler MIA injeksiyonu yapıldı ve 2 hafta beklendikten sonra deneyin sonuna kadar bu kez tedavi süreci için üç günde bir yine sağ diz lateralden intraartiküler UCMA injeksiyonu yapıldı.

Tablo 2. Deneydeki Ratların Grup Dağılım Tablosu

Gruplar	Rat Sayısı
Kontrol	8
MIA	8
MIA+Hyaluronik asit	8
MIA+Kortikosteroid	8
MIA+UCMA(GRP-1)	8

Deneyin son günü 40 adet rata yüksek doz Ketamin HCL ve Xylazine verilerek anestezi yapıldı, kalplerinden kan boşaltılarak ratlar sakrifiye edildi. Daha sonra sağ dizlerine anterirdan medial parapatellar olarak girildi, patella, femur kondilleri, tibia üst uç eklem bölgesi açığa çıkartıldı ve sağ diz bölgesi histoptolojik olarak incelemek üzere ayrıldı.

3.1. Yöntem

3.1.1. Anestezi ve Rat Dizlerinin Artroz Yapılması

Ratlar kafeslendikten 2 hafta sonra, dizlerinde osteoartrit gelişmesi için intraartiküler MIA verilmesi öncesi elektronik hassas kantar ile tartıldı. Tartım sonucuna göre anestezi ilaçlarının dozları belirlendi. Kontrol grubu haricinde diğer tüm gruplara anestezi için i.p. Ketamine hydrochloride (90 mg/kg) Xylazine (10 mg/kg) kullanıldı. Ratların anestezi etkisine girmesi beklendi ve ratlar anestezi altındayken sağ dizleri traşlandı, daha sonra % 70'lik alkol ve povidone-iodide ile

boyandı ve cerrahi alan temizliği yapıldı. Cerrahi alan boyandıktan sonra injeksiyonumuza müsaade edecek şekilde steril örtüldü.



Şekil 6. Ratlara Anestezi Verilmesi ve Daha Sonra Sağ Dizleri Traşlanması.



Şekil 7. Ratların Traşlanma Sonrası Sağ Dizlerinin Boyanması.

Literatürdeki çalışmalarda birçok sıçan OA modeli vardır. MIA ile geliştirilen OA modeli, olabilecek infeksiyon riskini düşürdüğü ve yine olabilecek cerrahi

ihtiyaç olasılığını azalttığı için avantajlı bir modeldir. Ratlarda, MIA modeli ile indüklenen OA, histolojik ve ağrıya bağlı davranışlar açısından insan dejeneratif OA'sına benzer (123). Bu nedenle, sıçanlarda OA geliştirme amacı ile bu model seçilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubu haricinde diğer tüm gruplara boyama ve steril örtme sonrası ratların sağ dizlerine lateralinden 25 µl hacminde 2.5 mg / rat Monosodium İodoacetat enjekte edildi. Ratlar uyanmaya bırakıldı ardından tekrar kafeslenerek T.C. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda 2 hafta diz artrozu gelişmesini amacı ile bekletildi.

3.1.2. İnjesiyon Tedavisi

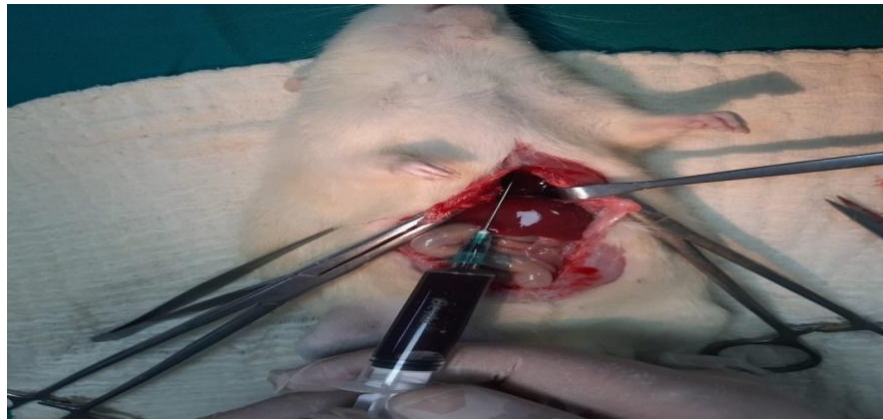
MIA uygulaması ardından 2 hafta süresince ratların sağ dizlerinde osteoartrit oluşması beklendikten sonra ilaç injeksiyon aşamasına geçildi. Deneyin 15. gününde Kontrol grubu haricinde diğer gruplara aynı anestezi, tıraş, boyama ve örtme işlemleri yapıldı. MIA grubuna sağ diz lateralinden intraartiküler olmak üzere 20 µl hacminde serum fizyolojik verildi, HA grubuna yine sağ diz lateralinden intraartiküler olmak üzere 0,7mg/ kg hyoluronik asit (INARTRO®, İntrafarma İlaç San. Tic. Ltd. Şti.) verildi, kortikosteroid grubuna yine sağ diz lateralinden intraartiküler olmak üzere 0,014 ml/kg betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat (CELESTONE CHRONODOSE, MERCK SHARP & DOHME) verildi, UCMA grubuna yine sağ diz lateralinden intraartiküler olmak üzere 5 µg/kg UCMA proteini verildi. Bu işlemler 3 günde bir olmak üzere 7 defa tekrarlandı. Deney hayvanlarının deney aralarındaki bakım ve beslenmeleri Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda, veteriner hekim ve bakım sorumluları tarafından sağlandı.



Şekil 8. Ratlara İntraartiküler İnjektasyon Yapılması.

3.1.3. Cerrahi İşlem

Deneyin 36. gününde ratlara Ketamin-Xylazine ile yüksek doz anestezi verildi. Thorax anteriordan girilerek kalplerinden alınan kan ile ratlar sakrifiye edildi.



Şekil 9. Ratların Kalplerinden Alınan Kan İle Ratların Sakrifiye Edilmesi.

Ratların sağ dizlerinden anterior cilt insizyonu sonrası medial parapatellar olarak girildi. Diseksiyon ile femur kondilleri, tibia platoları ve patellaları açığa çıkarıldı, daha sonra kemik makası ile femur şaft bölgesi ile tibia şaft bölgelerinden kesilerek dizler ayrıldı. Ayrılan dokular formaldehit solüsyonuna alınarak tespit edildi.



Şekil 10. Anterior Cilt İnsizyonu ve Medial Parapatellar Dize Ulaşım.



Şekil 11. Kontrol Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görüntüsü



Şekil 12. MIA İnjesiyonu Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü.



Şekil 13. Steroid Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü



Şekil 14. HA Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü



Şekil 15. UCMA Grubu Cerrahi Diseksiyon Sonrası Dizin Makroskopik Görünümü

3.2.1. Histopatolojik İnceleme

Deney süresi sonunda sıçanlardan alınan eklem numuneleri 7 gün boyunca % 10'luk tamponlu nötral formalin ile oda ısısında tespit edildi. Fikasyon aşamasının ardından 12 saat boyunca %10'luk formik asit çözeltisi içinde demineralizasyon için bekletildi. Örnekler toplu iğne batırılarak demineralizasyon şekillenip şekillenmediği

kontrol edildi. Demineralizasyon aşamasından sonra dehidrasyon (dokudan suyun uzaklaştırılması işlemi) işlemi etanol ile gerçekleştirildi. Oda ısısındaki sırasıyla % 60, % 70, % 80, % 90, % 96, % 100'lük etanol içerisinde (her aşamada 60 dk) dehidrasyon gerçekleştirildi. Dokudan etanolün uzaklaştırılması işlemi ksilen kullanılarak gerçekleştirildi. Dokular ksilen içerisinde oda ısısında solüsyon iki kez tazelenerek 30'ar dk bekletildi. Bloklama işlemi için önceden eritilmiş yumuşak parafin içerisinde 12 saat bekletildikten sonra parafin dispenser (SLEE, SLEE Medical, Mainz, Almanya) aracılığıyla sert parafine gömülerek doku blokları elde edildi. Parafin bloklardan histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için yarı motorize mikrotom (SLEE CUT-5062, SLEE Medical, Mainz, Almanya) yardımıyla 7 µm'lik kesitler elde edildi. Histopatolojik inceleme için doku kesitleri hematoksilin ve eozin (H&E), Safranin O & Fast Green FCF ve toluidin mavisi ile boyandı. Histolojik preparatlar ışık mikroskobu, Olympus CX41 (Olympus, Tokyo, Japonya) ve fotoğraflandı Görüntü analiz yazılımı (Kameram Gen III, Argenit, İstanbul, Türkiye) altında analiz edildi. Medial tibial platonun kıkırdak dejenerasyonu, 0-14 puanlık bir ölçekte Mankin skoru (124) kullanılarak değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Osteoartritik Eklem Kıkırdağı İçin Mankin Skor Derecelendirme Sistemi (124)

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

Toplam		0-14
---------------	--	-------------

3.2.2. Hematoksilen-Eozin Boyama

Hematoksilen – Eozin boyama kit prosedürüne uygun olarak Tablo 4’de belirtilen aşama ve süreler boyunca uygulandı.

Tablo 4. Hematoksilen – Eozin Boyaması Aşamaları

Aşama	Uygulama ve solüsyonlar	Uygulanan süre
1	Ksilol (deparafinizasyon)	5 dk
2	Ksilol (deparafinizasyon)	5 dk
3	Kurutma	1 dk
4	Absolüt etanol	3 dk
5	Absolüt etanol	3 dk
6	% 96’lık etanol (hidrasyon)	3 dk
7	% 80’lik etanol (hidrasyon)	3 dk
8	% 70’lik etanol (hidrasyon)	3 dk
9	Çeşme suyu	2 dk
10	Mayer’s hematoksilen	15 dk
11	Çeşme suyu	2 dk
12	Eozin	75 sn
13	% 96’lık etanol	30 sn
14	Absolü etanol	30 sn
15	Kurutma	1 dk
16	Ksilol	30 dk
17	Entellan ile kapatma ve kurutma	

3.2.3. Safranin O & Fast Green FCF boyama

Eklem yüzey kırırdağı ve kemik matriksin değerlendirilmesinde imkan sunan Safranin O & Fast Green FCF boyaması Tablo 5’de verilen protokole göre uygulandı.

Tablo 5. Safranin O & Fast Green FCF Boyaması Uygulaması

Aşama	Uygulama ve solüsyonlar	Uygulanan süre
1	Ksilol (Deparafinizasyon)	10 dk
2	Hidrasyon (distile suya alma)	2 x 5 dk
3	Weigert's demirli hematoksilen	5 dk
4	Yıkama (distile su ile, boyanın fazlası dokudan tamamen uzaklaşmaya kadar)	4 x 5 dk
5	% 1'lik asit alkolde bekletme (500 ml %70'lik etanol, 5 ml % 36,5'luk Hidroklorik asit çözeltisi)	2 sn (daldırıp çıkarma)
6	Yıkama (distile su)	2 x 5 dk
7	% 1'lik asetik asit solüsyonunda bekletme	30 sn
8	% 1'lik Safranin solüsyonunda bekletme	30 sn
9	% 95'lik etanolde bekletme	2 x 1 dk
10	Absolüt etanolde bekletme	2 x 1 dk
11	Ksilen ile şeffaflandırma	2 x 5 dk
12	Entellan ile kapatma ve kurutma	

3.2.4. Toluidine Blue Boyaması

Toluidine Blue boyamasında kullanılan kimyasallar, uygulama basamakları ve süreler Tablo 6'da verildi.

Tablo 6. Toluidine Blue Boyaması Protokolü

Aşama	Uygulama ve solüsyonlar	Uygulanan süre
1	Ksilol (Deparafinizasyon)	10 dk
2	Hidrasyon (distile suya alma)	2 x 5 dk
3	Toluidin blue solüsyonu	2 dk
4	Yıkama (distile su ile, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması amaçlı)	2 x 5 dk
5	% 95'lik etanolde bekletme	2 x 1 dk
6	Absolüt etanolde bekletme	2 x 1 dk
7	Ksilen ile şeffaflandırma	2 x 5 dk

8	Entellan ile kapatma ve kurutma	
---	---------------------------------	--

3.2.5. İmmünohistokimyasal BMP-2 Ve Nf-κB Boyaması

Anti-BMP-2 ve Nf-κB immünohistokimyasal işaretlemesi indirekt immünohistokimyasal yöntemle gerçekleştirildi. Bir gün öncesinden etüvde bekletilen eklem bölgesi kesitleri ksilol içerisinde (2 x 10 dk) parafinden arındırıldıktan sonra azalan alkol serisinden (% 100, % 90, % 80, % 70, % 60'lık etanol, herbir aşama 2 dk) geçirilerek distile suya indirildi. PBS (Phosphate buffered saline, Thermo Fisher Scientific, 003002) tamponu ile (2 x 3 dk) yıkanan kesitler hidrofobik pappen kalem yardımıyla sınırlandırıldı. Antijen geri kazanımı işlemi sitrat tamponu (Merck, C9999) ile mikrodalga fırında (Arçelik, MD564, İstanbul, Türkiye) kaynatılarak gerçekleştirildi. Kesitlerin soğuması beklendikten sonra endojen peroksit baskılanması işlemi hidrojen peroksit (Sigma-Aldrich, H1009) kullanılarak yapıldı. Kesitlere laboratuvar sıcaklığında bir saat bloklama (Ultra V Block, Ultravision Detection System, Thermo Fisher Scientific) işlemi yapıldıktan sonra nemli kutu içerisinde primer antikor inkübasyonu (Nf-κB 1:50, BMP-2 1:100 dilüsyonda, dilüsyonlar antibody dilüent solüsyonu ile hazırlandı) bir saat süreyle uygulandı. Primer antikor inkübasyonu sonrasında biotinli ve streptavidinli sekonder antikorlarla işaretleme yapıldı (Ultravision Detection System, Thermo Fisher Scientific, TL-60-HL). Pozitif reaksiyonları kırmızı olarak renklendiren AEC (3-Amino-9-ethylcarbazole, Thermo Fisher Scientific, TL-015-HAJ) kromojen olarak kullanıldı. Zıt-zemin boyaması Mayers hematoksilen ile yapıldı. Histolojik ve immünohistokimyasal boyamalar Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Histoloji ve Embriyoloji Araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS (IBM, SPSS Statistics, Version 21) programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Tüm veriler ortalama standart sapma değerleri ile gösterildi. Gruplara ait sayısal parametreler non-parametrik test (Kruskal-Wallis) kullanılarak değerlendirildi. İkili karşılaştırma yapılan gruplarda elde edilen

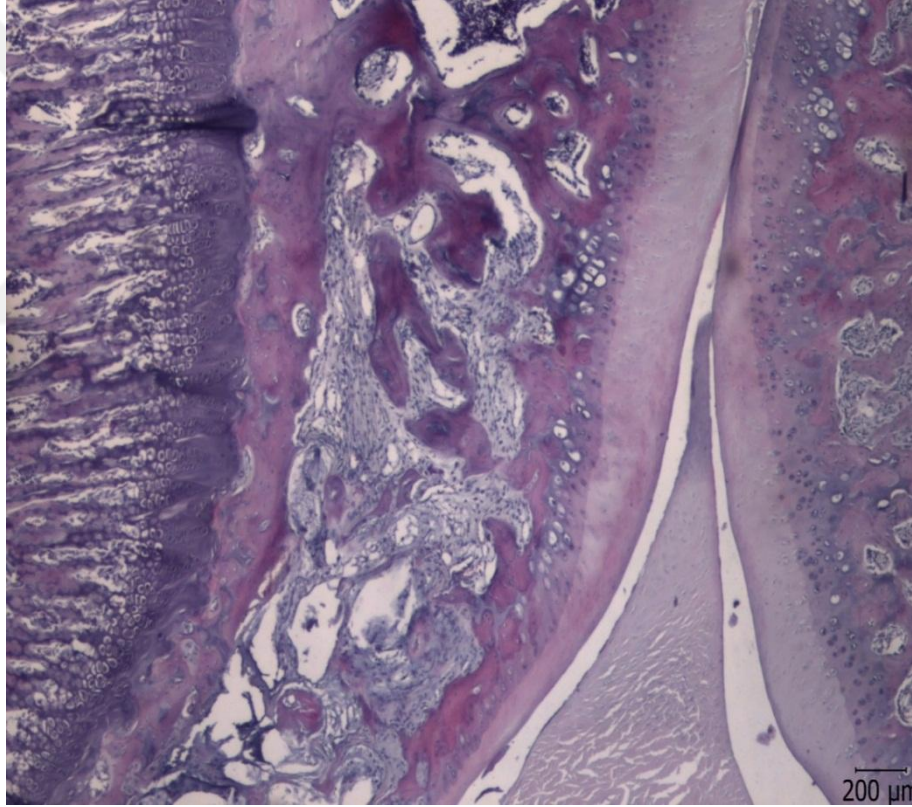
değerlerin anlamlılığı Mann-Whitney U-testi ile ölçüldü. İstatiksel Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.



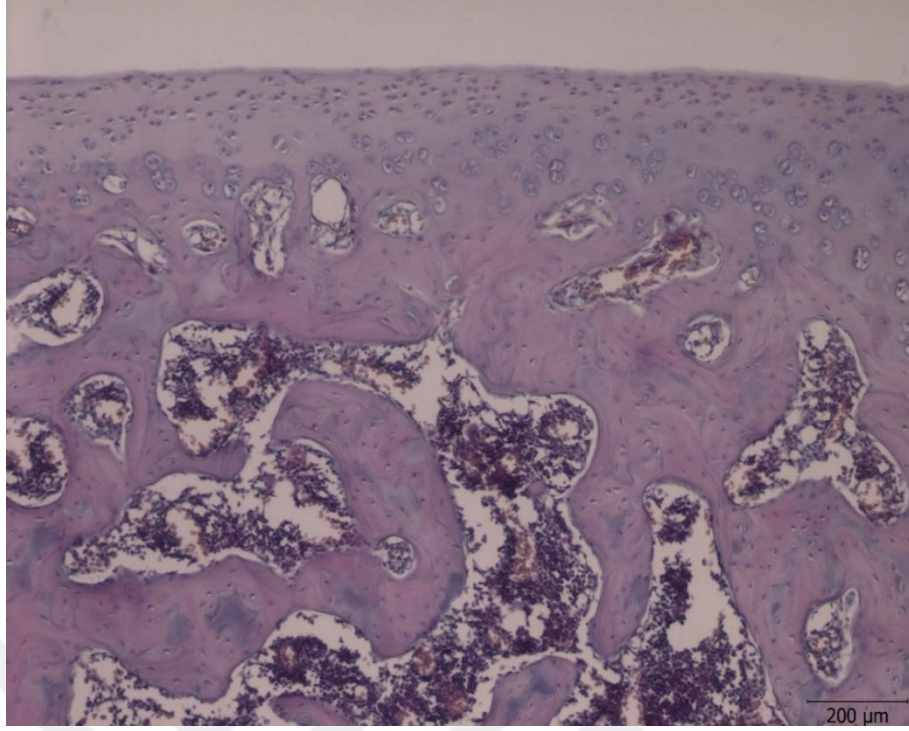
4. BULGULAR

4.1. Hematoksilen – Eozin Boyama Bulguları

Hematoksilen – Eozin boyaması ile yapılan genel incelemede kontrol grubunda eklem yapısının normal olduğu, eklem yüzeyinin, hücre morfoloji ve sayılarının sağlıklı doku yapısına uygun olduğu izlenmiştir. (Şekil 16 ve 17).

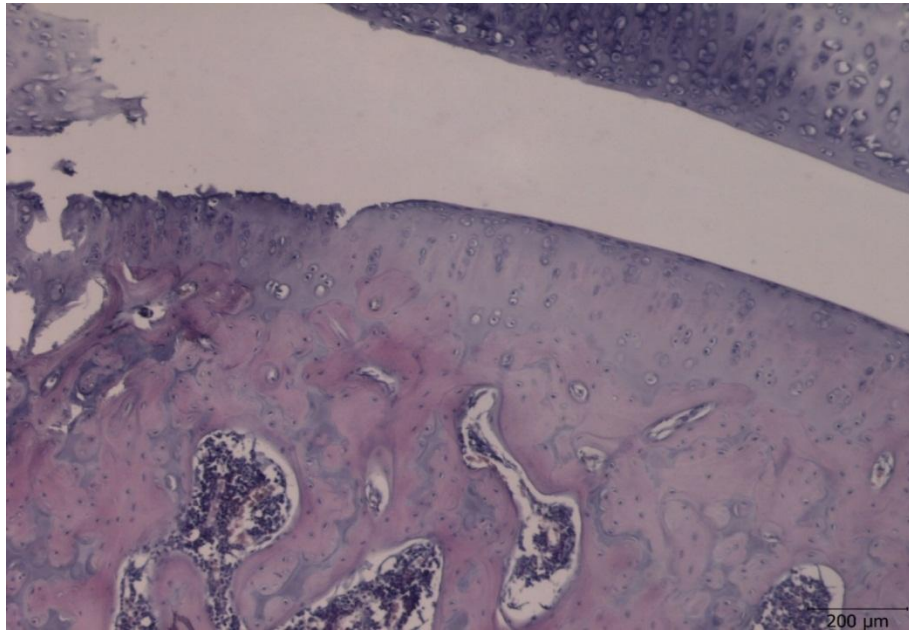


Şekil 16. Kontrol Grubu Hematoksilen - Eozin Boyama Bulgusu, Normal Eklem Yapısı

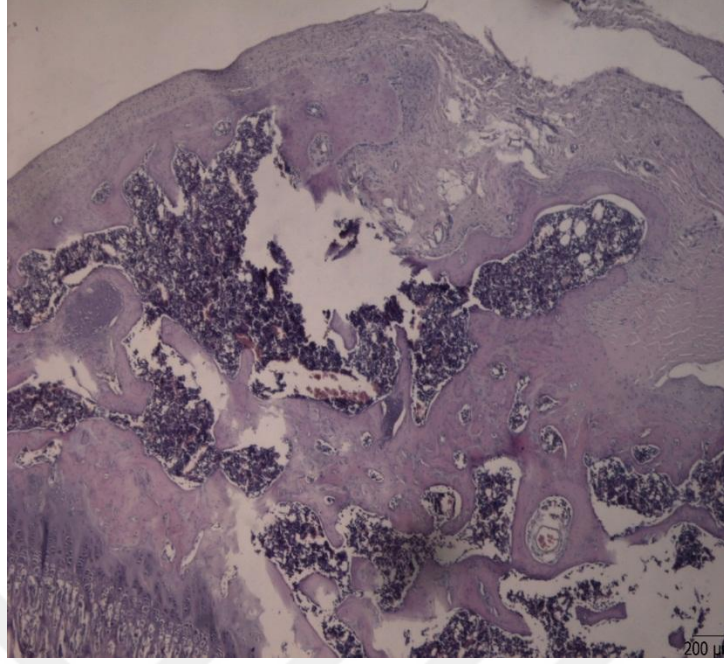


Şekil 17. Kontrol Grubu Normal Eklem Yüzeyi Yapısı

MIA grubunda eklem yüzeyinin bozulduğu, kıkırdak tabakanın inceldiği ve hücresel yoğunluğun azaldığı, kondrosit sayısında azalmalar olduğu izlendi (Şekil 18 ve 19).

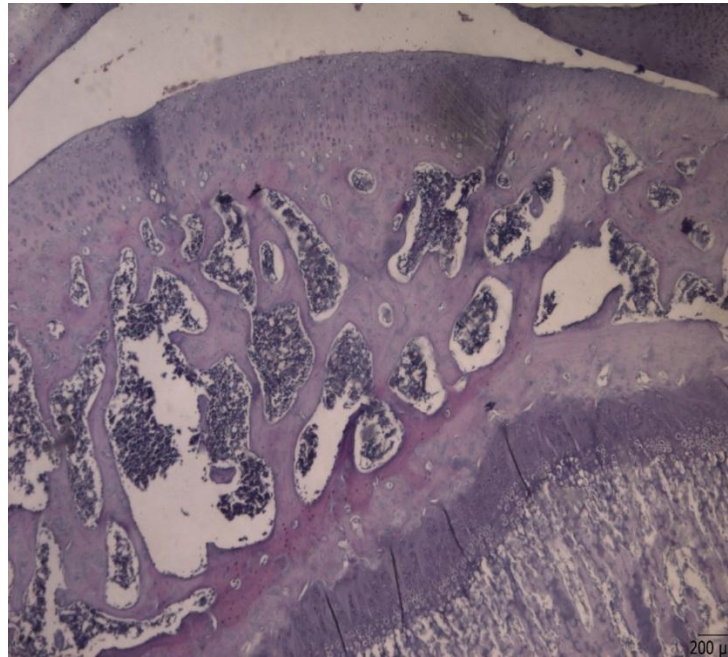


Şekil 18. MIA Grubunda Bozulan Eklem Yüzeyi Yapısı



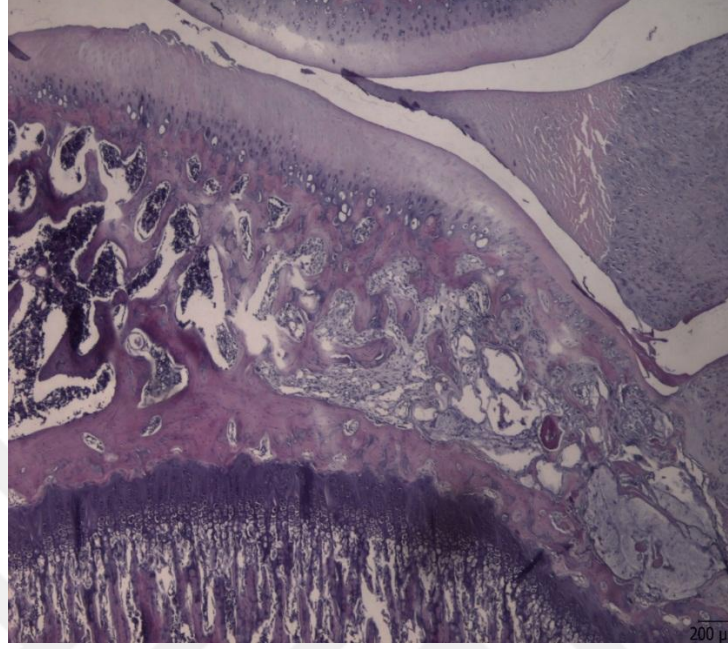
Şekil 19. MIA Grubunda Eklem Yüzeyinde Bozulmalar, Bağ Doku Artışı ve Fissür Oluşumu.

UCMA grubunda doku yapısının MIA grubuna kıyasla daha normal olduğu izlendi. Eklem yüzeyinde iyileşme ve kıkırdak hücre yoğunluğundaki artış belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 20).



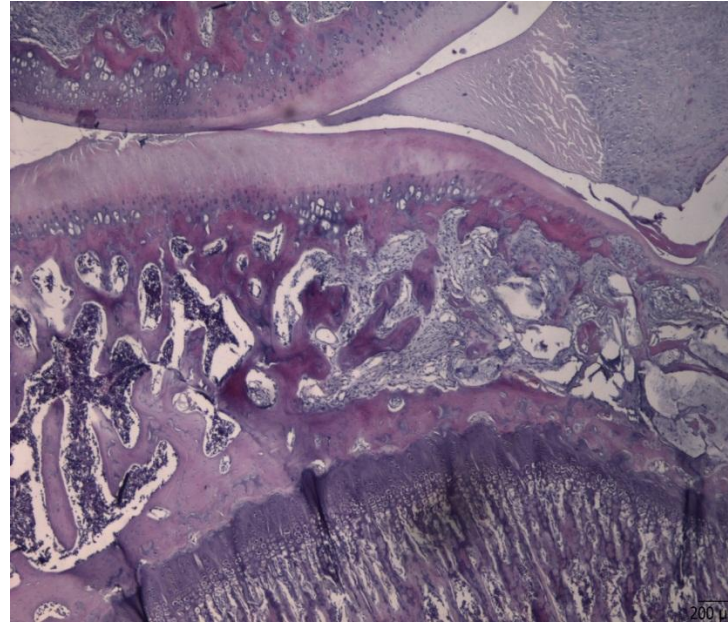
Şekil 20. UCMA Uygulaması Yapılan Grupta Doku Eklem Yapısı.

HA tedavisi uygulanan grupta eklem yüzeyindeki iyileşme UCMA uygulanan gruba benzer şekilde izlendi (Şekil 21).



Şekil 21. HA Tedavisi Yapılan Grupta Eklem Yüzeyi Genel Yapısı.

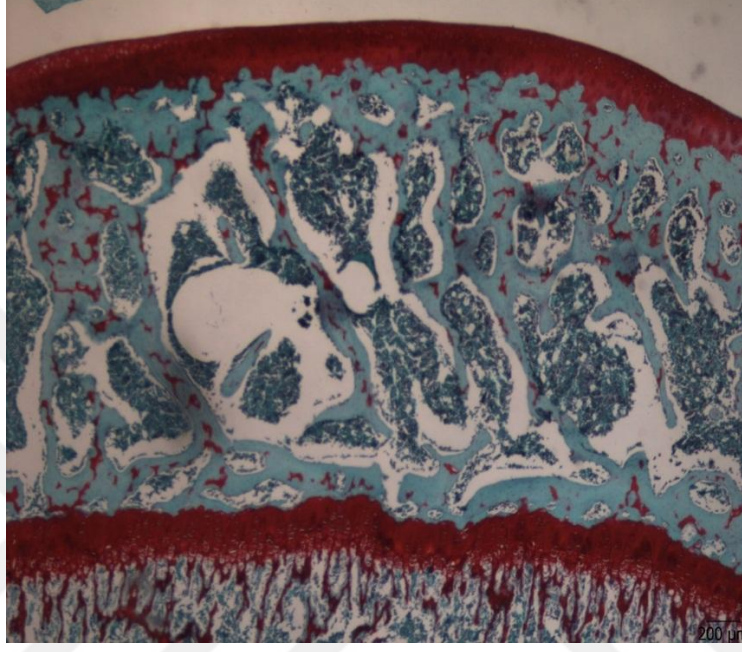
Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat tedavisi yapılan grupta MIA grubuna kıyasla dokuda genel bir iyileşme gözlemlendi (Şekil 22).



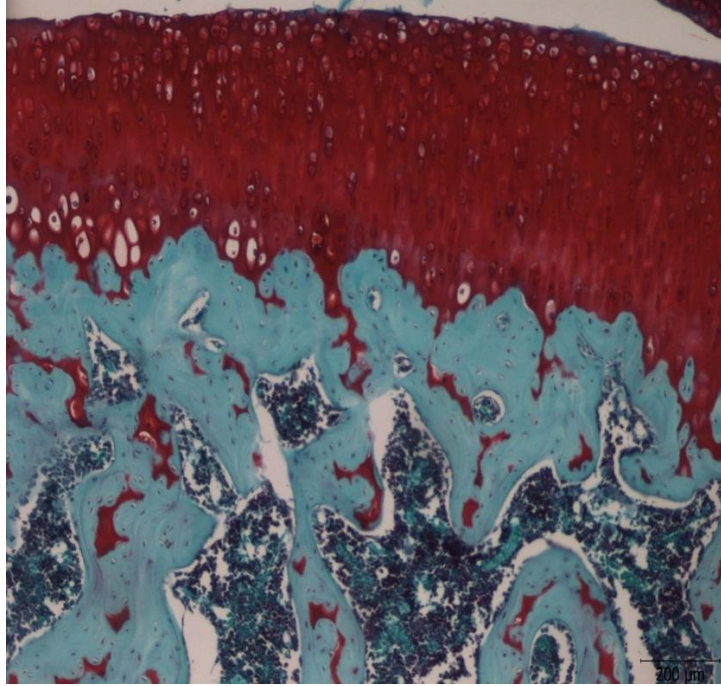
Şekil 22. Betametazon Asetat + Betametazon Disodyum Fosfat Tedavisi Uygulanan Grupta Genel Doku Yapısı.

4.2. Safranin O & Fast Green FCF Boyama Bulguları

Safranin O & Fast Green FCF boyama bulguları eklem kıkırdağı yapısı ve kalınlığı ile kıkırdak hücrelerinin yoğunluğunda meydana gelen değişiklikleri açıkça ortaya koymaktadır. Kontrol grubu eklem yüzeyi Şekil 23. ve 24.'de verilmiştir

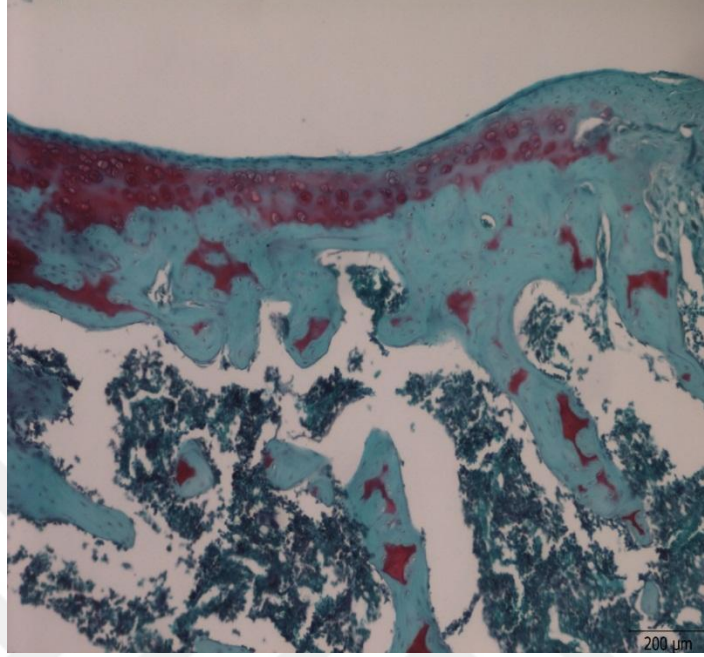


Şekil 23. Kontrol Grubu Safranin O & Fast Green FCF Boyaması Bulguları.



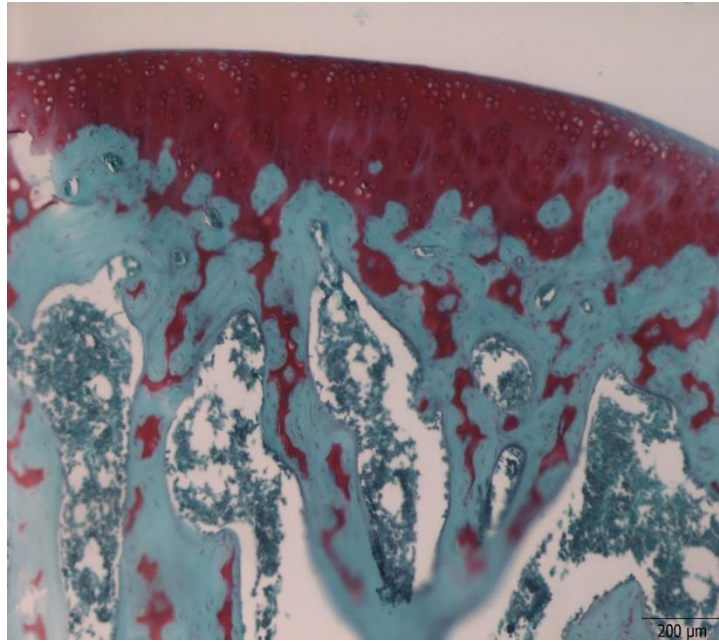
Şekil 24. Kontrol Grubu Eklem Yüzeyi Yapısı.

MIA grubunda eklem yüzeyinde kıkırdak tabakasının incelmesi ve eklem yüzeyinde dejenerasyonlar izlendi (Şekil 25.).



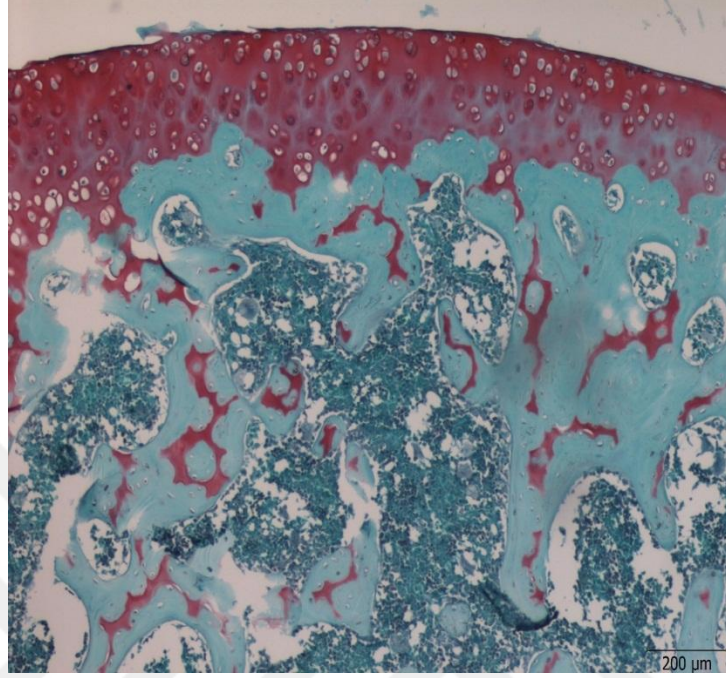
Şekil 25. MIA Grubu Eklem Yüzeyi Yapısı.

UCMA tedavisi uygulanan grupta yüzey kıkırdağında kalınlaşma ve kıkırdak matrikste yoğunlaşma belirgin olarak izlendi (Şekil 26.).



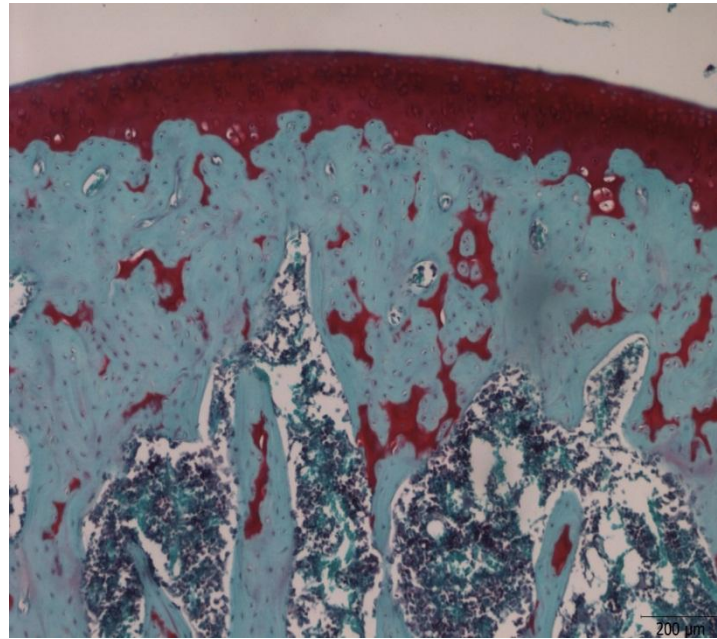
Şekil 26. UCMA Tedavisi Uygulanan Grupta Eklem Kıkırdağında Kalınlaşma ve Kıkırdak Matriks.

HA uygulaması eklem yüzeyinde iyileşme sağladı. Kıkırdak matriks yoğunluğu ve kalınlığında belirgin bir iyileşme gözlemlendi (Şekil 27.).



Şekil 27. HA Uygulaması Sonucu Eklem Yüzeyinde İyileşme.

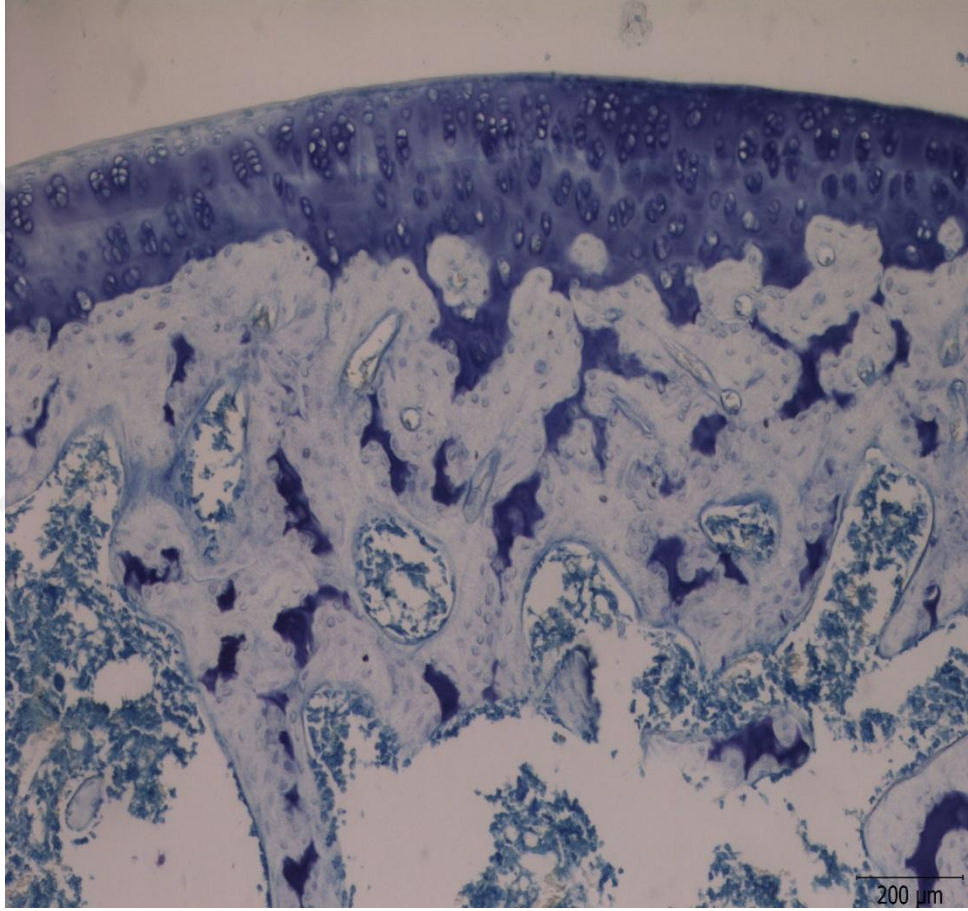
Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat tedavisi yapılan grupta MIA grubuna kıyasla eklem yüzeyinde kıkırdak kalınlığında artış izlendi (Şekil 28.).



Şekil 28. Betametazon Asetat+Betametazon Disodyum Fosfat Tedavisi Yapılan Grupta Eklem Yüzeyinde İyileşme

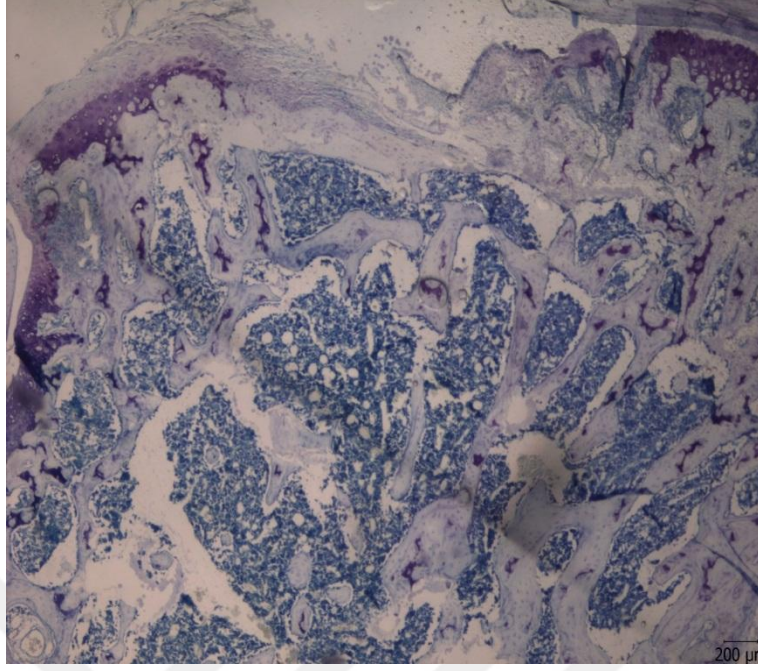
4.3. Toluidine Blue Boyaması Bulguları

Toluidin Mavisi boyamalarında eklem yüzeyinde meydana gelen bozulmaların alt tabakalara doğru uzadığı, hücrelerin dağılımında değişiklikler ve gruplaşmaların olduğu izlendi. UCMA, HA ve Betametazon asetat + betametazon disodyum fosfat gruplarında ise eklem kıkırdağının yapısında dejenerasyonların izlendiği fakat MIA grubuna kıyasla daha hafif seyrettiği gözlemlendi (Şekil 29.-33.).



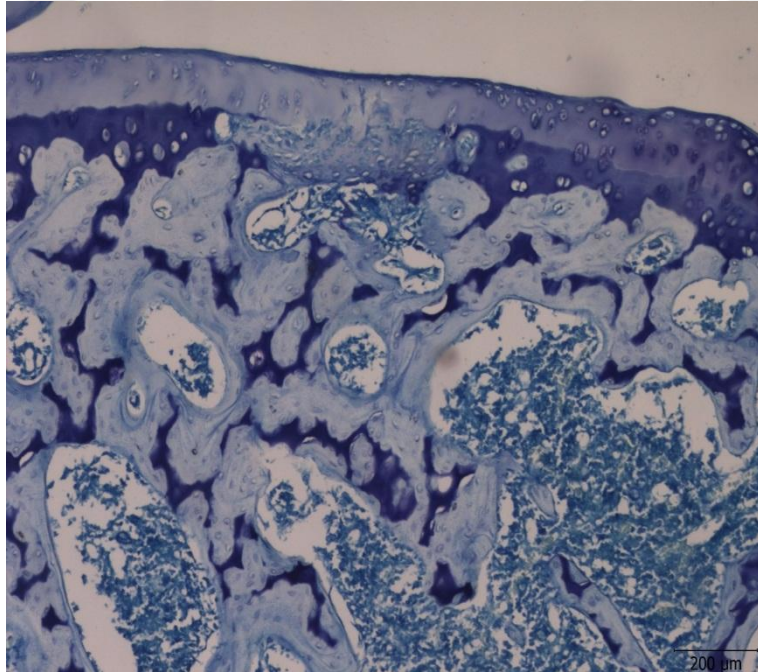
Şekil 29. Kontrol Grubu Eklem Yüzeyi Toluidine Blue Boyaması

MIA grubu Toluidine Blue boyama bulguları diğer boyama bulgularıyla uyumlu olarak incelenmiş ve dejenere olmuş eklem kıkırdağ yapısını göstermektedir (Şekil 30).



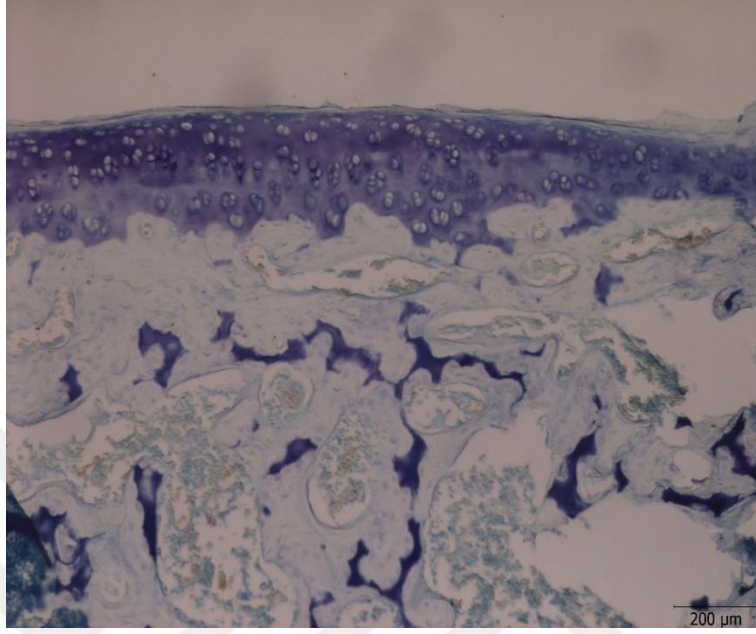
Şekil 30. MIA Grubunda Yüzey Kıkırdağında Meydana Gelen Dejenerasyonların Toluidine Blue Boyama İle Gösterimi.

UCMA uygulanan grupta yüzey kıkırdağında meydana gelen iyileşmeler Toluidine Blue boyama bulgularıyla da gösterildi (Şekil 31).



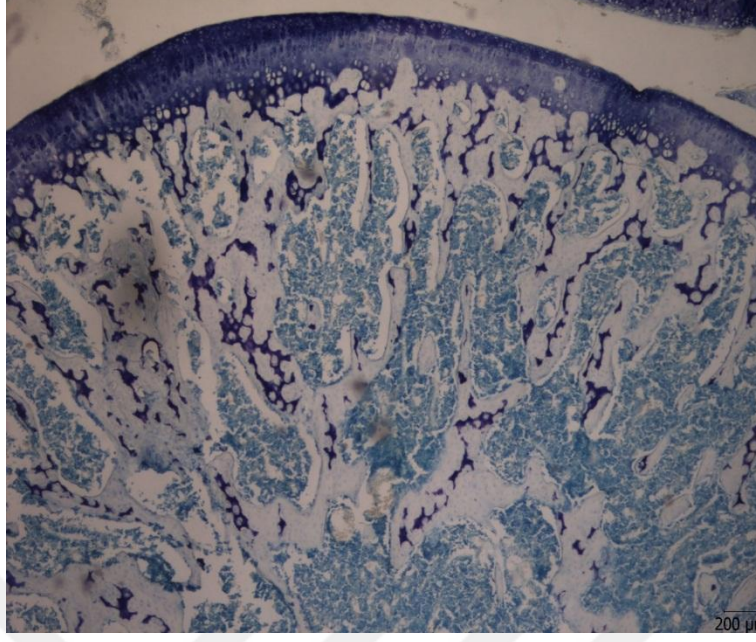
Şekil 31.UCMA Uygulaması Yapılan Grupta Eklem Kıkırdağında İyileşme.

İntraartiküler HA tedavisi uygulanan grupta eklem yüzeyinde MIA grubuna göre iyileşme ve edejenerasyonların azalması belirgin olarak izlendi (Şekil 32).



Şekil 32. HA Uygulamasının Eklem Kıkırdak Dejenerasyonları Üzerine Etkisi.

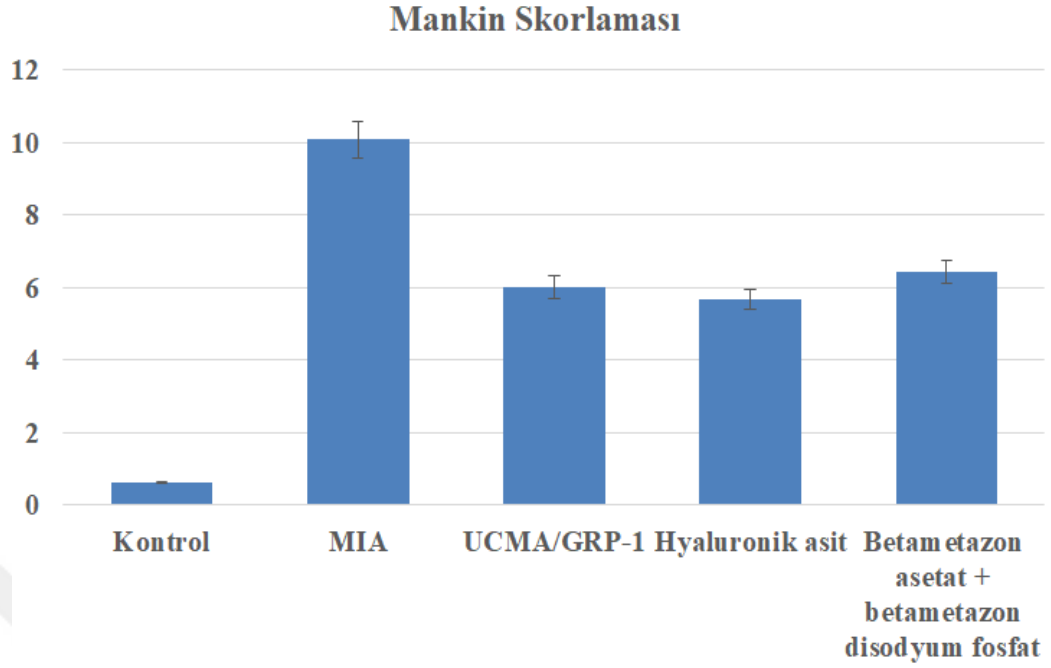
Betametazon asetat + betametazon disodyum fosfat uygulanan grupta MIA grubuna kıyasla eklem yüzeyinde meydana gelen iyileşme Şekil 33’de sunulmuştur (Şekil 33). Eklem kıkırdağında incelme kontrol grubuna göre belirgin olarak izlense de MIA grubu ile kıyaslandığında hem kıkırdak matriksin yoğunluğu hem de eklem kıkırdağının kalınlığında artış olduğu izlenmektedir.



Şekil 33. Betametazon Asetat + Betametazon Disodyum Fosfat Grubunda Eklem Kıkırdağında Dejenerasyonların Azalması.

4.4. Mankin Skorlaması Bulguları

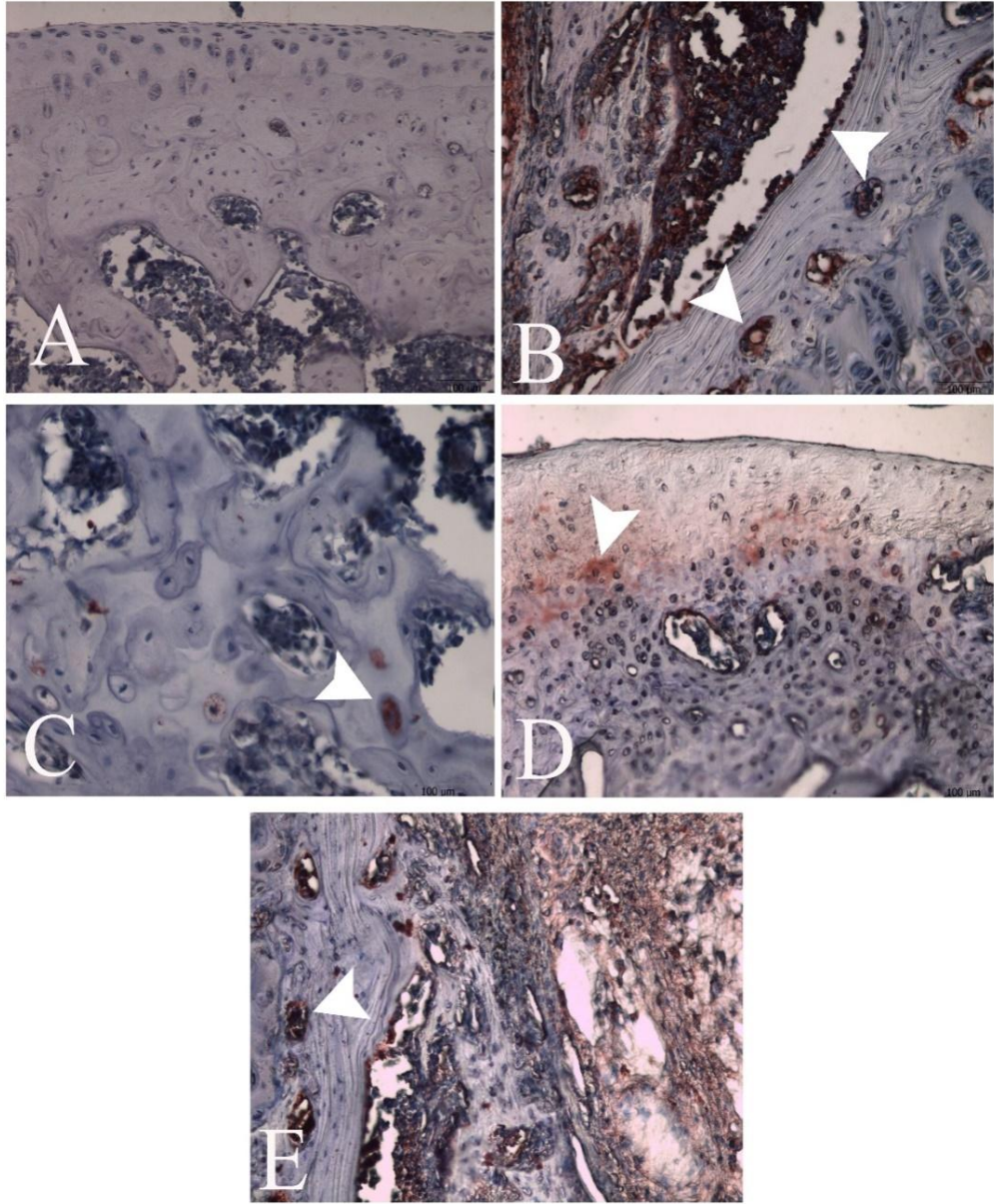
Gruplara ait histolojik kesitlerden hesaplanan Mankin skorlaması değerleri Şekil 34’de gösterilmiştir. Kruskal Wallis analizleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir ($P < 0.05$). İkili karşılaştırmalarda Mann Withney U testi kullanılmıştır. MIA grubu kontrol grubuna kıyasla Mankin skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). UCMA, HA ve Betametazon asetat + betametazon disodyum fosfat uygulanan tedavi gruplarında Mankin skoru MIA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$).



Şekil 34. Gruplara Ait Mankin Skorları.

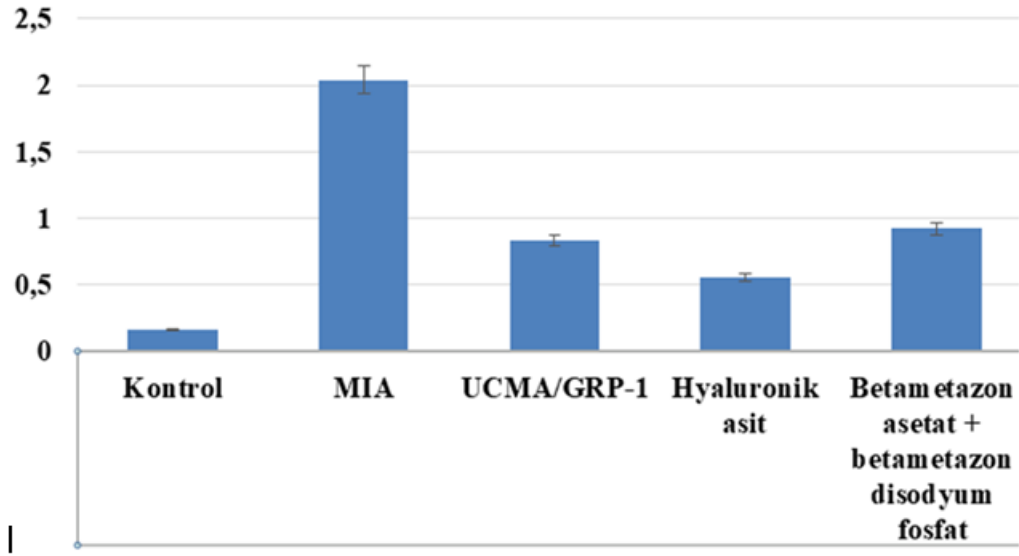
4.5. İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları

Tüm gruplarda BMP-2 immünohistokimyasal değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlemlenmiştir ($P < 0.05$). BMP-2 immünreaktivitesi MIA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($P < 0.05$). UCMA, HA ve Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat uygulanan gruplarda BMP-2 immünreaktivitesi ise MIA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Şekil 35’de gruplara ait BMP-2 immünreaktivite bulguları ve Şekil 36’de gruplar arası dağılım grafiği verilmiştir.



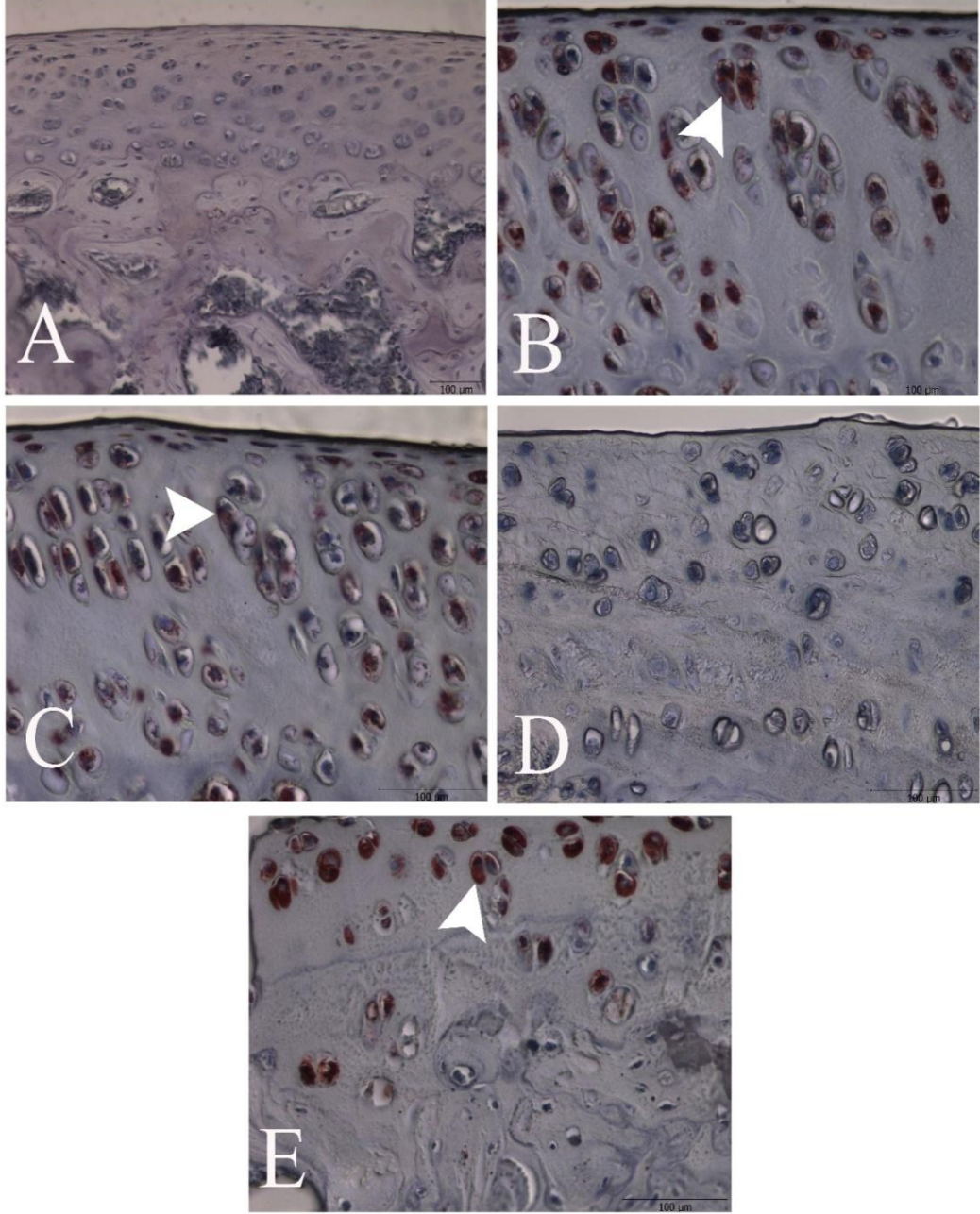
Şekil 35. Gruplara ait BMP-2 İmmünreaktivite Bulguları.

(A; Kontrol, B; MIA, C; UCMA, D; HA, E; Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat grubu, oklar; BMP-2 pozitif osteoklast ve osteoblastlar, Mayers Hematoksilen zıt boyama)

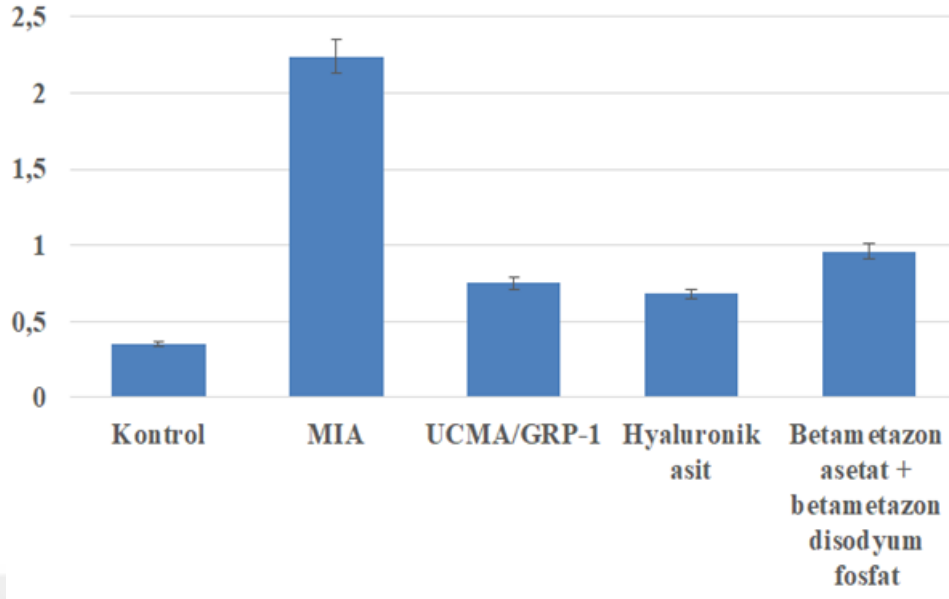


Şekil 36. Gruplara Ait BMP-2 İmmünreaktivitesi Optik Yoğunluk Dağılımları.

Tüm gruplar arasında Nükleer transkripsiyon faktörü Nf- κ B'nin immünreaktivitesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlenmiştir ($P < 0.05$). MIA grubundaki Nf- κ B'nin immünreaktivitesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.05$). UCMA, HA ve Betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat uygulanan gruplardaki Nf- κ B'nin immünreaktivitesi ise MIA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Şekil 37'de gruplara ait Nf- κ B immünreaktivite bulguları ve Şekil 38'da gruplar arası dağılım grafiği verilmiştir.



Şekil 37. Nf- κ B İmmünreaktivite Bulguları (A; Kontrol, B; MIA, C; UCMA, D; HA, E; Betametazon Asetat + Betametazon Disodyum Fosfat Grubu, Oklar; Nf- κ B Pozitif Boyanan Kondrositler, Mayers Hematoksilen Zıt Boyama)



Şekil 38. Gruplara Ait Nf-κB İmmünreaktivitesi Optik Yoğunluk Ölçümleri

5. TARTIŞMA

OA eklem kartilaj katmanının dejeneratif, kronik ve progresif bir hastalıdır (125). OA insanlarda hareket sistemi kusurlarına neden olan en büyük etmenlerden biridir (126). OA'nın prevalansı ve insidansı, hangi eklemden ve hangi popülasyonda olduğuna bağlı olarak değişmektedir (57). Küresel olarak yaklaşık 240 milyon insanın OA'dan etkilendiği düşünülmektedir (127). Artan obezite ve yaşlanan nüfus ile OA prevalansının 2020 yılında ABD'de yaklaşık 2 katına çıkması beklenmektedir (126). ABD'de her yıl 100.000 yeni OA vakası insidansı olduğu tahmin edilmekte ve bu da ciddi sağlık harcamalarına sebep olmaktadır (2). Avrupa'da ise yaklaşık 70 milyon insanı etkilediği ve bu sağlık sorununun maliyetinin yaklaşık 2 milyar avroyu geçtiği tahmin edilmektedir (128).

OA en sık vücutta dizde gelişir (129). Dizde en sık medial kompartman olmak üzere, lateral ve patellofemoral kompartmanları etkileyebilir (56). Hastalar ağrı, hareket kısıtlılığı, eklemden instabilite gibi durumlardan şikayetçidirler (65).

Radyolojik olarak OA hasta şikayetlerinden bağımsız olarak Kellgren ve Lawrence skoru ile 0'dan 4'e kadar değerlendirilir ve bu değerlendirmede radyolojide görülen osteofitler, eklem aralığı azalması, skleroz ve kistler belirteçtir (54).

OA'da erken ve geç evre olmak üzere 2 farklı patolojik süreç vardır (128). Erken evre OA'da subkondral kemiğin kemik kaybı ve remodelasyonu artar (128). Geç evre OA'da kemik remodelasyonu ve turnoverı azalır, bu da kemik birikiminde bir artışa sebep olur (128). Böylece subkondral kemik kalınlığı ve yoğunluğu artar, buna subkondral skleroz denir (128). Eskiden inflamatuvar olduğu düşünülmeyen OA'nın artık inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmekte ve inflamatuvar sitokinler ile proteolitik moleküller bu patofizyolojik süreçte öncül maddeleri temsil etmektedir (66). OA'nın inflamatuvar süreçlerinde IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-

21, TNF- α kısmen sorumlu tutulmakla birlikte, matris metaloproteinazları (MMP) ve agrekanaz-1 gibi proteolitik enzimler, trombospondin motifleri eklemde kolajen ve extrasellüler proteoglikan yıkımından sorumludur (66, 81).

OA'nın progresyonu açısından risk faktörleri, değiştirilebilir olanlar (obezite v.b.) ve değiştirilemeyenler (genetik yapı, konjenital anomaliler v.b.) olarak ikiye ayrılır (56). OA progresyonunu önlemek amacı ile değiştirilebilir faktörler ana hedefdir (56).

OA tedavisinde ilk basamak hastaları eğitmek, egzersiz yaptırmak ve kilo verdirmektir (59). Farmakolojik olarak tedavide verilen ilk ilaçlar asetaminofen gibi ağrı kesicilerdir, bu ağrı kesiciler hastalarda faydasız olursa lokal ve sistemik antiinflamatuvar ilaçlar, glukozamin, kondroitin sülfat ve diyet takviyeleri tercih edilir (4, 130). Bu hastalarda ağrıyı daha da hafifletmek için tramadol verilebilir veya intraartiküler kortikosteroid injeksiyonu uygulanabilir. Bu tedavilere rağmen hasta cevabı tatmin edici değil ise ağrıları giderme adına seçenek olarak opioidler kullanılabilir (130). Trombositten zengin plazma (PRP) in vitro ve in vivo çalışmalarda eklem kartilajı iyileşmesinde ve remodülasyonunda gösterilmiş fakat OA'da etkinliği kesin bir şekilde kanıtlanamamıştır (131). Eklem içi HA injeksiyonu, eklem viskoelastisite artışı nedeni ile diz OA'sında çoğu çalışmada ve meta-analizde bildirildiği gibi yüksek oranda kullanılmaktadır (132). Diz artroplastisi yapılan hastaların yaklaşık % 30'unun tam anlamıyla fayda görmediği ve altta yatan psikolojik faktörlerinde olduğu söylenmektedir (133). Son yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre osteoartrit hastaları yaşadıkları popülasyona göre daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (134). Sonuç olarak OA'lı hastalarda tedavinin amacı ağrıları azaltmak ve eklem hareket açıklığını sağlamak, fiziksel hareket ve yaşam kalitesini arttırmak, eklem kartilaj dejenerasyonunun ilerlemesini durdurmak ve hastaları eğitmek amaçlı literatürde farmakolojik olmayan, konservatif ve cerrahi olmak üzere 50'den fazla tedavi mevcuttur (135).

Bu yüksek hasta popülasyonu ve maliyet nedeni ile hastaların kesin bir tedavisi olmaması ve cerrahi sonuçlarının da kesin bir hasta memnuniyeti sağlamaması, bilim dünyasını birçok tedavi seçeneğini araştırmaya yöneltmiştir.

İntraartiküler kortikosteroid injeksiyonu OA'lı hastalara haftalar ile aylar arasında değişen bir analjezi sağlayabilir fakat artiküler bozulma, septik artrit, hiperglisemi gibi yan etkileri vardır (66). Tim Davis ve ark. yaptıkları bir çalışmada intraartiküler kortikosteroid injeksiyonu yapılan hastalarda ağrı kontrolünün sınırlı olduğu göstermiştir (115). Buna karşıt olarak Kewei Tian ve ark. diz OA'lı hastalarda analjezi amaçlı intraartiküler metilprednizolonun etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için yaptığı 4 randomize kontrollü çalışmada, diz OA'lı hastalarda intraartiküler metilprednizolonun iyi bir analjezik olduğunu gözlemlemiş ve de ciddi bir yan etki gözlememiştir (136). Jian Ran ve ark. 1004 diz OA'lı hastayı içeren beş randomize kontrollü çalışmada HA ve metilprednizolonun diz OA'sı olan hastalar için etkili tedaviler olduğunu göstermiş, her iki grup arasında 4 hafta, 12 hafta ve 26 haftada ağrı, fiziksel fonksiyon ve eklem sertliği açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Uzun dönemde de yan etkiler bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (137). Rainer Klocke ve ark. Semptomatik diz OA'lı olan seksen hastaya 40 mg triamsinolon asetonid ve 4 ml % 1 lignokain ile rutin diz eklemi injeksiyon yapmış, intraartiküler steroid injeksiyonundan 3 hafta sonra, hastaların diz ağrısı, idrar ve serum biyobelirteçleri ve hastaların diz radyografileri kullanılarak yaptığı gözlemsel çalışmada, diz OA'sında intraartiküler steroid injeksiyonunun kısa süreli kıkırdak bozulmasını azaltabileceğini düşündürmekte olduğunu söylemiştir (138).

HA, eklem kıkırdağında ve sinoviyal sıvının heryerinde bulunan ana bileşenidir, eklemden kaymayı sağlayan yağlama ve eklem boşluğunu dolduran bir dolgu maddesidir (139). Diz OA'sında intraartiküler HA injeksiyonunun 2 türlü mekanizma ile yararı olur: diz eklem viskoelastisitesini artırarak eklem yağlanmasını ve şok emici etkisini artırır ve dizde HA yapımını indükler (111). Roy Altman ve ark. 7 randomize karşılaştırmalı çalışma ve 10 kohort çalışmasının dahil olduğu toplam 17 çalışmada intraartiküler HA enjeksiyonlarının tekrarlanan dozlarının, diz OA'da etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu göstermiştir. Tekrarlanan dozlar ile ağrıyı azaltmada etkin ve daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. Bu tekrarlı tedavilerin tedavi güvenliğini etkilemediğini söylemişlerdir (140). Wei-wei He ve ark. 1794 hasta içeren 12 randomize karşılaştırmalı çalışmada ise intraartiküler kortikosteroid injeksiyonu ağrıyı azaltmada kısa vadede (1 aya kadar) intraartiküler

HA'dan daha etkili olduğunu ve uzun zaman sürecinde ise HA (6 aya kadar) daha etkili olduğunu söylemiştir. İki tedavi yönteminin de, diz fonksiyonuna benzer şekilde fayda sağladığının sonucuna varmıştır. Her iki yöntemin de nispeten güvenli olduğunu, fakat intraartiküler HA enjeksiyonunun, intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında daha çok lokal yan etkiye sebebiyet verdiğini söylemiştir (104).

UCMA yeni bulunan ve bilim dünyasının ilgisini çeken mineralizasyon inhibitörü bir proteindir (11). Fritz Seuffert ve ark. yaptıkları bir rat çalışmasında, UCMA'nın artritli eklem kıkırdağında osteofitlerde büyük miktarda sentezlendiğini ve UCMA tedavisi ile eklem kartilajının dejenerasyonunun azaldığını söylemişlerdir. Bunu da UCMA'nın ADAMTS5 ile etkileşerek aggreganaz aktivitesini engelleyerek yaptığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada UCMA eksikliği olan ratlarda olmayanlara göre daha yüksek oranda kartilaj dejenerasyonunun geliştiği ve proteoglikan kaybının arttığı söylenmiştir. Bunun yanında yine UCMA eksikliği olan ratlarda artritli eklemde osteofit oluşumunun azaldığı gözlenmiştir (120). Michael Stock ve ark. UCMA'nın osteoartritte rolünü araştırmak için yaptığı yine bir rat çalışmasında DMM ile indüklenen kıkırdak harabiyetlerinin UCMA eksikliği olan ratlarda olmayanlara göre daha fazla olduğunu göstermiş ve UCMA'nın kıkırdak koruyucu özelliği olduğunu söylemişlerdir. Fakat UCMA eksikliği olan ratlarda olmayanlara göre daha az osteofit oluşumu ile daha az kemik sklerozu ve değişikliğini gözlemlemişlerdir (9).

Biz de bu ve bunun gibi literatür bilgileri ile yola çıkarak yeni bulunan UCMA'nın kondroprotektif etkisinin rutinde kullanılan intraartiküler ajanlara göre nasıl olacağını araştırdık.

Çalışmamızda 40 adet Wistar Albino tipi erkek rat kullandık. Ratları rastgele gruplara dağıttık. Literatürde birçok deneysel hayvan OA modeli mevcuttur, deneysel hayvan OA modeli uygulamak için deneysel hayvanın bakımı, çalışmanın maliyeti, çalışma kolaylığı, verilecek tedaviye yanıt ve OA geliştirilmesi gibi parametreler dikkate alınmalıdır (141). Biz de çalışmamızda; deneğin çok sayıda olması, hızlı ve kolay şekilde bulunabilirliği, ortama uyum sağlamanın iyi olması ve oluşabilecek enfeksiyona dirençli olmaları nedeniyle deneysel olarak ratları

kullandık. Guzman RE ve ark. yaptıkları bir çalışmada ratlarda intraartiküler MIA uygulamasının OA benzer şekilde eklem kartilaj ve subkondral dejenerasyonu sağlayan hızlı ve minimal girişimsel bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (142). Bunun gibi literatür bilgileri ışığında eklem kartilaj dejenerasyonu geliştirmek amacı ile çalışmamızda ratlarda MIA enjeksiyonu kullandık. MIA uygulaması ardından literatür bilgilerine benzer şekilde dejenerasyon gelişmesi amacı ile 2 hafta bekledik (143). Bu bilgilere uygun olarak biz de çalışmamızda MIA sonrası dizlerin makroskobik ve mikroskobik olarak dejenere olduğunu gördük.

Literatürde günlük, haftalık ya da değişen günler ve sayıda birçok farklı osteoartrit rat modeli sonrası terapötik yaklaşımlar vardır. Biz 1. Gün MIA enjeksiyonu sonrası 3 günde bir anestezi eşliğinde tedavi edici ajanlarımızı ratlara uyguladık ve bunu 7 defa tekrarladık. Literatürde kortikosteroidlerle HA'ları karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamıza bu iki teröpötik ajan yanında UCMA proteininin de karşılaştırmasını yaptık. Literatür bilgisine uygun olarak kortikosteroid ve HA grubu ratların dizlerinde MIA grubuna göre hem makroskobik hem de mikroskobik olarak iyileşme ve kartilaj dejenerasyonunda azalma mevcuttu. İstatistiksel olarak da bu gruptaki ratların MIA grubu ratlara göre dizlerindeki dejenerasyon düzelmesi anlamlıydı.

Yine literatürdeki sınırlı veriye rağmen UCMA enjeksiyonu yapılan ratların dizlerinde MIA grubuna göre hem makroskobik hem de mikroskobik olarak iyileşme ve kartilaj dejenerasyonunda azalma mevcuttu. İstatistiksel olarak da bu gruptaki ratların MIA grubu ratlara göre dizlerindeki dejenerasyon düzelmesi anlamlıydı. Birbirleri ile karşılaştırıldığında ise UCMA'nın anti-artrotik etkisi kortikosteroid ve hyaluronik aside benzer şekilde idi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hem makroskopik hem de mikroskopik düzeyde elde edilen bulgular, OA'nın tedavisinde UCMA'nın efektif bir tedavi edici ajan olabileceğini göstermektedir. Ek olarak, UCMA'nın bu terapötik etkisi hyaluronik asid ve kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında, HA ve kortikosteroidle UCMA'nın benzer etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, UCMA OA'nın tedavisinde ve önlenmesinde umut verici bir moleküldür. Bununla birlikte, farklı doz ve süreler ile yapılacak ileri çalışmalar UCMA'nın bu terapötik etkisinin doğrulanması açısından son derece önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta medica portuguesa*. 2015;28(1):99-106.
2. Egloff C, Hugle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13583.
3. Wise BL, Niu J, Yang M, Lane NE, Harvey W, Felson DT, et al. Patterns of compartment involvement in tibiofemoral osteoarthritis in men and women and in whites and African Americans. *Arthritis care & research*. 2012;64(6):847-52.
4. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):46-54.
5. Cheng OT, Souzdalnitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2012;13(6):740-53.
6. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57.
7. Bert JM, Bert TM. Nonoperative treatment of unicompartmental arthritis: from bracing to injection. *Clinics in sports medicine*. 2014;33(1):1-10.

8. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(934):449-53.
9. Stock M, Menges S, Eitzinger N, Gesslein M, Botschner R, Wormser L, et al. A Dual Role of Upper Zone of Growth Plate and Cartilage Matriks-Associated Protein in Human and Mouse Osteoarthritic Cartilage: Inhibition of Aggrecanases and Promotion of Bone Turnover. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(6):1233-45.
10. Lee YJ, Park SY, Park EK, Kim JE. Unique cartilage matriks-associated protein regulates fibrillin-2 expression and directly interacts with fibrillin-2 protein independent of calcium binding. *Biochemical and biophysical research communications*. 2019;511(2):221-7.
11. Willems BA, Furmanik M, Caron MMJ. Ucma/GRP inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification via SMAD-dependent BMP signalling. 2018;8(1):4961.
12. Bordoloi J, Dihingia A, Kalita J, Manna P. Implication of a novel vitamin K dependent protein, GRP/Ucma in the pathophysiological conditions associated with vascular and soft tissue calcification, osteoarthritis, inflammation, and carcinoma. *International journal of biological macromolecules*. 2018;113:309-16.
13. Viegas CSB, Costa RM, Santos L, Videira PA, Silva Z, Araujo N, et al. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: Implications for calcification-related chronic inflammatory diseases. *PloS one*. 2017;12(5):e0177829.
14. Onuora S. Osteoarthritis: UCMA links cartilage and bone in OA. *Nature reviews Rheumatology*. 2017;13(3):130.

15. Cavaco S, Viegas CS, Rafael MS, Ramos A, Magalhaes J, Blanco FJ, et al. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2016;73(5):1051-65.
16. Bihlet AR, Byrjalsen I, Bay-Jensen AC, Andersen JR, Christiansen C, Riis BJ, et al. Associations between biomarkers of bone and cartilage turnover, gender, pain categories and radiographic severity in knee osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):203.
17. Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell and tissue research*. 2010;339(1):189-95.
18. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine*. 2000;133(8):635-46.
19. Zhang H, Ji L, Yang Y, Wei Y, Zhang X, Gang Y, et al. The Therapeutic Effects of Treadmill Exercise on Osteoarthritis in Rats by Inhibiting the HDAC3/NF-KappaB Pathway in vivo and in vitro. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1060.
20. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *BioMed research international*. 2013;2013:284873.
21. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2004;12 Suppl A:S34-8.

22. Gierman LM, van El B, van der Ham F, Koudijs A, Stoop R, Verheijen JH, et al. Profiling the secretion of soluble mediators by end stage osteoarthritis synovial tissue explants reveals a reduced responsiveness to an inflammatory trigger. *PloS one*. 2013;8(5):e62634.
23. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013;527(2):440-7.
24. Decker RS, Koyama E, Pacifici M. Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage. *Matriks biology : journal of the International Society for Matriks Biology*. 2014;39:5-10.
25. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports health*. 2009;1(6):461-8.
26. Decker RS, Koyama E, Pacifici M. Articular Cartilage: Structural and Developmental Intricacies and Questions. *Current osteoporosis reports*. 2015;13(6):407-14.
27. Lindahl A. From gristle to chondrocyte transplantation: treatment of cartilage injuries. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2015;370(1680):20140369.
28. Christensen BB. Autologous tissue transplantations for osteochondral repair. *Danish medical journal*. 2016;63(4).
29. Peck Y, He P, Chilla GS, Poh CL, Wang DA. A preclinical evaluation of an autologous living hyaline-like cartilaginous graft for articular cartilage repair: a pilot study. *Scientific reports*. 2015;5:16225.

30. Weiss C, Rosenberg L, Helfet AJ. An ultrastructural study of normal young adult human articular cartilage. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1968;50(4):663-74.
31. Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A. Restoration of Injured or Degenerated Articular Cartilage. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 1994;2(4):192-201.
32. Miller MD, Thompson SR. *Miller's Review of Orthopaedics*. 7 ed. Miller MD, Thompson SR, editors. Philadelphia, USA: Elsevier; 2015. 1-147 p.
33. Xia Y, Darling EM, Herzog W. Functional properties of chondrocytes and articular cartilage using optical imaging to scanning probe microscopy. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2018;36(2):620-31.
34. Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR. Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. *Biomaterials*. 1992;13(2):67-97.
35. Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders. *Matriks biology : journal of the International Society for Matriks Biology*. 2018;71-72:225-39.
36. Lee HP, Gu L, Mooney DJ, Levenston ME, Chaudhuri O. Mechanical confinement regulates cartilage matriks formation by chondrocytes. 2017;16(12):1243-51.
37. Armstrong CG, Mow VC. Variations in the intrinsic mechanical properties of human articular cartilage with age, degeneration, and water content. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1982;64(1):88-94.

38. Cohen NP, Foster RJ, Mow VC. Composition and dynamics of articular cartilage: structure, function, and maintaining healthy state. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 1998;28(4):203-15.
39. Chen S, Fu P, Wu H, Pei M. Meniscus, articular cartilage and nucleus pulposus: a comparative review of cartilage-like tissues in anatomy, development and function. *Cell and tissue research*. 2017;370(1):53-70.
40. Findlay DM, Atkins GJ. Osteoblast-chondrocyte interactions in osteoarthritis. *Current osteoporosis reports*. 2014;12(1):127-34.
41. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(11):26035-54.
42. Muir H. The chondrocyte, architect of cartilage. *Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules. BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 1995;17(12):1039-48.
43. Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7(1):50-6.
44. Houard X, Goldring MB, Berenbaum F. Homeostatic mechanisms in articular cartilage and role of inflammation in osteoarthritis. *Current rheumatology reports*. 2013;15(11):375.
45. Decker RS, Um HB, Dymant NA, Cottingham N, Usami Y, Enomoto-Iwamoto M, et al. Cell origin, volume and arrangement are drivers of articular cartilage

formation, morphogenesis and response to injury in mouse limbs. *Developmental biology*. 2017;426(1):56-68.

46. Li L, Newton PT, Boudierlique T, Sejnohova M, Zikmund T, Kozhemyakina E, et al. Superficial cells are self-renewing chondrocyte progenitors, which form the articular cartilage in juvenile mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2017;31(3):1067-84.
47. Hutton CW. Osteoarthritis: the cause not result of joint failure? *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(11):958-61.
48. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2006;20(1):3-25.
49. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, Yelin EH, Hunter DJ. Number of Persons With Symptomatic Knee Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity. 2016;68(12):1743-50.
50. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian journal of internal medicine*. 2011;2(2):205-12.
51. Poole R, Blake S, Buschmann M, Goldring S, Lavery S, Lockwood S, et al. Recommendations for the use of preclinical models in the study and treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18 Suppl 3:S10-6.
52. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy - a review. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016;17:230.

53. Pintan GF, de Oliveira AS, Jr., Lenza M, Antonioli E, Ferretti M. Update on biological therapies for knee injuries: osteoarthritis. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2014;7(3):263-9.
54. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(3):134-8.
55. Gabay O, Hall DJ, Berenbaum F, Henrotin Y, Sanchez C. Osteoarthritis and obesity: experimental models. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2008;75(6):675-9.
56. Lespasio MJ, Piuizzi NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. *The Permanente journal*. 2017;21:16-183.
57. Vina ER, Kwoh CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(2):160-7.
58. Orlovsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(3):363-71.
59. Gay C, Chabaud A, Guilley E, Coudeyre E. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Systematic literature review. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(3):174-83.
60. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British medical bulletin*. 2013;105:185-99.

61. Goldring SR, Goldring MB. Bone and cartilage in osteoarthritis: is what's best for one good or bad for the other? *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):143.
62. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(8):1233-41.
63. de Sousa EB, Dos Santos GCJ, Duarte MEL, Moura VN, Aguiar DP. Metabolomics as a promising tool for early osteoarthritis diagnosis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2017;50(11):e6485.
64. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clinical orthopaedics and related research*. 2016;474(8):1886-93.
65. Shen J, Abu-Amer Y, O'Keefe RJ, McAlinden A. Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis. *Connective tissue research*. 2017;58(1):49-63.
66. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Goltzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *The Physician and sportsmedicine*. 2016;44(2):101-8.
67. Xia B, Di C, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcified tissue international*. 2014;95(6):495-505.
68. Mort JS, Billington CJ. Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation. *Arthritis research*. 2001;3(6):337-41.

69. McCulloch K, Litherland GJ, Rai TS. Cellular senescence in osteoarthritis pathology. 2017;16(2):210-8.
70. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(1):16-21.
71. Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide. Osteoarthritis and cartilage. 2008;16 Suppl 2:S15-20.
72. Abramson SB. Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis. Arthritis research & therapy. 2008;10 Suppl 2:S2.
73. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(9):1145-53.
74. Wells T, Davidson C, Morgelin M, Bird JL, Bayliss MT, Dudhia J. Age-related changes in the composition, the molecular stoichiometry and the stability of proteoglycan aggregates extracted from human articular cartilage. The Biochemical journal. 2003;370(Pt 1):69-79.
75. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. Journal of medicine and life. 2014;7(1):37-41.
76. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. Current opinion in rheumatology. 2017;29(1):79-85.
77. Scanzello CR, Loeser RF. Editorial: inflammatory activity in symptomatic knee osteoarthritis: not all inflammation is local. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2015;67(11):2797-800.

78. Daghestani HN, Pieper CF, Kraus VB. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2015;67(4):956-65.
79. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(9):1263-7.
80. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):18.
81. Li MH, Xiao R, Li JB, Zhu Q. Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(10):1577-87.
82. Saito T, Tanaka S. Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF-kappaB. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):94.
83. Rose BJ, Kooyman DL. A Tale of Two Joints: The Role of Matrix Metalloproteinases in Cartilage Biology. 2016;2016:4895050.
84. Yang CY, Chanalaris A, Troeberg L. ADAMTS and ADAM metalloproteinases in osteoarthritis - looking beyond the 'usual suspects'. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(7):1000-9.
85. Chan BY, Fuller ES, Russell AK, Smith SM, Smith MM, Jackson MT, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(7):874-85.

86. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. 2017;232(11):2957-63.
87. Selten EMH, Vriezekolk JE, Schers HJ, Nijhof MW, van der Laan WH, van der Meulen-Dilling RG, et al. Development of the "Treatment beliefs in knee and hip OsteoArthritis (TOA)" questionnaire. BMC musculoskeletal disorders. 2017;18(1):402.
88. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. Arthritis research & therapy. 2011;13(2):211.
89. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Molto F, Nunez-Cordoba JM, Sanchez-Echenique C, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). Journal of translational medicine. 2016;14(1):246.
90. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of orthopaedic surgery and research. 2017;12(1):16.
91. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):37-44.
92. Mobasher A. The future of osteoarthritis therapeutics: emerging biological therapy. Current rheumatology reports. 2013;15(12):385.

93. Yuan XL, Meng HY, Wang YC, Peng J, Guo QY, Wang AY, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(8):1077-89.
94. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ open*. 2012;2(1):e000435.
95. Losina E, Thornhill TS, Rome BN, Wright J, Katz JN. The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the United States cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2012;94(3):201-7.
96. Vargas Negrin F, Medina Abellan MD, Hermosa Hernan JC, de Felipe Medina R. [Treatment of patients with osteoarthritis]. *Atencion primaria*. 2014;46 Suppl 1:39-61.
97. Neuman MG, Nanau RM, Oruna-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2015;18(1):53-60.
98. Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla)*. 2011;23(12):H41-56.
99. Prestwich GD. Engineering a clinically-useful matriks for cell therapy. *Organogenesis*. 2008;4(1):42-7.

100. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2016;28(3):78-88.
101. Siodmiak J, Beldowski P, Auge WK, Ledzinski D, Smigiel S, Gadomski A. Molecular Dynamic Analysis of Hyaluronic Acid and Phospholipid Interaction in Tribological Surgical Adjuvant Design for Osteoarthritis. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017;22(9).
102. Serban MA, Prestwich GD. Modular extracellular matrices: solutions for the puzzle. *Methods (San Diego, Calif)*. 2008;45(1):93-8.
103. Jung S, Petelska A, Beldowski P, Auge WK, 2nd, Casey T, Walczak D, et al. Hyaluronic acid and phospholipid interactions useful for repaired articular cartilage surfaces-a mini review toward tribological surgical adjuvants. *Colloid and polymer science*. 2017;295(3):403-12.
104. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2017;39:95-103.
105. Dahl LB, Dahl IM, Engstrom-Laurent A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the rheumatic diseases*. 1985;44(12):817-22.
106. Gotoh S, Onaya J, Abe M, Miyazaki K, Hamai A, Horie K, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on

experimental joint pain in rats. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(11):817-22.

107. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(12):1704-11.
108. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;45(4 Suppl):S28-33.
109. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, 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):1967-75.
110. Euppayo T, Punyapornwithaya V, Chomdej S, Ongchai S, Nganvongpanit K. Effects of hyaluronic acid combined with anti-inflammatory drugs compared with hyaluronic acid alone, in clinical trials and experiments in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. 2017;18(1):387.
111. Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Poiraudou S, Rannou F. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(3):184-9.
112. Juni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Sillelta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(10):Cd005328.

113. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Hutchinson CE, Gait AD, Hodgson R, et al. Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):88.
114. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7444):869.
115. Davis T, Loudermilk E, DePalma M, Hunter C, Lindley D, Patel N, et al. Prospective, Multicenter, Randomized, Crossover Clinical Trial Comparing the Safety and Effectiveness of Cooled Radiofrequency Ablation With Corticosteroid Injection in the Management of Knee Pain From Osteoarthritis. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2018;43(1):84-91.
116. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2012;85(1):49-56.
117. Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyere O, Al-Daghri N, Altman RD, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis care & research*. 2017;69(9):1287-96.
118. Michou L, Conceicao N, Morissette J, Gagnon E, Miltenberger-Miltenyi G, Siris ES, et al. Genetic association study of UCMA/GRP and OPTN genes (PDB6 locus) with Paget's disease of bone. *Bone*. 2012;51(4):720-8.
119. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*. 2005;434(7033):644-8.

120. Seuffert F, Weidner D, Baum W, Schett G, Stock M. Upper zone of growth plate and cartilage matrix associated protein protects cartilage during inflammatory arthritis. 2018;20(1):88.
121. Viegas CS, Cavaco S, Neves PL, Ferreira A, Joao A, Williamson MK, et al. Gla-rich protein is a novel vitamin K-dependent protein present in serum that accumulates at sites of pathological calcifications. The American journal of pathology. 2009;175(6):2288-98.
122. Cancela ML, Conceicao N, Laize V. Gla-rich protein, a new player in tissue calcification? Advances in nutrition (Bethesda, Md). 2012;3(2):174-81.
123. Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M. Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. 2018;13(4):e0196625.
124. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1971;53(3):523-37.
125. Laulan J, Marteau E, Bacle G. Wrist osteoarthritis. Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR. 2015;101(1 Suppl):S1-9.
126. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. Journal of athletic training. 2017;52(6):491-6.
127. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. Osteoarthritis and cartilage. 2018;26(3):319-25.

128. Cucchiarini M, de Girolamo L, Filardo G, Oliveira JM, Orth P, Pape D, et al. Basic science of osteoarthritis. *Journal of experimental orthopaedics*. 2016;3(1):22.
129. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2016;11:19.
130. Perkins K, Sahy W, Beckett RD. Efficacy of Curcuma for Treatment of Osteoarthritis. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2017;22(1):156-65.
131. Knop E, Paula LE, Fuller R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016;56(2):152-64.
132. Zhang HF, Wang CG, Li H, Huang YT, Li ZJ. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug design, development and therapy*. 2018;12:445-53.
133. Canovas F, Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*. 2018;104(1s):S41-s6.
134. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d1165.
135. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis,

Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(2):137-62.

136. Tian K, Cheng H, Zhang J, Chen K. Intra-articular injection of methylprednisolone for reducing pain in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(15):e0240.
137. Ran J, Yang X, Ren Z, Wang J, Dong H. Comparison of intra-articular hyaluronic acid and methylprednisolone for pain management in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;53:103-10.
138. Klocke R, Levasseur K, Kitas GD, Smith JP, Hirsch G. Cartilage turnover and intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis. *Rheumatology international*. 2018;38(3):455-9.
139. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and translational medicine*. 2018;7(1):6.
140. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2018;48(2):168-75.
141. Kim JE, Song DH, Kim SH, Jung Y. Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering. 2018;13(3):e0194288.
142. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat

femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicologic pathology*. 2003;31(6):619-24.

143. Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*. 2017;158(12):2442-51.



8. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Hatay’da doğdum. İlköğrenimimi Cemil Şükrü Çolakoğlu İlköğretim Okulu’nda, ortaöğrenimimi Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okulu’nda tamamladım. Lise öğrenimimi Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi’nde tamamladım. Yükseköğrenimimi 2014 yılında İstanbul Tıp Fakültesi’nden mezun olarak bitirdim. İhtisasıma başlamadan önce 5 ay Antakya Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak görev aldım. İhtisasıma 2015 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı’nda başladım, halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.