

T.C  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Ortopedi ve Travmatoloji  
Anabilim Dalı

DİZ OSTEOARTRİT SEBEBİ İLE CERRAHİ  
ARTROSKOPİ YAPILAN HASTALARDA  
POSTOPERATİF İLAÇ UYGULAMALARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZGÜR AYTEKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF.DR.VECİHİ KIRDEMİR

2005 ISPARTA

## İÇİNDEKİLER

- 1.GİRİŞ
- 2.GENEL BİLGİLER
  - 2.1 DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ
    - 2.1.1 KEMİK YAPI
    - 2.1.2 KASLAR
    - 2.1.3 MENİSKÜSLER
    - 2.1.4 ÇAPRAZ BAĞLAR
    - 2.1.5 DİZ EKLEMİ FONKSİYON ANATOMİSİ
- 3.OSTEOARTRİT
  - 3.1.1 PATOGENEZ
  - 3.1.2 DİZ EKLEMİ OSTEOARTRİTİ
  - 3.1.3 KLİNİK DEĞERLENDİRME
  - 3.1.4 TEDAVİSİ
4. MATERYAL VE METOD
5. BULGULAR
6. TARTIŞMA VE SONUÇ
7. ÖZET
8. SUMMARY
9. EKLER
- 10.KAYNAKLAR

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık Eğitimim süresince eğitimime büyük katkıda bulunan SDÜ Rektör'ü Prof.Dr. Metin Lütfi BAYDAR'a SDÜ Tıp Fakültesi Dekan'ı Prof.Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN'a SDÜ Rektör Yrd. Prof.Dr. Vecihi KIRDEMİR'e anabilim dalımız öğretim görevlileri Prof.Dr.Hüseyin YORGANCIGİL'e Doç.Dr. Remzi Arif ÖZERDEMOĞLU ,Yrd.Doç.Dr. Gökhan Doruk DOĞUÇ, Yrd.Doç.Dr.Tolga ATAY'a, asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm anabilim dalı çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Özgür AYTEKİN

## KISALTMALAR

ÖÇB: Ön Çapraz Bağ  
AÇB: Arka Çapraz Bağ  
IL-1: İnterlökin-1  
TNF- $\alpha$  : Tümör Nekrotizan faktör alfa  
OA: Osteoartrit  
TGF: Tümör Growth Faktör  
IGF: İnsülin Growth Faktör  
PGE2: Prostaglandin E2  
PCL: posterior Crusiat Ligament  
HA: Hyaluronik Asit  
RA: Romatoid Artrit  
SD: Standart Sapma  
NSAİİ:Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar

## **1.GİRİŞ**

Osteoartrit (OA) 50 yaş üzeri toplum nüfusunun en yaygın kas-iskelet sistemi problemidir. Etiyopatogenezi halen net olarak açıklanamamaktadır. Diz eklemi, primer OA'in en sık tuttuğu eklemlerden biridir. Eklemlerde kartilaj ve kemik yapı değişikliklerine (yıkım, deformasyon) ek olarak klinikte çeşitli ağrı modaliteleri ve anatomofizyolojik fonksiyonlarda bozulmaları içerir.

Bununla beraber son yıllarda, hastaların diz osteoartriti, hastalığın prognozu ve tedavisi konularında bilgilendirilmesi, uygulanan tedavilerin başarı şansını arttırmıştır.

Tedavide çok çeşitli yöntemler vardır. Artroskopi özellikle 40 yaş üstü hastalarda yaygın kullanılan tedavi seçeneğidir. Ayrıca, intraartiküler ilaç tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Amacımız artroskopi sonrası ilaç uygulamalarının kendi arasında karşılaştırıp etkin ,güvenilir ,kullanılışlı bir yöntemi belirlemektir.

## **2- GENEL BİLGİLER**

### **2-1 DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ**

Diz eklemi insan vücudunda fonksiyonu ve anatomisi ile en büyük ve en karmaşık olan eklemdir. Yapısındaki karmaşıklığın

sebebi ise; tek bir kavitede üç ayrı eklem yüzeyini kapsamasıdır (1). Patellofemoral ve femorotibial eklemlerden meydana gelmiştir. Diz eklemi konveks eklem yüzünün şekline göre ginglimus grubundadır. Bu gruptaki eklemlerde transvers yönde tek eksen vardır. Diz eklemi bu bakımdan biraz farklılık gösterir ve en az 30 derecelik fleksiyondan sonra bir miktar rotasyon, abduksiyon ve adduksiyon hareketlerine imkan verir. Diz eklemine şekli sebebiyle oldukça az stabiliteye sahip olması beklenirken uygun fonksiyonu ve stabilitesi ligament bütünlüğü ile sağlanır. Bir başka deyişle dizin statik sınırlayıcıları; kemik yapılar, menisküs ve bağlar, dinamik sınırlayıcıları; muskulotendinöz yapılar ve eklem yüklenmesinin stabilizan etkisidir(1,2,3).

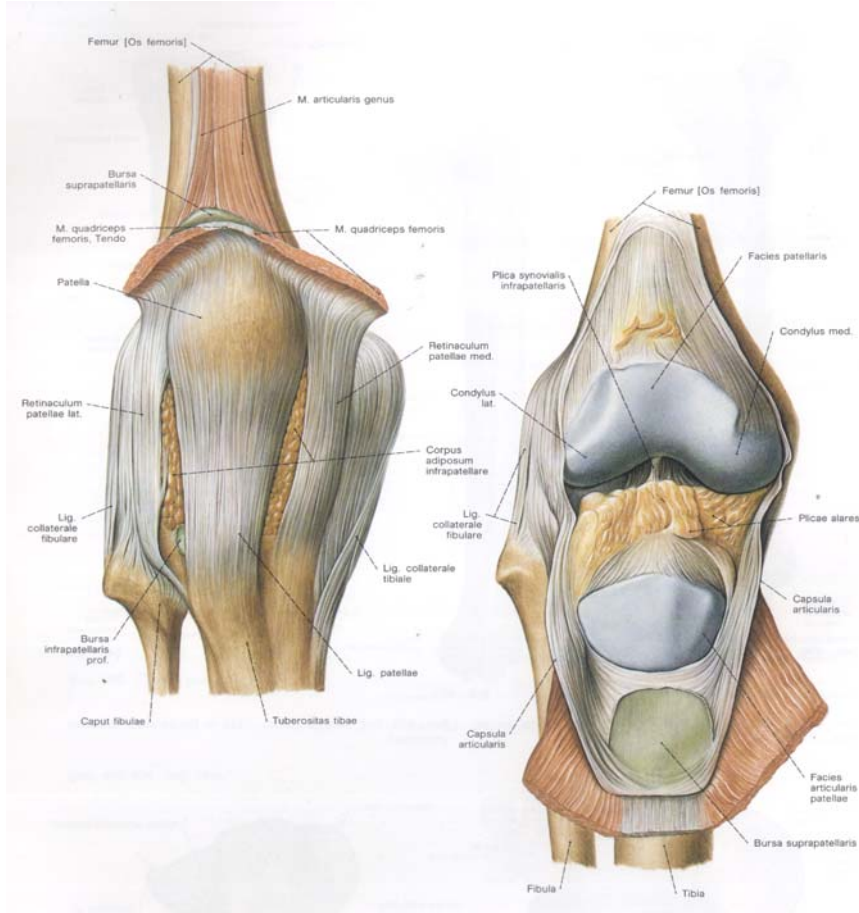
### **2.1.1 KEMİK YAPI**

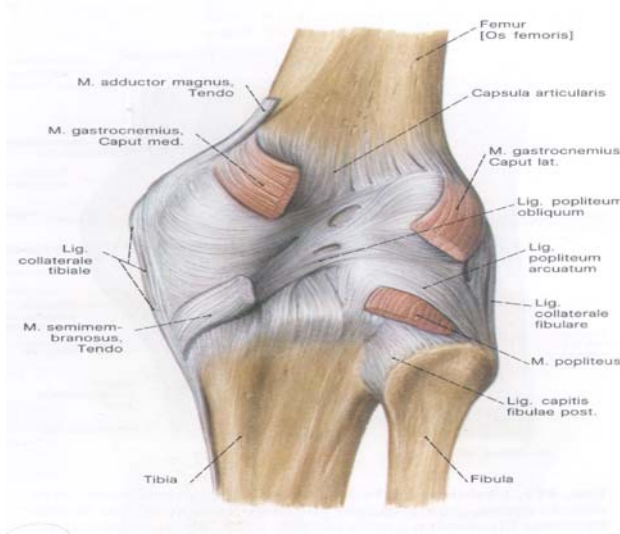
Diz eklemine medial, lateral tibiafemoral ve patellafemoral olmak üzere üç bölümü vardır. Fibula embriyolojik gelişim sırasında distale göç etmiştir ve eklem bir parçası değildir. Distal femuru simetrik, cam şekilli iki kondil oluşturur. Medial kondilin ön arka çapı daha büyük ve daha düzenli bir eğimi vardır. Lateral kondilin ise yandan bakıldığında daha hızla azalan bir eğime sahip olduğu görülür. Tibia platosunda ise medial kondil lateral kondilden daha büyük ve geniştir. Lateral kondil dış bükey bir sınır oluşturarak eklem yüzeyinin uyumsuzluğuna neden olur(4,5).

Vücuttaki en büyük sesamoid kemik olan patella, kuadriseps kasının kuvvetini arttırır. Distal olarak yerleşen tepesiyle birlikte

oval şekillidir. Patellanın artiküler yüzeyi vertikal bir tepe ile mediali küçük, laterali geniş bir parça olarak ikiye ayrılır(4,5).

## 2.1.2KASLAR





Diz ekleminin hareketini sağlayan üç grup kas vardır.

Primer Ekstansörler:

Bu kaslar uyluk ön yüzünde yer alırlar. Bunlardan dizin fonksiyon ve stabilizasyonunda en önemli rolü quadriseps femoris (rectus femoris, vastus medialis, Intermedius ve lateralis) kası alır. Bu kaslar krista İliaka anterior superiordan ve proksimal femurdan orjin alıp ortak bir tendon oluşturarak tuberositas tibiaya ligamentum patella olarak bağlanırlar.

Primer Fleksörler:

Posterior kompartmanda yer alan semimembranöz, semitendinöz, biceps femoris, gracilis ve tensor fascia lata kaslarıdır. Ayrıca ön kompartmanda yer alan sartorius kası da dize fleksiyon yaptırır.

Biceps femoris; İki başlı bir kaktır, ortak bir tendonla devam ederek, kaput fibula, ligamentum kollateralis fibularis ve tibianın lateral kondiline yapışır.

Diz ekleminin dışa rotasyonunda primer fonksiyonu olan



kas; biceps femorisin kısa başıdır Tensor fascia lata da bu kasa yardımcı görevdedir.

İç rotasyonda ise primer kaslar; semitendinosus ve popliteustur. Semimembranosus, sartorius ve gracilis bu kaslara yardımcıdır(6-9).

### **2.1.3 MENİSKÜSLER**

Menisküsler, biyokimyasal olarak yaklaşık % 70 kollajen (tip I) , % 10 non-kollajenize protein ve %10 glikozaminoglikan ve glikoproteinden oluşur. İç meniskus yaklaşık 3.5 cm uzunluğunda olup "C" şeklindedir. Dış meniskus ise hemen hemen bir çember şeklindedir. Dış menisküs, iç menisküs de olduğu gibi kapsüle sıkıca bağlı değildir ve bu onun iç menisküse göre daha fazla olan hareketliliğini kısmen açıklayabilir.İç menisküsün daha fazla zedelenmesi, yukarıda belirtilen anatomik yapışma özelliğiyle açıklanabilir. Damarsal yapı, sinovyal ve kapsüler doku içinde perimeniskal kapiller ağa uzanır. Meniskokapsüler bileşkeye ve menisküslerin 1/3 dış kısmına kadar erişen ağ, bu bölgenin onarımında etkindir. Menisküsün orta ve iç kısımları avasküler olduğundan spontan iyileşmeden söz edilemez(4,5,7).

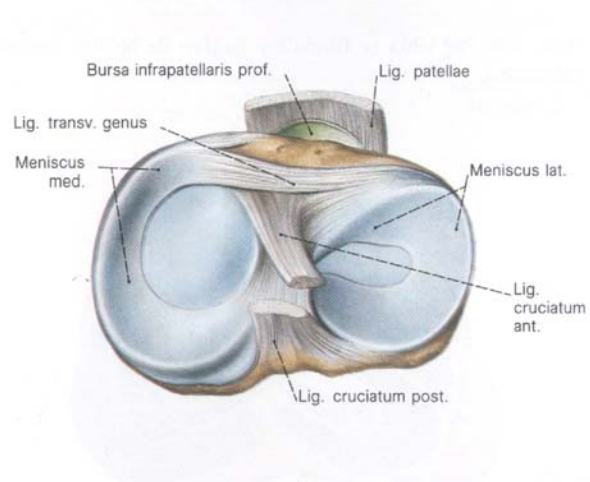
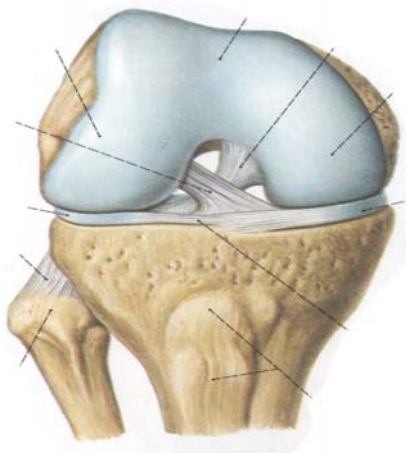
### **2.1.4 ÇAPRAZ BAĞLAR**

Bu bağlar intraartiküler, ekstrasinovyal yerleşim gösterir.

ÖnÇapraz Bağ(ÖÇB): ÖÇB tibia eklem yüzeyinde eminensia interkondillarisin önünden başlar, yukarı, arka ve dışa

doğru giderek femur dış kondilinin mediyal eklem yzünün arkasına yapışır. Ön interkondiller fossa, i menisküs ve ön tibial çıkıntı ile ilişkilidir. ÖB femur üzerinde tibianın öne kaymasını önleyen ilk statik stabilizatördür. ÖB, ön ekmece testinde toplam karşı koyma kuvvetinin kabaca % 86' sını sağlar ve özellikle ekstansiyon, fleksiyon esnasında dizin hem i hem de dış rotasyonunu kısıtlar. Ayrıca ÖB üzerinde mekanoreseptörler de tanımlanmıştır(4).

Arka apraz Bağ(AB): AB tibianın interkondiler fossasından başlar, öne, yukarı ve ie doğru ilerleyip ÖB'ı çaprazlayarak geçtikten sonra femur mediyal kondilinin lateral eklem yzünün anterioruna doğru sonlanır. AB bir çok araştırmacı tarafından ÖB' den iki kat daha fazla kuvvetli olduğu ve diz eklem rotasyonunun merkezi ekseninin yakınına yapışması nedeniyle de dizin statik stabilizatörü olduğu görüşü kabul edilmektedir. Femurda tibianın arkaya doğru kaymasına direncin % 95'ini sağlar. AB, diz tam fleksiyonda iken en gergin pozisyondadır. Ayrıca tibianın internal rotasyonunda da bu gerginliğin arttığı saptanmıştır(10,11).



## KIKIRDAK

Kıkırdak dokusu avasküler bir dokudur. Kıkırdak dokusu hasar gördüğünde nekroza uğrar, ancak nekroz fazını inflamasyon fazı izlemez, bu nedenle eğer hasar subkondral kemiğe kadar ilerlememişse tamirde rol alacak olan farklılaşmamış hücreler bu bölgeye gelemez(12).

Değişik fonksiyonel ihtiyaçlar nedeni ile, her birinin matriks kompozisyonlarında farklılık görülen 3 tür kıkırdak meydana gelmiştir.

Üç tip kıkırdağın özellikleri aşağıdaki gibidir(13-16).

1-Hyalin Kıkırdak: Bu tip kıkırdak dokusu büyümekte olan uzun kemiklerin diafizleri ile epifizleri arasındaki, kemiğin zamasından sorumlu olan epifizeal plağı oluşturur. Yetişkin memelilerde hyalin kıkırdak hareketli eklem yüzeylerinde, büyük solunum yolları duvarlarında ve kaburgaların sternuma bağlandıkları ventral uçlarda bulunur. Bu tipte, kuru ağırlığının % 40'ını kollajen oluşturur. Kıkırdak matriksinin Tip II kollajen ve proteoglikanlara (kondroitin-4 sülfat, kondroitin-6 sülfat, keratan sülfat ve hyaluronik asit) ek olarak önemli başka bir parçası da kondronektindir. Bu molekül kondrositlerin matriks kollajenine yapışmasını sağlar.

Kıkırdak dokusu, mezenkimden gelişir. Mezenkimal hücrelerden kondroblastlar oluşur. Kıkırdak hücrelerinin

farklılaşması merkezden perifere doğru olduğundan merkezdeki hücreler daha çok kondrosit karakterine sahip olurken, periferdeki hücreler tipik kondroblast halindedir. Kıkırdak interstisiyel ve apozisyonel olmak üzere iki yolla büyür. İnterstisiyel büyüme, mevcut olan kondrositlerin mitotik bölünmeleri sonucudur. Bu tip büyüme, kıkırdak gelişiminin ilk dönemlerinde kıkırdak matriksinin içten dışa doğru genişlemesi sırasında ortaya çıkar. Ayrıca uzun kemiklerin epifizeal kıkırdakları ile eklem kıkırdaklarında da görülür. Apozisyonel büyüme ise, perikondriumdaki hücrelerin farklılaşması ile olur.

Hyalin kıkırdak , yaş ilerledikçe giderek artan dejeneratif olaylara uğrar. Bunlar arasında en sık rastlanılanı, matriks kalsifikasyonudur. Çok erken yaşlar dışında, tahrip olan kıkırdak , güçlükle ve çoğu kez eksik olarak onarılır. Rejenerasyon, perikondriumun faaliyeti ile gerçekleşir. Kıkırdak kırıldığında, perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğramış bölgeye doğru ilerleyerek yeni kıkırdağı meydana getirirler. Geniş çapta hasara uğramış alanlarda perikondrium, yeni kıkırdağın oluşacağı yerde,yoğun bağ dokusundan bir iyileşme dokusu yapar.

2-Elastik Kıkırdak: Kulak sayvanında, dış kulak yolunda, östaki borusunda ve larinksteki epiglot ve küneiform kıkırdaklarda bulunur. Tip II kollajene ek olarak çok miktarda elastik lif içerir.

3-Fibröz Kıkırdak:Yapısal olarak fibröz kıkırdak, yoğun bağ dokusu ile hyalin kıkırdak dokusu arasında bir yapıya sahiptir. İntervertebral disklerde, bazı ligamanların kıkırdakla kaplı kemik yüzeylerine bağlandıkları yerlerde ve symphysis pubiste bulunur. Fibröz kıkırdağın perikondriumu yoktur(13-16).

Kıkırdak dokusu avaskülerdir ve her üç tip kıkırdakta da beslenme, komşu dokusundaki( perikondrium) kapillerlerden veya eklem kavitelerinin sinovyal sıvısından difüzyonla olur. Bütün avasküler dokuların hücrelerinde olduğu gibi kondrositler de düşük metabolik aktivite gösterirler. Kıkırdak dokusunun lenfatik drenajı veya sinirsel innervasyonu bulunmamaktadır(13).

Artiküler kıkırdak asla ossifiye olmaz ve kalınlığı 1 ile 7 mm. arasında değişir. Konveks yüzeylerde en kalın olduğu yer merkezi kısmıdır. Ayrıca kalınlığı yaş arttıkça azalmaktadır(13).

Rejenerasyon olayı, memeli kıkırdak dokusunda zayıftır. Kaybolan kıkırdağın yerine, vaskülarize granülasyon dokusu yavaşça geçmektedir. Daha sonra bu doku zayıf kaplanmalı fibröz doku haline gelir. Bazen granülasyon dokusu hücreleri, kondroblastlara dönüşmekte fakat bu kondroblastların birbirleriyle ve orijinal dokuyla olan entegrasyonları olmamakta ve gereği gibi birbirlerine ve orijinal dokuya yapışmamaktadır. Girdler (1993)'in belirttiğine göre, Mandibula kendilinin kıkırdak dokusu vücuttaki diğer kıkırdak dokularına göre daha yeterli biçimde iyileşmekte ve bu bölgeden alınan kıkırdak materyal deneysel çalışmalarda tamir amaçlı kullanılmaktadır(13).

## **İNTRAARTİKÜLER YAPILAR**

1.Sinovyal kavite: Sinoviyum diz eklemine içten sarar ve suprapatellar poş'a doğru uzanır. Suprapatellar poş anterior femurdan yağ tabakası ile ayrılır. Üst sınırı genus artikularis kasları ile sınırlandırılır. Bu kaslar suprapatellar poşun patella altına invaginasyonunu önler

Cruciate ligamentler ve popliteus tendonu sinoviyum ile sarılıdır. Menisküslerin altındaki koronal çıkmazlar ve anteriorda fad-pad sinoviyum ile sarılır. Ligamentum mukozum interkonduler notch ile fad-pad arasındaki inkomplet septum. Posterior siynoviyal kavite gastroknemiusun medial başı ile semimembranosus arasındaki popliteal bursa ile ilişkilidir. Kronik sinovitis popliteal kistin genişlemesine neden olur. Siynoviyal kavitenin diz eklemi etrafındaki diğer bursalar ile ilişkisi yoktur. Prepatellar bursa geniştir ve patella anteriorunda subkutanöz olarak yerleşir. infrapatellar bursa patellar ligament arkasındadır, tendondan fad pad'ın alt bölümü ile ayrılır. Pes anserinus bursa; semitendinosus, grasilis ve sartorius yapışma yeri ile tibia arasındadır.

Fad-pad; patellar ligament altında yerleşmiştir. Femur kondilleri ile ligamentlerin patella arasındaki boşluğu doldurur. Sinoviyum ile örtülür. Sinoviyal yüzeyleri saran doku sinoviyal membran olarak isimlendirilir. Diz eklemine geniş hacminden dolayı artroskopi yapılabilir ve biopsi alınabilir.

Hyaluronat sinoviyal sıvının dominant glikozaminoglikanı'dır ve sinoviyal hücrelerden salgılanır. Normal sinoviyal sıvı süzölmüş plazmadır. Su, elektrolitler ve serbest diffüze olan molükeller, düşük molekül ağırlıklı proteinler (albümin) sinoviyal sıvıda bulunan moleküllerdir. Sinoviyal doku hipervaskülerdir ve değişik moleküllere selektif permeabilite gösterir.

Normal insan dizi 1-4 ml sinoviyal sıvı içerir. İstirahat halindeki dizde ortalama basınç 4 mmHg'dir. Bundan dolayı kavitenin potensiyal alanları subatmosferik basınç altında çöker. Alt ekstremitenin izometrik kontraksiyonunda intrakaviter basınç

100 mmHg'ye çıkar. Bu eklem stabilitesine katkıda bulunur. Romatoid artrit gibi dizde effüzyon olan hastalarda alt ekstremitenin pasif fleksiyonunda pozitif basınç artar (100 ml effüzyonda 800 mmHg) ve bursal rüptür sendromuna neden olur.

Bir çok molekülün eklem aralığına girişi vasküler permeabilite ile kontrol edilir. Glikoz artiküler kartilajın primer enerji kaynağıdır. Suda eriyen moleküller kitlelerine göre eklem aralığına girerler. Glikoz kendinin kan düzeyinden daha fazla miktarda eklem aralığına girer. Romatoid artritli hastalarda bu olay tersine döner(18).

### **2.1.5 DİZ EKLEMİNİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ**

Diz eklemi kondiler tip bir eklemdir. Bu tip eklemler, esas hareketin yanında ikinci bir eksen etrafında sınırlı diğer bazı hareketlerin yapılabilmesine olanak sağlarlar. Bu yönüyle diz eklemi hem transvers eksenli ginglimus (menteşe) tip eklem özelliklerine hem de longitudinal eksenli trokoid (döner) tip eklem özelliklerine sahiptir(19).

Diz ekleminde ana hareket transvers eksen etrafında yapılan fleksiyonekstansiyon hareketidir. Bacağın yapılabilen fleksiyon hareketi 130° en çok 140°kadardır. Bacağın ekstansiyonu, femur ve tibia düz bir çizgi üzerine gelinceye kadar (0°) olanaklıdır. Ancak 5-10° ye kadar hiperekstansiyon mümkün olabilmektedir(19, 20).

Kollateral ligamentlerin her ikisi ve anterior krusiat ligament ekstansiyon sırasında gerilirler. Fleksiyonda ise gevşerler ve

böylece bacağın rotasyon hareketlerine de olanak sağlamış olurlar. Tam fleksiyonda ise posterior krusiat ligament gerilir(21).

Diz ekstansiyonu esnasında tibianın femur yüzleri üzerinde dış rotasyon hareketi, fleksiyon esnasında ise iç rotasyon hareketi vardır. Dizin ilk 20-30°'lik fleksiyondan sonra tam kayma hareketi başlar(19,20).

Dizin ilk 30° lik fleksiyonundan sonra dönme hareketleri için elverişli durum meydana gelir. Dönme hareketleri için en elverişli durum, bacağın 90°'lik fleksiyon durumudur. Bacak fleksiyon durumundayken yapışma noktaları birbirine yaklaştığı için femur ve tibia arasında uzanan yan bağlar gevşerler. Çapraz bağların durumu, fazla iç rotasyon hareketi için elverişli değildir. Bundan dolayı, iç rotasyon hareketi yalnız 5-10° ye kadar yapılabilir. Ancak çapraz bağlar dış rotasyonu engellemezler. Dış rotasyon sırasında çapraz bağlar çözülür ve aynı zamanda bağların yapışma noktaları birbirlerine yaklaşarak gerginlikleri azalır. Bundan dolayı diz ekleminde dış rotasyon hareketi iç rotasyona oranla fazla olup 40-50° ye kadar yapılabilir. Rotasyon hareketleri esnasında tibia dış kondili, dış meniskus ile beraber kayarak hareket eder. Bacak içe rotasyon yaptığı zaman tibianın dış kondili öne, dışa rotasyon yaptığında da ortaya doğru hareket eder. Dış meniskusun kayabilmesi ve hareketli olması, tibianın dış kondillerinin hareketlerini kolaylaştırmaktadır(20).

Patella, kuadriseps kasının kirişini diz ekleminin ekseninden uzaklaştırarak ve kirişin tuberositas tibiaya yapışırken meydana getirdiği insersiyon açısını büyütür ve kas kuvvetinin etkisini artırır. Patella olmasaydı, eşit güç elde etmek için kuadriseps kas gücünü %30 artırmak gerekirdi. Ayrıca patella dışarıdan



gelebilecek mekanik etkilere karşı da dizin ön kısmını korur. Yine diz fleksiyonda iken ekstansör mekanizmanın femur üzerinde kolayca kaymasına yardım ederek fonksiyon görür(20,22).

### **3.OSTEOARTRİT**

Osteoartrit sinovial, diartrodial ve özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı , osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize kronik dejeneratif bir hastalıktır. Eklem ağrısı, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve hareket güçlüğü vardır.

Osteoartritteki esas patoloji eklem kıkırdağında hasar ve subkondral kemikte reaktif hipertrofi olarak özetlenebilir. Eskiden osteoartrit yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak bilinirdi. Oysa günümüzde genetik faktörler, lokal inflamasyon, ağırlık artışı ve hücresel veya biyokimyasal süreçler gibi çok sayıda faktörün etkilemesiyle oluşan ve eklem kıkırdağında tahribatla sonuçlanan kompleks bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Osteoartrit, her iki cinsiyeti ve tüm ırkları etkileyebilen evrensel bir hastalıktır. Sıklıkla orta yaş grubundaki obez hastalarda gözlenir ve yaşla birlikte sıklığı artar. Osteoartrit, primer ve sekonder olarak iki ana grupta incelenebilir. İdiyopatik

Osteoartrit olarak ta bilinen primer osteoartritte, bilinen bir etyoloji saptanamaz. Sekonder Osteoartrit ise, daha önceden gelişmiş bir eklem hasarı sonucunda ortaya çıkar. 45 yaşından daha yaşlı olan popülasyonun üçte biri eklem sertliği hissi ve hareketle ortaya çıkan ağrının devamlı hale gelmesi ve eklem hareketi kaybına kadar değişen siddetlerde semptomlar yaşayabilirler(27). Hastalarda deformite ve eklem instabilitesi de gelişebilir. Osteoartrite neden olan eklem dejenerasyonu en sık el, ayak, diz kalça ve omurga eklemlerinde gerçekleşse de her sinoviyal eklemden oluşabilir ve prevalansı her eklemden yaşla birlikte artar. Osteoartrit sadece hayat kalitesini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda ekonomik etkileri de olan mobilitenin azalmasına neden olur(12).

### 3.1.2 Osteoartrit Patogenezi

Osteoartritin patogenezi konusundaki görüşler her geçen gün değişmektedir. Yakın zamana kadar osteoartrit yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak gelişen ve temel patogenetik mekanizmanın aşınma ve yırtılma olduğu öne sürülen dejeneratif bir hastalık olarak değerlendirilmekteyken, günümüzde çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın bir arada bulunduğu metabolik olarak aktif, dinamik bir süreç olarak düşünülmektedir. Osteoartritin moleküler patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogenezi katkılarına olduğu düşünülmektedir. Osteoartritte kıkırdığın progresif kaybına aynı zamanda kıkırdaktaki onarım çabaları, subkondral kemiğin sklerozu ve remodeling ile çoğu olguda subkondral kistler ve

marjinal osteofitler eşlik eder. Osteoartrit genellikle ellerde, ayaklarda, dizlerde, kalçalarda ve omurgada görülürse de her sinoviyal eklemi tutabilir. Osteoartrit genelde bilinmeyen bir nedenle başlar (primer veya idiyopatik osteoartrit). Daha az sıklıkta ise bir eklem travması, infeksiyon veya herediter, gelişimsel, metabolik ve nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Osteoartritte görülen en erken histolojik değişiklikler kıkırdığın yüzeyel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzanan fibrilasyon ve çatlaklar, tidemark vaskülarizasyonun ve subkondral kemiğin remodelingidir. Eklem kıkırdığının yüzeyel tabakalarında ortaya çıkan lokalize fibrilasyon ve ayrılmalar osteoartritin gözle görülebilen en erken belirtisidir. Hastalık ilerledikçe eklem yüzeyinin daha büyük bölümü pürtükleşir ve düzensizleşir, fibrilasyon gittikçe derinleşerek sonunda subkondral kemiğe ulaşır. Kıkırdaktaki çatlaklar ve yarıklar derinleştikçe fibrilasyona uğramış kıkırdığın yüzeydeki uçları yırtılır ve eklem boşluğunda serbestçe dolaşan parçaların kopmasına ve kıkırdak kalınlığının azalmasına yol açar. Bu sıralarda cereyan eden enzimatik matriks yıkımı kıkırdığın hacmini daha da azaltabilir. Sonunda eklem kıkırdığının gittikçe kaybolması kemiğin açıkta kalmasına neden olur. Osteoartritte eklem kıkırdığının gittikçe azalmasından sorumlu mekanizmalardan bir çoğu bilinmemektedir. Ancak bu süreç kıkırdak hasarı, kondrosit cevabı ve kondrosit cevabının azalması şeklinde sınırları pek net olmayan üç döneme ayrılabilir. İlk dönemde, fibrilasyon öncesinde veya sırasında matriksin makromoleküler çatısı bozulur ve su içeriği artar. Su içeriğinin artması sırasında tip II kollajen konsantrasyonu normal kalırken,

proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu ile glikozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu azalır. Aynı zamanda kollajen ağındaki minor kollajenlerle kollajen fibrilleri arasındaki ilişkilerin bozulması agregan moleküllerinin şişmesine neden olur. Bütün bu değişiklikler geçirgenlik artışına yol açarak suyun ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine neden olur ve matriksin sertliğini azaltır. Sonuçta matriks mekanik hasarlara daha az dayanıklı hale gelir. Bu ilk dönem şiddetli darbe veya torsiyonel yüklenme gibi mekanik etkenler sonucunda gelişebileceği gibi inflamasyona bağlı olarak matriks makromoleküllerinin degradasyonuna veya kondrositleri yıkım yönünde etkileyen metabolik bozukluklara bağlı olarak da gelişebilir. Kondrositler muhtemelen osmolarite değişiklikleri veya hücre membranına bağlı matriksteki zorlanmanın veya elektrik yükünün değişmesi sonucunda dokudaki bu değişiklikleri erkenden fark eder ve bir doku cevabını uyaran mediyatörler salgırlar. Bu cevap kondrosit proliferasyonunun yanı sıra anabolik ve katabolik aktiviteleri de içerir. Anabolik ve mitojenik büyüme faktörlerinin matriks sentezini stimüle etmede önemli rolleri vardır. Bu dönemde oluşan kondrositik cevapta muhtemelen nitrik oksit rol oynamaktadır, çünkü kırık hücreleri çeşitli kimyasal ve mekanik streslere cevap olarak bu molekülü yaparlar. Hızla hücre dışına çıkan nitrik oksit hızla matriks makromoleküllerini parçalayan metalloproteazların üretimini indükleyen IL1 (interlökin-1) yapımını başlatır. Fibronektin parçaları ve hasar gören dokudaki diğer moleküller sürekli IL-1 yapımını ve proteaz salgılanmasını uyarırlar, IL-1'in kondrositler üzerinde değişik etkileri vardır. Bu sitokin matriks

komponentlerinin sentezini azaltır, degradatif enzimlerin yapımını artırır ve kondrosit proliferasyonunu inhibe eder. Kondrositler IL-1 reseptörlerine sahiptirler. Kondrosit aktiviteleri üzerinde etkili olan diğer sitokinler TNF- $\alpha$  (tümör nekrozing faktör alfa) ve IL-6'dır, ancak bunların osteoartritteki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Son yıllarda elde edilen bulgular, osteoartritteki kırıkta dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteazlarının anahtar bir rol oynadığına işaret etmektedir. Metalloproteazlar hücre dışında faaliyet gösteren ve nötral pH'da etkili olan ve aktif bölgelerinde çinko atomu taşıyan enzimlerdir. Bu enzimler birlikte ekstrasellüler matriksin bütün komponentlerini parçalayabilirler. Başlıca dört gruba ayrılırlar; Stromelizinler, kollajenazlar, gelatinazlar ve membrana bağlı matriks metalloproteinazları. Bunların hepsi inaktif proenzimler şeklinde sentezlenirler ve matriksi parçalamadan önce aktive edilmeleri gerekir. Bu aktivasyon bazı matriks metalloproteinazlarını da içeren diğer enzimler tarafından gerçekleştirilir. Örneğin, stromelizin, plazmin prokollajenazı aktive eder. Metalloproteinazlar OA'te agreganın enzimatik proteolizinde de anahtar bir rol oynarlar. OA'li hastaların eklem sıvılarındaki agregan parçalarının analizi bu molekülün N (azot) terminalinden parçalandığını ve bunu henüz tanımlanmamış "agreganaz" enziminin yapabileceğini göstermektedir. Enzimatik degradasyon hem hasara uğramış, hemde intakt matriks komponentlerini temizlerken daha önce matriks içinde sıkışık kalmış olan anabolik sitokinleri de açığa çıkarır ve bunlar matriks makromoleküllerinin sentezini ve kondrositlerin proliferasyonunu stimüle ederler. Çevreleri

yeni sentez edilmiş matriks molekülleriyle sarılı çoğalan hücre kümeleri veya klonları kondrositlerin kırıldak dejenerasyonuna verdikleri cevabın bir belirtisidir. Onarım şeklindeki bu reaksiyon proteazların katabolik etkilerine karşı çıkar ve dokuyu stabilize edebilir, hatta bazen tamamen restore edebilir. Onarım cevabı yıllarca sürebilir ve bazı hastalarda OA'in gidişini en azından geçici olarak geriye döndürür. Çeşitli büyüme faktörleri, matriks makromoleküllerinin (TGF- $\beta$  ve IGF-1 gibi) sentezini stimüle eder, proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini ise bloke ederler. TGF- $\beta$ (tümör growth faktör beta) kondrositler tarafından sentez edilir. Büyüme faktörleri ayrıca IL-1'in reseptörlerini down regüle ederek bu sitokinin yıkıcı etkilerini azaltırlar.

OA'te kırıkdağın onarım çabaları olgun doku componentleri arasındaki dengeyi kuramaz. Bazı normal componentler fazla üretilirken, normalde eser miktarlarda bulunan yeni moleküller ortaya çıkar. Daha spesifik olarak kırıkdağın orta tabakası ve osteofitlerde kollajen 2 yoğunluğunda artış ve kollajen 1 görülür, kondrosit dediferansiyasyon sahalarında kollajen 3 belirginleşir. Bu dönemde yapılan proteoglikanlarda keratan sülfat zincirlerinde artış ve kondroitin sülfat izomerlerinde değişiklik vardır. OA'in son dönemlerine kadar bu immatür, fetal agregan üretimi ile karakterize tamir süreci devam edebilir.

Dokuyu stabilize veya restore etme çabalarının yetersiz kalması OA 'in 3'üncü dönemini başlatır. Bu dönemde kondrositlerin anabolik ve proliferatif cevabında bir azalmayla birlikte artiküler kırıkdağta progresif bir kayıp olur. Bu azalma fonksiyonel ve stabilize bir matriks tarafından korunulmayan kondrositlerin mekanik hasarından ve ölümünden

kaynaklanabileceği gibi, kondrositlerin anabolik sitokinlere cevabındaki azalmadan da kaynaklanabilir. Kondrositlerin anabolik sitokinlere cevabındaki azalma reseptör down regülasyonundan çok, matrikste anabolik sitokinleri bağlayan ve fonksiyonlarını etkileyen dekorin ve insulin-dependent growth factor binding protein gibi moleküllerin birikmesine bağlıdır. Eklem kıkırdağındaki bu kayıp OA'in ağrı ve fonksiyon kaybı gibi semptomlarına neden olur. Kıkırdaktaki bu kayıp yaşlanmayla birlikte daha sık görülür, çünkü matriksteki yaşlanmayla ilgili değişiklikler ve kondrositlerin anabolik cevabındaki azalma dokunun kendi kendini idame ettirme ve restore etme kapasitesini azaltır(23-25).

### **3.1.3 OSTEOARTİTİN GELİŞMESİ VE İLERLEMESİ**

Osteoartritin başlangıcında eklem kıkırdağının en yüzeysel tabakasının fibrilasyonunu ya da bütünlüğü bozulur. Zamanla yüzeysel düzensizlikler yarıklara dönüşür. Fibrilasyon daha derinlere uzanır ve fissürler subkondral kemiğe ulaşır . Kıkırdaktaki fissürler derinleştikçe, fibrile olmuş kıkırdak yüzeyleri uç kısımlardan yırtılarak serbest fragman olarak eklem aralığına salınır.

Bununla beraber matriksin enzimatik olarak parçalanması da kıkırdak hacmini azaltır. Nihayet eklem kıkırdağının progresif kaybı sonrasında geriye yoğun ve nekrotik kemik dokusu kalır. Osteoartritli eklemlerde sinoviyal sıvıda Lökotrien ve PGE2 aktivitesinde artış olduğu da gösterilmiştir (26).

Normal kıkırdak beyaz pürüzsüz,sert bir materyaldir. Artroskopi sırasında gözlenen kıkırdak dejenerasyonu "Outerbridge" tarafından sınıflandırılmıştır.

Evre 0	Normal kıkırdak
Evre 1	ödem ve yumuşama
Evre 2	Fragmantasyon fissür oluşumu (<1/2 inc)
Evre 3	Fragmantasyon fissür oluşumu (>1/2 inc)
Evre 4	Kemiğe kadar uzanan kıkırdak lezyonu

Tablo1: Outerbridge sınıflaması

### 3.1.4 DİZ EKLEMİ OSTEOARTRİTİ

Periferik eklemler arasında osteoartritin en sık görüldüğü eklem diz eklemidir. Diz osteoartriti (gonartroz) dizdeki üç kompartmanı da tutabilir. En sık tutulan medial tibiofemoral (%75), İkinci sıklıkta patellofemoral (%50) ve tek başına tutulumu nadir olan lateral kompartmandır(%25). Daha sık olarak medial ve patellofemoral kompartmanların birlikte tutulumu bildirilmektedir.

Lokalizasyondaki bu farklılığın nedeni, her kompartmanın farklı risk faktörlerine maruz kalmasıdır. Tibiofemoral kompartman için şişmanlık, diz yaralanması ve menisektomi; patellofemoral kompartman için posttravmatik olaylar, patella subluksasyonu ve dizin valgus deformitesi gibi farklı risk faktörleri sayılabilir .

Günümüzde gonartroz tanısında Altman ve arkadaşlarının modifiye ettiği Amerikan College of Rheumatology (ACR)



kriterleri kabul görmektedir (28,29,30).

### **Modifiye ACR Kriterleri:**

#### **Klinik kriterlerde:**

1. Diz ağrısı (bir önceki ayın pek çok gününde)
2. Krepitasyon
3. Sabah tutukluluğu < 30 dk
4. Yaş > 38
5. Kemik genişlemesi

**Tanı için gerekli kriterler:** (Sensitivite %89, Spesifite %88)

- 1,2,3 ve 4'üncü kriterlerin pozitif olması
- 1,2 ve 5.'inci kriterlerin pozitif olması
- 1,4 ve 5'inci kriterlerin pozitif olması

#### **Klinik, laboratuvar ve radyolojik kriterlerle:**

1. Diz ağrısı (bir önceki ayın pek çok gününde)
2. Osteofit
3. Osteoartrit için tipik sinovyal sıvı
4. Yaş > 40
5. Sabah tutulduğu < 30 dk
6. Krepitasyon

**Tanı için gerekli kriterler;** (Sensitivite %94, Spesifite %88)

- 1 ve 2'inci kriterlerin pozitif olması
- 1,3,5 ve 6'ıncı kriterlerin pozitif olması
- 1,4,5 ve 6'ıncı kriterlerin pozitif olması

### **3.1.5 KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Osteoartritin kardinal semptomu ağrıdır. Dizin klinik değerlendirmesinde ayrıca; tutukluk, krepitasyon, hareket kısıtlılığı, lokal hassasiyet ve pasif harekette ağrı, eklem

genişlemesi, deformite, subluksasyon, quadriseps atrofisi ve eklem kilitlemesi görülebilir.

Ağrı; hastayı hekime getiren ana yakınmadır. Başlangıçta eklem hareketlerinden sonra ortaya çıkar ve istirahatte kaybolur. Hastalığın ilerlemesi ile beraber ağrı minimal eklem hareketlerinde ve istirahatte de görülür.

Gonartroz hastalarının bir kısmında olaya fibromiyalji eşlik eder ve ağrı bu kişilerde hem sık görülür , hem de tedaviye yanıt vermez.

Kıkırdağın sinir innervasyonu olmadığı için ağrıya duyarlıdır. Gonartrozda ağrı, İntraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanır (29,30,31,32-34).

Gonartrozda ağrı oluş mekanizmaları:

#### 1) Direkt Mekanizmalar

- Subkondral kemik ( trabeküler mikrofraktür, vasküler basınçta artma, iskemi,tamir olayları)
- Eklem kenarları (periostun yükselmesi)
- Eklem kapsülü (kapsülit, instabilite ile eklem gerilmesi)
- Ligaman ve bursa (inflamasyon ve kalsifikasyon)
- Kas (spazm)
- Santral sinir sistemi (fibromyalji ve psikolojik faktörler)

#### 2)İndirekt Mekanizmalar

- Kıkırdak (kristal salınımı enzim salınımı, subkondral kemikte stres ve eklem stabilitesinde bozulma)
- Meniskus (yırılma ve dejenerasyon)
- Sinovyum (sinovit ve volümde artmaya bağlı gerginlik) (22,30,35-37).

**Tutukluluk;** ağrı dışında sık rastlanan bir semptomdur, kısa

sürelidir, sabahları veya uzun süren bir inaktiviteden sonra ortaya çıkar. Genellikle otuz dakikadan daha kısa sürelidir. Ağrı ve tutukluk; hava değişikliklerinden etkilenir.

**Hareket kısıtlılığı;** gonartrozda oluşan kas spazmları, kapsüller retraksiyon, eklem yüzeylerinin bozulması, marjinal veya santral osteofitlerin engellemesi ve eklem içi serbest cisimlerin varlığı sonucu hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Dizde önce fleksiyon daha sonra ekstansiyon kısıtlanır. Dizin fleksiyon deformitesi, eklem yüzey alanını azaltıp, birim alana düşen yük miktarını artırır (22,28,30).

Krepitasyon; kıkırdak kaybı ve eklem yüzeylerinin düzensizliği sonucu ortaya çıkar.

**Sinovit;** eklemde orta derecede, sinovit ve eklem effüzyonu olabilir, eklem effüzyonu sıklıkla travmayı izleyen akut alevlenmeler veya kristal sinoviti ile birlikte görülür. Eklemlerde özellikle sinovit varlığında lokalize hassasiyet mevcuttur (22,28,30,38).

**Eklem genişlemesi;** sekonder sinovit, sinovyal sıvının artması, kıkırdakta ve kemikte marjinal proliferatif değişiklikler (osteofit) sonucu ortaya çıkar. Eklem genişlemesi varus deformitesi ile birlikte ve genellikle asimetriktir (22,38, 39).

**Deformite;** hastalığın geç evresinde ileri deformite, medial kompartmandaki dengesiz dejeneratif değişiklikler sonucu varus deformitesi, lateral kompartmandaki dengesiz dejeneratif değişiklikler sonucu valgus deformitesi, her iki kompartmandaki dejeneratif değişiklikler sonucu instabilite ve subluksasyon oluşur (22,30,39).

**Atrofi;** ağrı ve effüzyon sonucu gelişen inaktivite

quadriseps kasında kısa sürede atrofiye neden olur. Atrofi ilk önce vastus medialiste başlar ve kasın diğer bölümlerine zamanla yayılır. Quadriseps atrofisi dizde instabilitenin önemli bir nedenidir.

Kıkırdak ve kemik parçaları femur, tibia ve patellanın düzensiz yüzeylerinden kaynaklanır. Eklem yüzeyleri arasına sıkışmış serbest cisimler eklemden kilitlenme ve açılmaya neden olabilirler. Dejenere menisküs yırtıkları da kilitlenmenin bir diğer nedenidir. Kilitlenmeyi sıklıkla taklit eden iki durum vardır. Bunlardan ilki, dizin rotasyona zorlanması sonucu kapsül ve yan bağda oluşan yırtık ve kanamaların neden olduğu kas spazmlarının fleksiyon ve ekstansiyonu kısıtlamasıdır. İkinci durum ise dizin uzun süreli fleksiyonda tutulması sonucu ortaya çıkan arka kapsül retraksiyonudur (22, 30,32-35, 40,41).

Gonartrozda özellikle iki taraflı tutulum varsa, dizler hafif fleksiyonda olacak şekilde kısa adımlarla yürüme (antaljik yürüyüş) görülebilir (22).

## **LABORATUAR BULGULULARI**

Osteoartritin spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, idrar tetkiki ve kan biyokimyası normaldir. Artritin diğer tiplerini ayırmada ve sekonder osteoartrite sebep olan sistemik metabolik hastalıkların ayıncı tanısında laboratuvar önemlidir.

Primer osteoartritte sinovyal sıvı ; noninflamatuvar, berrak, müsin pıhtı oluşumu normal, lökosit sayısı mm<sup>3</sup>'te 200-2000 dir. Sinovyumun histolojik incelenmesinde, özellikle geçirilmiş

hastalıkta kronik orta derecede inflamasyoun nonspesifik değişiklikleri görölür (32,39,42).

Kıkırdak ve kemik makromololeküllerine karşı yükselen monoklonal veya poliklonal antikoların marker olarak kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Bu markerler ile en fazla çalışma keratan sülfat ile yapılmıştır. Serum keratan sülfat konsantrasyonlarında osteoartrili veya romatoid artritli hastalarda normal veya polimyaljia romatikalı hastalara nazaran artma saptanmıştır (38,42,43). Sinovyal sıvı belirteci olarak Tip-II kollagen fragmanları, Tip-I ve Tip-II antikor, fibronektin, kıkırdak yıkımında rol oynayan IL-1 ve IL-6 kullanılır. Serbest süperoksit radikalleri ve fosfolipazlar özellikle osteoartritin, sistemik romatolojik hastalardan ayırımında kullanılır (32,38).

## **RADYOGRAFİK BULGULAR**

Radyografik inceleme OA'de tanının konulması ve desteklenmesinde majör role sahiptir(44,45). Ancak klinik semptomlara öncülük eden patolojik değişikliklerin hafif olduğu erken dönemlerde radyografik görünüm normal olabileceği gibi ağır radyografik bulguları olan hastalarda hiç bir semptom görülmeyebilir(46-48).

Bu nedenle OA'te tanıda klinik ve radyografik bulgular birlikte değerlendirilmelidir.

OA'de görülen radyografik bulgular şunlardır(7,49-50).

1) Eklem Aralığında Daralma: Eklem kıkırdağının dejenerasyonu ve kaybı sonucu oluşan bu görünüm, özellikle vücut ağırlılığının daha fazla yoğunlaştığı dizin medial

kompartmentlerinde daha belirgin olarak ortaya çıkar.

2) Subkondral Kemikte Skleroz: Eklem kıkırdağının ortadan kalkmasıyla açığa çıkan subkondral kemikte travmaların etkisiyle osteoblastik aktivite artar, hipervaskülarizasyon ile dens bir kemik oluşur.

3) Osteofit: Yükün az bindiği bölgelerde kıkırdağın revaskülarizasyonu ve kapsüller traksiyon sonucu reaktif yeni kemik oluşumlarıdır. Birim alana düşen yükü azaltırlar.

4) Subkondral Kemik Kistleri: Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen büyüklükte, kenarları sklerotik, oval veya yuvarlak şekillerde, aşırı yüke maruz kalan spongiyöz kemiğin yıkımı sonucu oluşan yalancı kistlerdir.

5) Kemik Kollapsı: Basınç altında kalan segmentteki zayıflamış ve deforme olmuş trabeküllerin kompresyonu sonucu oluşur.

6) İntraartiküler Osseöz Cisimler (Eklem Faresi): Osteokondral yüzeyin fragmentasyonu sonucu eklem aralığına düşen osseokartilajinöz oluşumlardır.

7) Deformite ve Subluksasyon: OA'in ileri dönemlerinde, mekanik zorlanmaların sonucunda bağların ve eklem kapsülünün gevşemesiyle oluşan şekil bozukluklarıdır. Gonartrozda varus ve daha az olarak da valgus açısal deformiteleri karakteristiktir(49,50).

GA'un radyografik evrelendirilmesinde Kellgren ve Lawrence tarafından tanımlanan kriterler yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu kriterlere göre(51-53).

Grade 0: Normal eklem grafisini

Grade 1: Eklem aralığında daralma olmaksızın şüpheli osteofit (eminensiya interkondilaris sivrileşmesi) varlığını

Grade 2: Belirgin osteofit varlığı ile beraber olan şüpheli eklem aralığı daralmasını

Grade 3: Belirgin eklem aralığı daralmasına eşlik eden ılımlı çok sayıda osteofitler, hafif subkondral skleroz ve şüpheli deformite varlığını

Grade 4: Eklem aralığında ileri derecede daralma ile birlikte olan osteofitler, belirgin subkondral skleroz, kistler ve kesinleşmiş deformite varlığını ifade eder.

### **3.1.6 TEDAVİ**

Gonartroz tedavisinde amaç hastanın ağrı ve tutukluğunun giderilerek hayat kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlanmn korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesidir (54).

#### **1)Koruyucu Önlemler**

Ağır yarış sporlarından, etkilenmiş eklem aşıırı kullanılmasından sakınılmalıdır(55). Hasta obezse kilo vermelidir. Mümkün olduğunca çömelme ve diz çökmeden kaçınılmalıdır(56). Akut alevlenmelerde dizin istirahati gereklidir. Ağrı ve effüzyon azalıncaya kadar geçici olarak elastik bandaj, elevasyon ve buz tatbiki önerilir. Yaşlılara ve devamlı ağrısı olanlara sürekli baston kullanmalan önerilmelidir(57).

#### **2.İlaç Tedavisi**

Gonartrozda ilaç tedavisi semptomatiktir (58).

##### **a) Analjezikler**

Asetaminofen gonartroz tedavisinde analjezik olarak faydalıdır. Kodein ve diğer narkotikler nadiren kullanılır. Düşük doz asetilsalisilikasid analji sağlamada etkin olur (58). Fakat yaşlılarda salisilat düzeyi takip edilmelidir (56).

#### b)Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar(NSAİ)

Özellikle sinovitin eşlik ettiği vakalarda NSAİ'ların pür analjeziklerden daha etkili olduğunu bildiren klinik çalışmalar vardır. Gonartroz tedavisinde NSAİ'in yeri ile ilgili olarak önemli bir konu bu ilaçların kıkırdak metabolizması ve kıkırdak dekstrüksiyonu üzerine olan etkileridir. Fakat gonartrozda NSAİ kullanımının eklem zedelenmesini arttırdığına ilişkin yeterli kanıt yoktur(54).

#### c)Kondroprotektif Ajanlar:

Kıkırdak matriks yapımını uyaran veya matriks yapımını inhibe eden ilaçlara kıkırdak koruyucu (kondroprotektif) ilaçlar adı verilir. Bu maddelerden başlıcaları, negatif yüklü yüksek sülfatık Protein molekülleri,Sp-4,glukozaminoglikopolisülfat(ArteparonR) ve glukozaminoglikan peptid kompleksidir(RumalonR) (54). Kullanımının eklem zedelenmesini arttırdığına ilişkin yeterli kanıt yoktur(54).

#### d)Steroidler:

Sistemik glukokortikoid tedavisi veya ACTH verilmesinin gonartroz tedavisinde yeri yoktur.İntraartiküler steroid enjeksiyonunu takiben semptomatik iyileşme geçici olmaktadır. Ağrıdaki azalma, sinovyal permeabiliteyi azaltma yoluyla olabilir. Steroidler, kartilaj hasarına ve kondrosit kaybına neden olabilir (58).

#### e)Egzersiz:



Gonartroz tedavisinde egzersizden beklenen fayda hareket açıklığını, kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmaktır. Hastaya izometrik egzersizler verilir. Fleksiyon deformitesi germe egzersizleri ile düzeltilmeye çalışılır(59). Hasta izometrik egzersizleri rahat yapmaya başlayınca ayak bileğine yarım kiloluk artışlarla ağırlık eklenir. Böylece kuadriseps kası için izometrik progressif dirençli egzersiz programı verilir(57).

f)Cerrahi Tedavi:

Genel olarak diz OA'inde cerrahi tedavi prosedürleri;

- 1)Cerrahi Artroskopi
- 2)Patellektomi
- 3)Deformite düzeltici osteotomiler
- 4)Total Diz Protezi
- 5)Diz artrodezi

#### **4.ARTROSKOPİ**

Artroskopi eklem içindeki bir problemin teşhisi ve tedavisi için uygulanan bir ameliyat tekniğidir. İşlem büyük kesiler yapılmadan ve eklem açılmadan küçük birkaç deliklerden yapılır. Artroskopi, eklem içerisinin endoskopik bir araçla incelenmesini sağlayan bir yöntem olup bu amaçla kullanılan cihazlara da artroskop denir (60).

Artroskopi yeni bir düşünce değildir. İlk artroskopik işlem 1918 yılında Japonya'da Kenji Takagi tarafından gerçekleştirilmiştir (61). Takagi'den bağımsız olarak İsviçre'de Dr. Eugen Bircher 1921 yılında Jakobaeus laparoskopu ile 18 vakanın diz ekleminde çalışmıştır (60). Artroskopi hakkında ilk

yayında Bircher'e aittir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1925 yılında Illinois'ten Phillip Kreuzer, menisküs lezyonlarının erken teşhisinde artroskopinin değerini vurgulayarak literatürdeki ilk İngilizce bildiriye yayınlamıştır. Artroskopinin batı dünyasına tanıtılması M. Burman'ın çalışmaları ile başarılmıştır. Bunnan, daha küçük kadavra eklemlerinde kırıkta bulunan yüzeylerini inceleyerek bu çalışmalarını yayınlamıştır. 1933 yılında M. Burman ve Charles Sturo filtre ultraviyole ışınlarını kullanarak eklem kırıkta olduğu üzerindeki çalışmalarını yayınlamıştır (62).

Takagi, artroskopiye diz, omuz, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde rutin hale getirerek Japonya'da artroskopiye karşı giderek büyük bir ilgi uyanmasını sağlamıştır.

1957 yılında ilk artroskopi atlası, Watanabe ve arkadaşları tarafından yayınlamıştır. 1969 yılında Watanabe'nin atlası 2. defa renkli olarak basılmıştır (63).

İlk artroskopik cerrahi girişim 1962 yılında Watanabe tarafından yapılmıştır.

1970'lerde Ekeuchi, diskoid menisküs vakasında yaptığı cerrahi artroskopik girişimi yayınlamıştır. Cerrahi artroskopi Watanabe; O'connor, Johnson, Dandy tarafından yayın olarak kullanılıp, tanıtılmıştır(64).

Son yıllarda geliştirilen mini video kameralarla elde edilen görüntüleri direkt olarak monitöre aktarabilme bir yandan muayaneyi yapan doktorun hareket alanını son derece genişletirken diğer taraftan özellikle artroskopik ameliyatlara için yepyeni ufukların doğmasına sebep olmuştur. Artroskopi konusunda uzun yıllar sabırla yapılan çalışmalar giderek

artroskopik yöntemin ne kadar değerli olduğunu kabul ettirmiştir. Artroskopi ve artroskopik cerrahi 20. yüzyılda en çok gelişen tekniklerden biri olmuştur. Artroskopik menisküs cerrahisi en fazla uygulanan girişimdir. Artroskopi sonrası hasta hemen ayağa kalkabilir, günlük işlerine erkenden döner. İnsizyonlar ufaktır ve rehabilitasyon hızlıdır. 1980'li yıllardan itibaren artroskopi artan bir yoğunlukta kullanılmaya başlanmıştır. Gonartrozun tedavisinde artroskopi endikasyonlarını 3 başlık altında toplamak mümkündür: eklem içi patolojinin tanımlanması ve tedavi planlaması, meniskus yırtığı, eklem faresi, sıkışma sonucu ağrıya yol açan osteofitler gibi spesifik eklem içi patolojilerin ortadan kaldırılması ve artroskopik eklem debridmanı ve / veya abrazyon artroplastisi gibi yöntemlerle hastaya daha ciddi bir cerrahi girişim öncesi (osteotomi, total veya unikondiler diz protezi gibi) zaman kazandırma.

#### Artroskopide Kullanılan Malzemeler:

Artroskopik bir sistem başlıca şu kısımlardan oluşur:

1. Mekanik kısımlar
2. Optik sistem
3. Aydınlatma sistemi
  - Işık kaynağı
  - Işık iletim kablosu
4. Yıkama sistemi
5. Monitör ve kamera sistemi

Fiberoptik olarak da adlandırılan artroskop, çubuk lens sistemi üzerine ışığı ileten ince fibrillerin yerleştirilmesi ile elde edilen ve çok yaygın kullanılan bir sistemdir. Farklı eklemler için değişik

çaplarda artroskoplar kullanılmaktadır. Önceleri küçük çaplı artroskopların daha iyi görüntü verdiği düşünülüyordu, ancak günümüzde bunun yersiz olduğu kanıtlanmış olup, çapları 4-6 mm. olan artroskoplar rutin uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır.

**Giriş Yolları:** Standart olarak inferolateral inferomedial girişler kullanılırken superomedialden ya da lateralden sıvı girişi sağlanır. Bunlara ek olarak yardımcı giriş yolları da açılabilir. Posteromedial ve posterolateral veya transpatellar sağlanır  
**Teknik:** Sistemik olarak muayene edilmesi gereken diz içi yapılar şunlardır:

Patellofemoral eklem

Medial ve lateral girintiler

Medial ve lateral kompartman

İnterkondiller boşluk

Posteromedial köşe

Menisküsler ve Çapraz bağlar

Bütün bu bölümler incelenirken mutlaka prob (çengel) da kullanılmalıdır. Bu alet elin bir uzantısı olarak kullanılır. Bu sayede eklemdeki yapılar daha iyi hissedilebilir (65). Eklemlerin anatomik yapılarına bağlı olarak, kullanılan artroskopun değişik ihtiyaçları karşılayacak optik özelliklerde olması gereklidir. Rutin muayenede 30° açılı skoplar kullanılır. Düz görüşlü artroskoplar kendi eksenleri etrafında çevrildikleri zaman görüş alanları artmaz. Ancak ön-oblik görüşlü ve 30° açılı skoplar kendi etrafında çevrildiklerinde daha geniş bir görüş alanı sağlarlar. Diz ekleminde standart olarak, 4 mm. çaplı skop

kullanılırken, daha küçük eklemler için 2.7 mm., 1.7 mm çaplı skoplar kullanılmaktadır.

Günümüzde soğuk ışık kaynakları kullanılmaktadır. Rutin bir eklem muayenesi için 150 watt'lık Tungsten ampul genellikle yeterlidir; eğer fotoğraf ya da video kaydı yapılmak isteniyorsa yüksek şiddetli tungsten veya xenon sistemleri tercih edilmektedir. Skopun ucuna bir kamera takılarak eklem içi görüntülerinin bir monitöre aktarılabilmesi mümkündür. Bu sayede cerrahın yanısıra asistanlar, öğrenciler ve hatta hastanın kendisi de yapılan işlemi izleyebilir. Bu sisteme bir de video ilave edilerek dokümantasyon işlemi geliştirilebilir.

Artroskopi Avantaj ve Dezavantajları : Post-operatif morbidite azdır; hastalar artroskopiden 1-2 hafta sonra günlük aktivitelerine kolayca dönebilirler. Küçük insizyonlar kullanılır, böylece daha az skar oluşur. Daha az inflamatuvar cevap oluşturur. Bu durum kapsül ve sinovyumun çok küçük insizyonlarla minimum zedelenmesi sonucudur. Tanı, lezyon direkt olarak gözle görülerek konulduğu için daha doğru olur. Düşük maliyet hastaların hem hastanede daha az süre yatmalarına hem de işlerine daha çabuk dönmeleri sonucudur. Komplikasyon oranı düşüktür. Artrotomi sonucu gelişebilen nöroma formasyonu, ağrılı skar dokusu gibi sekonder etkiler minimum artrotomi ile yapılması güç olan işlemler artroskopik olarak kolayca yapılabilir. Başarısızlık halinde artrotomiye geçebilme şansı kaybolmaz. Dezavantajları azdır, fakat çok önemli olabilir. Cerrah, küçük portallerden ince ve frajil enstrümanları kullanmakta zorluk çekebilir. Cerrahın triangulasyon yapabilecek düzeyde stereotaksik manevra yeteneği olmalıdır. Aksi takdirde özellikle

yeni başlayanlar için işlemler ileri derecede zaman alıcı olabilir. Başarılı bir artroskopi için malzemelerin eksiksiz ve uygun olması gerekmektedir.

Endikasyon ve Kontraendikasyonları: Artroskopinin eklemi ilgilendiren travma dahil bir çok problemde kullanımı bulunmaktadır. Artroskopi için kesin endikasyonlar verilememektedir. Tanısal artroskopinin endikasyonu, artroskopik veya açık cerrahi girişim öncesi klinik tanıyı doğrulamak veya preoperatif değerlendirmektir.

#### Giriş Yerleri

Artroskopide asıl olan yeterli ışık , eklemin yeterli genişletilmesi portalin doğru yerden açılmasıdır.Yeterli ışık yoksa görüntü net seçilemez.Eklem yeterli genişletilmesse sinovyal ve yağ dokusu görüntüyü engeller

Diagnostik artroskopide standart portaller:

- 1)Antero-lateral
- 2)Antero medial
- 3)Postero-medial
- 4)Supero-lateral

Antero-lateral Portal:

A.L. portal doğru giriş yeridir. 30° scop ile tüm diz içi yapılar gözlenir.Giriş yeri lateral tibial eklem eklem yüzünün 1 cm yukarısı ve patellar tendonun 1cm lateralidir. Eğer portal ekleme yakınsa lateral menisküs ön boynuzu zedelenebilir. PCL, lateral menisküs anterior boynuzu bu portalden gözlenemeyebilir.

Antero-medial Portal:

Medial eklem çizgisi 1cm üzerinde ve patellar tendonun 1cm medialindedir. Femoral kondil postero-mediali ile tibial

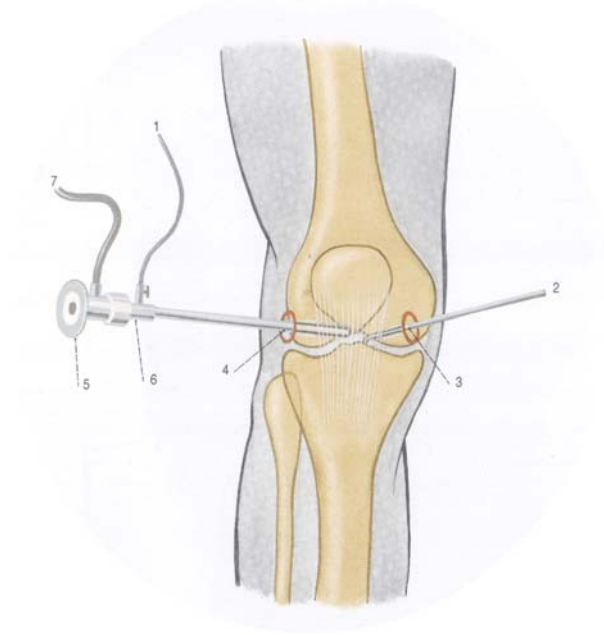
kondil postero-medialı arasındaki yumuşak bölgedir.Ekleme su girişı ile şiştikten sonra ve diz 90 derece fleksiyona geldiğinde portal yeri küçük bir üçgen oluşturur.

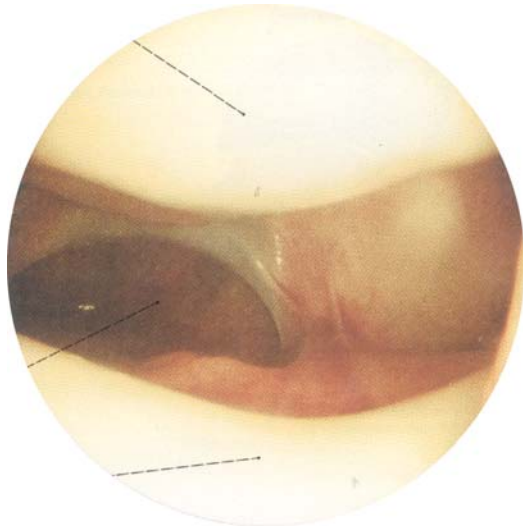
#### Supero-lateral Portal

Özellikle patello-femoral eklemi görüntülemek için kullanılır. Medial plika eksizyonuna olanak sağlar.Kuadriseps tendon laterali ile patellanın supero-laterali arasındadır.

Diğer Portaller:

- 1)Postero-lateral portal
- 2)Midpatellar medial ve lateral portaller
- 3)Aksesuar medial ve lateral portaller







## HYALURONİK ASİT ( HA):

Meyer ve Palmer 1934 yılında sığır vitröz hümorundan elde ettikleri polisakkaride HA. adını verdiler. Balazs 1986 yılında hyaluronan ismini ortaya attı(66).

Hyaluronik asidin intraartiküler uygulaması yarış atlarının eklem hastalıklarının tedavisinde yıllardan beri kullanılmıştır(67). HA lineer polisakkaritlerden oluşur. Bu polisakkaritler, tekrarlı bölümler halinde birbirine bağlanmış D-glukuronik asit ve Nasetil-O-glukozamin monosakkaritlerinin birbiri ardına gelen birimlerini içerir. Oluşan disakkarit B 1-3 ve B 1-4 glikozidik bağ içerir ve glikozaminoglikan olarak sınıflandırılır(66-69).

Hyaluronan glikozaminoglikan ailesinin prototipi basit bir polimer olarak kondroitin, keratan ve heparan içerir. Her glukuronat ünitesi fizyolojik pH'ta onun karboksilaz grubu ile birlikte negatif yük taşıdığı için her zincire bağlı yüzlerce anyon vardır. Bu yükler Na, K, Ca, ve Mg gibi mobil katyonlarla dengelenir. Hyaluronan zincirleri iki çeşit bağ içerir. Birinci tipi şeker halkaları olup şekilleri nedeniyle göreceli olarak fiksedirler. Bu sıkı birimler arasında glikozidik bağlar oksijen köprüleri ile bir şekeri bir sonraki şekere bağlar. Bu bağ ilk bağa göre fiks olmaktan uzaktır. Her bir oksijen atomu "V" şeklinde uzanıp iki tane bağa katkıda bulunur. Bu uçlara bağlanan kimyasal gruplar kendi etraflarında rotasyon yapma yeteneğine sahiptirler. Glikozidik köprülerdeki moleküler yapı, oksijen atomlarının olası şekil zenginliğine izin vermez. Yine de uzun zincir yapı boyunca meydana gelen değişiklikler molekül başına çok sayıda şekil oluşturur(69). Genç vitröz hümorunda jel benzeri stabilitenin

temelini oluşturan hyaluronan, kollajen fibrilleri ve proteoglikanlar 3 komponentli yapı oluştururlar. Proteoglikanlar kollajen fibrilleri ile özel bağlanma bölgelerinden köprüler oluştururlar. Kollajen - proteoglikan yapısının stabilitesi, proteoglikan köprülerinin kondroitin sülfat komponenti ile bağlantı yapan HA ağ oluşumu vasıtasıyla sağlanır(66). Plazma membranlarının iç yüzeyinde HA sentezinin aktif kısmı yer alır. HA'in sentez ve transferinde plazma membranına bağlı protein kompleksi görev alır. Son çalışmalar HA sentezine kesin bir tanım getirmemiştir(66,69). HA sentezini düzenleyen moleküler mekanizmalar şu anda bilinmiyor fakat dışarıdan verilen HA ve büyüme faktörlerinin HA üretiminde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(66) . Klinik kullanım için ekzojen HA formülasyonları horoz ibik dermisinden elde edilmiştir. Streptokok (ör. S. Zooepidemicus) kültürlerinde fermantasyon yoluyla oluşturulan farklı ürünler de vardır(68,69,71). Aynı kimyasal yapıda fakat molekül ağırlığı, dinamik vizkozite ve/veya konsantrasyonlarında farklılık gösteren çok sayıda ticari ürün mevcuttur(68).

Son yıllarda hyaladrin diye adlandırılan çok çeşitli HA bağlayan protein tanımlanmıştır. Bunlar 2 ayrı sınıfa ayrılır. İlki, intrasellüler matriks ye HA bağlama proteinleri arasında hyaluronik asitle etkileşen proteinler, ikincisi hücrenin plazma zarlarında mevcut olan HA reseptörleridir. Bu HA bağlama proteinleri ve reseptörlerinin çokluğu HA 'in doku organizasyonu ve hücre davranışında oynadığı rolü gösterir(66). Ekstrasellüler matriksteki HA bağlayan proteinler intersellüler bölümün diğer komponentleri ile HA bağlanmasını yönetirler. Kartilaj yapıdaki HA' in fonksiyonları yanısıra ilişkide olduğu versikan,

hyaluronektin, neurokan molekülleri bulunmaktadır. Versikan fibroblastlar tarafından sentezlenen proteoglikandır. Hyaluronektin sinir ve yumuşak dokuda bulunan proteoglikandır. Neurokan beynin kondroitin sülfatlı proteoglikanıdır. Protein bağlanmaları HA akümüülasyonunu yöneterek hücre hareketleri ve doku remodelingini etkiler. HA reseptörleri çeşitli dokularda, bir çok hücrede saptanmıştır. Bunlardan CD 44, çeşitli dokularda görev alır. Hareketi düzenleyen hyaluronan reseptörü (RHAMM) karaciğer endotelyal hücrelerinde, dolaşımdan HA'in temizlenmesini sağlar. Son zamanlarda bu reseptörlerin intersellüler hücre adezyon molekülü olduğu gösterildi. Sonuçta HA'in reseptörlerine afinitesi onun artan polimer uzunluğu ile paraleldir(66 -72).

HA direkt ya da indirekt olarak hücre hareketini etkiler. İndirekt etkisini ozmotik etki ile sağlar. HA, kondrosit ve fibroblast kültürlerine verildiğinde, hücre proliferasyonu doza bağlı olarak kısıtlanır. Bu kısıtlama yüksek molekül ağırlıklı HA'te daha belirgindir. Bununla birlikte HA makrofaj ve nötrofil adhezyonu ile fagositozu uyarır(66). Larsen kondrosit kültürleri ve kartilajda, dejeneratif enzimler, serbest oksijen radikalleri, mononükleer hücreler ve IL-1 varlığında hyaluronanın koruyucu etkisini araştırdı. Yüksek vizkozitedeki hyaluronanın, dejeneratif enzimler bulunduğu kartilaj ortamında 35S (Na S04) serbestleşmesini azaltıp, hücre bozulmasını önlemede etkili bulunduğu ileri sürülmüştür(73). Yüksek konsantrasyondaki HA hücre agregasyonunu inhibe eder(66).

HA'in ortalama molekül ağırlığı  $10^2 \times 10^6$  dır. RA ve OA da  $2 \times 10^5$  e kadar düşer(70). OA'te enflamasyon sırasında HA'in

molekül ağırlığı ve konsantrasyonu düşer. Bu değişiklikler lökositler tarafından oluşturulan reaktif oksijen radikallerinin uzun polisakkarit zincirlerini depolimerize etmeleri ve Balazs'ın da belirttiği gibi artritik sinovyal erozyonun HA konsantrasyonunu azaltması ile oluşmuştur(68 ,74).

OA ve RA'li hastalarda ekzojen HA'in intraartiküler enjeksiyonu sonrası sinovyal sıvı viskozitesi, HA konsantrasyonu ve moleküler ağırlığında önemli artış bulunmuştur. Kartilajda HA, intersellüler matriksin bütünlüğünden sorumlu proteoglikan agregatın temelini oluşturur. OA seyri sırasında, hyaluronik asidin kaybına bağlı değişiklikler, enzimatik olarak proteoglikanların yıkımı,değişen yapıların bunların yerini alması ile kartilajda yoğun bir tahribat gösterilmiştir(65). Ek olarak matriks komponentlerinin sinovyal sıvı içerisinde dağılması enflamatuvar reaksiyonları uyarır(75).

Moleküler ağırlığı  $5 \times 100000$  Dalton olan hyaluronik asidin enflamatuvar süreç üzerine etkisi aşağıda açıklanmıştır.

- a. İnsan OA sinovyal sıvısında ve tavşan artiküler kondrositlerinde PGE2 düzeylerini veya sentezini inhibe etmek,
- b. İnsan polimononükleer lökosit ve lenfositlerinin kemotaksisini azaltmak,
- c. Fagositozu inhibe etmek,
- d. İnsan OA sinovyal sıvısında, serbest oksijen radikallerini toplayıcı etki yapmaktır(66,68,76).

Serbest radikallerden, küçük molekül ağırlıklı HA büyük molekülüne göre daha fazla etkilenir. Bazı çalışmalarda HA'in keratan sülfat ve c-AMP'ı azalttığı saptanmıştır(69).

Sinovyal kavitedeki hücreler ile etkileşiminde IL-1 alfa uyarımlı PG E2 ile sinoviositlerden araziidonik asit salınımını inhibe eder. HA, kartilaj yıkımında önemli iki aracı, metalloproteaz inhibitörünü ve prostromelysin yapımını etkiler( 66).

Koalin ve carragenan uyarımlı artritinde HA etkili bulunmuştur(66). Hayvan modellerinde bradikinin uyarımı ağrıda, yüksek molekül ağırlıklı HA etkili bulundu(69). Abatangelo köpeklerde(77). Ghosh ve arkadaşları koyunlarda(78). çalışarak, HA'in kontrol gruplarına göre konnektif doku reaksiyonu azalttığını ve yara iyileşmesine izin verdiğini, biyokimyasal ve monolojik olarak saptadılar.

Yapısal ve yağlama özellikleri:

HA sinovyal sıvı, gözün aköz ve vitröz hümorunda ve diğer dokularda (deri, kartilaj, umbilikal kord) bulunur(66-69). HA 'in fizyolojik konsantrasyonu ve moleküler ağırlığı, onun düşük ağırlıklı yüklenmede yüksek vizkozite, yüksek ağırlıklı yüklenmede yüksek elastisite özelliklerini göstermesini sağlar. Bu özellikler hyaluronik asidin yapısal fonksiyonlarından esas olarak sorumludur. Eklem hareketi esnasında hücreleri ve doku tabakalarını stabilize etmekten sorumludur. Sinoviositler ve komşu sinir uçları üzerinde koruyucu kalkan etkisi yapar(74-79) Hücresel aktivitede belirgin düzenleyici etkilerinden dolayı OA, RA ve yara iyileşmesinin tedavisinde seçenek oluştururlar(68).

Farmakokinetik özellikler: Normal sinovyal sıvıda molekül ağırlığı birkaç milyon Dalton olan ~ 2-4 mg/mm<sup>3</sup> yoğunlukta bulunur. Günümüzde HA, insan biyolojik doku ve sıvılarında birçok metod ile saptanmaktadır. Sağlıklı bireylerde serum HA

seviyesi sabah alınan değerler de yüksektir. HA'in artan yaş ve yavaşlayan hepatik fonksiyon ile miktarı yükselir, molekül ağırlığı azalır (69,74).

Ağırlıklı olarak diz eklem hastalıkları tedavisinde olmakla beraber Bertolomi temporomandibuler eklem hastalıklarında (80). Sakakibara immobilize ratların eklem kontraktürü tedavisinde(71). Onge(81) primer fleksör tendon onarımında HA'i kullanmışlardır. HA'in plasebo, merilprednizolon, triamsilonon, süperoksit dismutaz karşılaştırılmalı çalışmaları yapılmıştır. HA ve kortikosteroidin birlikte verildiği çalışmalar planlanmıştır. HA'in ilk dozuna 0.4 mg deksametazon eklendiğinde HA uygulamasından 5 hafta sonra ki kontrolde hastaların %26'sında eklem mobilitesinde artma ve ağrıda hızlı bir azalmanın saptandığı bildirilmiştir(68).

HA, küçük molekül ağırlıklarına indirgenerek plazmadan hızlı bir şekilde temizlenir. HA'in plazmadan temizlenmesi hepatik hücrelerdeki reseptörüne bağlandıktan sonra gerçekleşir. Daha az miktarı da dalakta metabolize olur. HA'in plazma yarılanma ömrü çok kısadır (2.5-5.5 dk.). İntraartiküler uygulama sonrası sağlıklı tavşanlarda yarılanma ömrü 13.2 saat, sağlıklı koyunlardaki 21 saatlik normal değer, OA uyarımı sonrası 11.5 saate düşmüştür. Florosem işaretli HA sağlıklı tavşan dizinde eklem yüzeyel tabakasında, artritik eklemde sinovyum ve kartilajın içine dağılmış olarak bulunmuştur. HA'in üriner atılımı çok az olup üst molekül ağırlık limiti  $0.25 \times 10^5$  Dalton'dur. Endojen HA'in üriner atım oranı 330 mg/24 saat olup bu oran RA ve primer bilier sirozda artış gösterir(68).

## 5.MATERYAL VE METOD

Ocak 2005 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı'na diz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalardan ACR (American College of Rheumatology ) kriterlerine göre klinik olarak osteoartrit tanısı konulmuş olan 60 hasta çalışmaya alındı. Laboratuvar incelemesi olarak tüm hastalara çalışmaya başlamadan önce tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeler, C reaktif protein, romatoid faktör bakıldı.

Gebe ya da gebelik şüphesi olan, emziren, ilaç allerjisi ya da hipersensitivitesi olan, ağır sistemik hastalığı olan, tedavi uygulanan dizin değerlendirilmesini etkileyecek hastalıkları olan, artritik bir komplikasyonun ortaya çıkabileceği enfekif bir durumla başvurmuş hastalar, çalışılan dize son üç ay içinde intraartiküler terapi uygulanan ve son 3 yıl içinde diz artroskopisi olan hastalar çalışmaya katılmadı.

Hastaların 36'sı (% 60) kadın 24'ü (%40) erkekti. En genç hasta 40 yaşında, en yaşlı hasta 68 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 52,53 idi. 60 hasta, her grupta 15 hasta olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplar, rastgele seçilme yöntemi ile oluşturuldu.

**1.Grup** 10 kadın 5 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 53.26 idi. I. gruba birer hafta arayla 3 kez 2 ml yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit hylan G-F 20 (Synvisc®) intraartiküler uygulandı.

**2 Grup** 9 Kadın 6 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 52.93 idi. birer hafta arayla 3 kez 2 ml yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit hylan intraartiküler G-F 20 (Synvisc®) ile birlikte günde tek doz 3 hafta 400 IU oral E vitamini (Grandpherol®) uygulandı.

**3.Grup** 8 kadın 7 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 52.13 idi. Birer hafta arayla 5 kez 2 ml düşük molekül ağırlıklı Na hyaluronat-hyaluronan (Hyalgan ®) intraartiküler uygulandı.

**4.Grup** kontrol grubu olup 9 kadın 6 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 51.8 idi. Artroskopi sonrası hiçbir ilaç uygulaması yapılmadı.

Tüm hastalar ilk muayenede ve 12. haftada WOMAC (McMaster Universities Osteoarthritis Index ) indeksiyle değerlendirildi(15). "WOMAC İndeksi için, ağrı, eklem sertliği ve fiziksel fonksiyon için toplam 24 soruluk indeks kullanıldı. Bu sorular eklerde verilmiştir. Her bir soruya verilen cevap; yok (0 puan), hafif (1 puan ). orta (2 puan ), ağır (3puan ). çok ağır (4 puan ) olacak şekilde



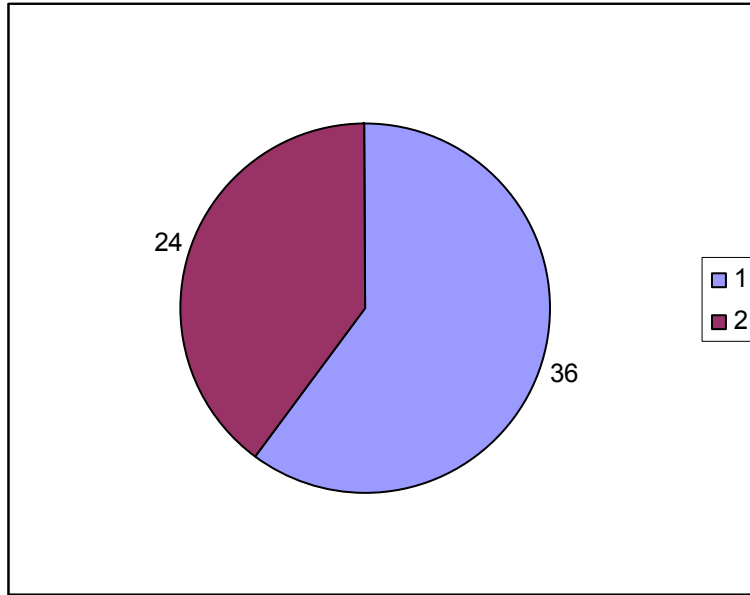
puanlandı. Bu skorlar toplandı. WOMAC indeksindeki ağrı bölümü esas alınarak her bir grubun ayrı ayrı ağrı ortalamaları hesaplandı. Veriler Student-T testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Artroskopi sırasında saptanan kıkırdak lezyonları Outer-Bridge derecesine göre belirlendi.

## 6.BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre dağılımı Tablo 1 de verilmiştir.

	Uygulanan İlaç Veya tedavi	Erkek Ha	Kadın Has	Yaş Ortalaması	Toplam Hasta
1. Grup	Hyalan G-F 20	5	10	53,26	15
2.Grup	Hyalan G-F 20 İle oral E Vit.	6	9	52.93	15
3.Grup	Na hyaluronat	7	8	52.13	15
4. Grup	Cerrahi Artroskopi	6	9	51,8	15



Grafik1 Çalışmadaki Erkek ve Kadın Oranı

1-Kadın Hasta sayısı

2-Erkek Hasta sayısı

	Grade-1	Grade-2	Grade-3	Grade-4	toplam
Kadın	3	13	16	14	36
Erkek	2	8	10	4	24
Toplam	5	21	26	18	60

Tablo 2

Quterbridge derecesine göre **Cinsiyete göre genel kırıldak harabiyetinin dağılımı**

Etkilenen Diz Bölgeleri	Grade-1	Grade-2	Grade-3	Grade-4
Patella	4	28	35	11
Femur medial Kondil	3	41	44	14
Femur lateral kondil	2	11	10	3
Femur troklea	4	38	38	4
Tibia medial kondil	5	25	28	3
Tibia lateral kondil	2	10	11	2

**Tablo 3**

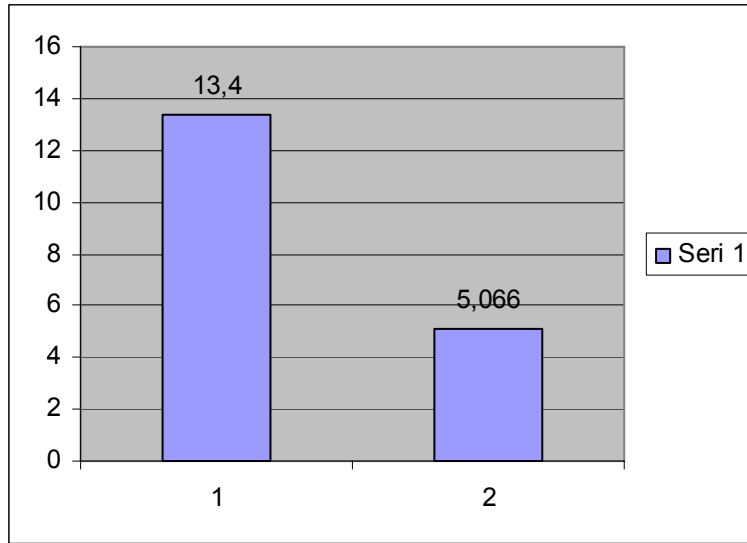
Kırıldak leyonlarının diz eklemine oluşturan yapılara göre dağılımı

1 grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

1. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	13,4	5,066
SD	2,640	1,580
Hasta sayısı	15	15

Tablo 2

Hyalan G-F 20(Synvisc®) uygulanan hastalarda  $P < 0,05$  olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.



Grafik2

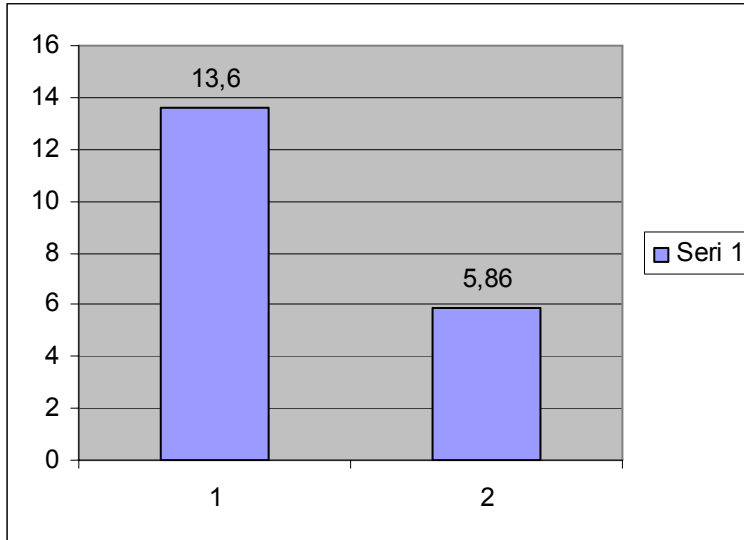
1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması  
2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

2.grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

2. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	13,6	5,86
SD	3,016	2,200
Hasta sayısı	15	15

Tablo 3

Hyalan G-F 20(Synvisc®)+oral E vitamini (Grandpherol®) uygulanan hastalarda  $P<0,05$  olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.



Grafik3

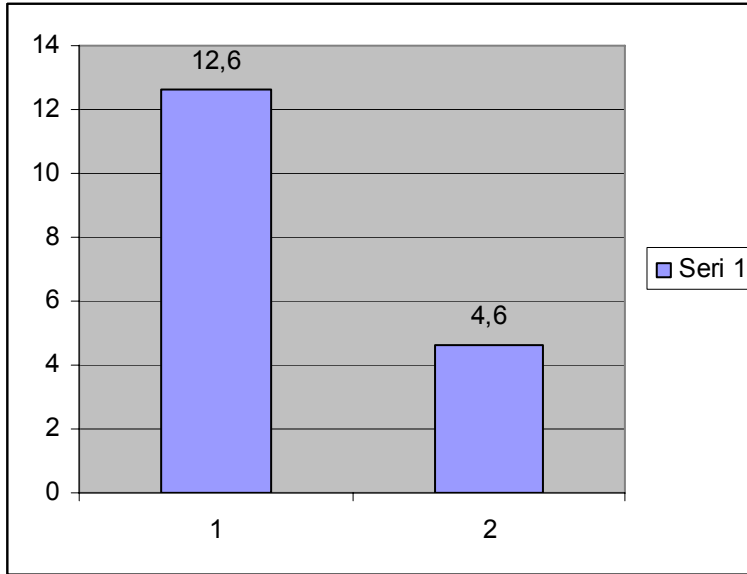
1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması  
2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

3.grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

3. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	12,6	4,6
SD	2,414	2,230
Hasta sayısı	15	15

Tablo 4

Na hyaluronat-hyaluronan (Hyalgan ®) intraartiküler uygulanan hastalarda  $P<0,05$  olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.



Grafik4

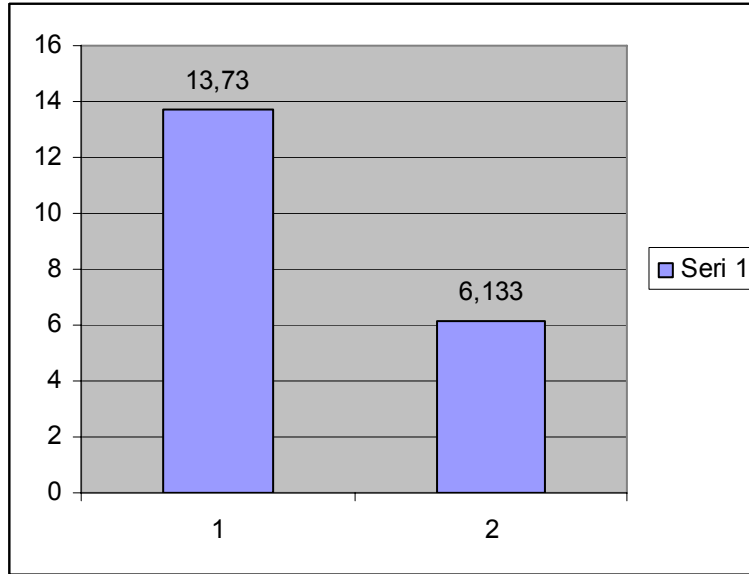
1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması  
2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

4.grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

4. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	13,73	6,133
SD	2,549	1,767
Hasta sayısı	15	15

Tablo 5

Cerrahi Artroskopi uygulanan hastalarda  $P < 0,05$  olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.

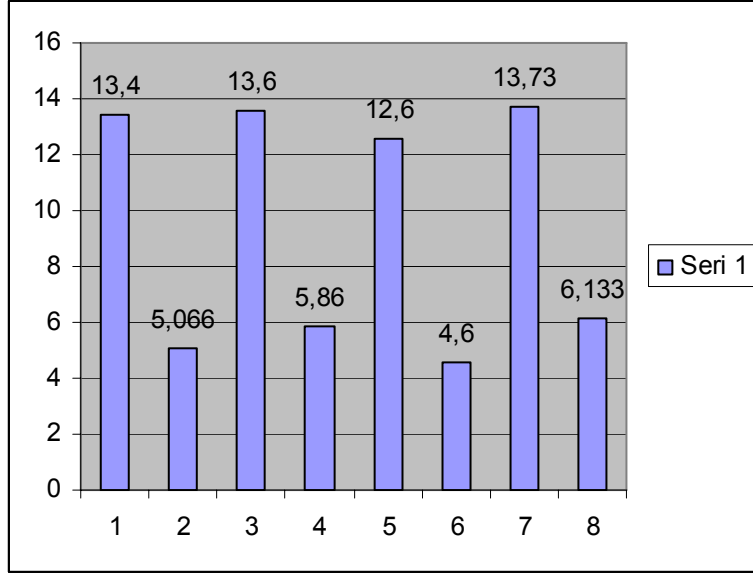


Grafik5

1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması

2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

## Tedavi öncesi ve sonrası tüm grupların grafik değerleri



1,2 - 1. grup hastalar  
3,4- 2. Grup hastalar  
5,6- 3. grup hastalar  
7,8- 4. grup hastalar



## 7.TARTIŞMA ve SONUÇ

OA; ağrı, tutukluk, kas güçsüzlüğü ve eklem hareket açıklığında azalma ile karakterize çok yaygın bir romatolojik hastalık olup bireyin günlük yaşantısını geniş ölçüde zorlaştırabilmekte hatta onu yürüyemez bir duruma getirebilmektedir.

Toplumun büyük bir kesimini etkilemesi ve gerek sosyal gerekse ekonomik yönden önemli kayıplara sebebiyet vermesinden dolayı hastalığın tedavisi oldukça önemlidir.

Tedavide amaç, ağrı ve tutukluğun giderilerek yaşam kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması ve geliştirilmesi, sakatlıklarını önlenmesi veya düzeltilmesi ve tedavi komplikasyonlarının engellenmesidir.(40, 63)

Viskosuplemantasyon ilk ortaya atıldığından günümüze kadar, konuyla ilgili çok sayıda hayvan deneyi ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar Viskosuplemantasyon uygulamalarının ağrıda, diz aktive skorlarında meydana getirdiği değişiklikler, etkinliğin ortaya çıkması için geçen süre, etkinliğin ortaya çıkması için gerekli enjeksiyon miktarı, viskosuplemantasyonun kondroprotektif etkisinin olup olmadığı, diz eklem biyokimyasında meydana getirdiği değişikliklerin ve yan etkilerin araştırılması şeklinde olmuştur. Etkinliğin ortaya çıkma süresi ve ağrı şikayetindeki azalmanın onaya çıktığı süre ile ilgili farklı görüşler vardır. Literatür

incelendiğinde genellikle tedavi sonrasında ajanın etkisinin 21 ile 28 gün arasında ortaya çıktığı ve 6 ay 1 yıl süresince devam ettiği saptanmaktadır. Çalışmamızda da 6 haftalık süre içinde semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu görülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Kadın hasta oranının fazla olması, primer gonartrozun kadınlarda daha sık görülmesi ile uyumlu idi (20).

Yapılan diğer çalışmalarda, intraartiküler HA tedavisi sonrası önemsiz ve geçici yan etkiler dışında önemli bir komplikasyona yol açmadığını ve HA'in iyi tolere edilen, güvenli bir tedavi şekli olduğunu desteklemiştir (15,38).

Artroskopinin, klinik muayene ile teşhis değeri daha az olan kıkırdak lezyonları, plika sendromları, sinovyal lezyonlar ve serbest eklem cisimlerinin teşhisinde ve multipl lezyonların teşhisinde daha hassas ve güvenilir bir teşhis yöntemi olduğunu söyleyebiliriz .

Yapılan çalışmalarda, hyaluronan ile yapılan viskosuplementasyon tedavisi esnasında, klinik etkinliğin 2-4 haftada başladığı ve ortalama 6 (2-12) ay civarında sürdüğü gösterilmiştir. Tek doz tedavi yerine 3-5 kez hyaluronan enjeksiyonu tedavisinin istatistiksel olarak üstün olduğu söylenmiştir(3,5,21,22,27,28,76).

Osteokondral kırık şüphesinde veya varlığında, artroskopi endikasyonu vardır. Artroskopi ile önce lezyonun boyutları ve derinliği tam olarak saptanır, sonra tedavi planı yapılır. Cerrahî amaç, defektlerin kıkırdak benzeri dokuyla iyileştirilmesidir. Fakat bugüne kadar kıkırdak dokununun

bütün özellikleriyle iyileştirildiği bir yöntem geliştirilememiştir(34).

Artroskopik lavaj ve debridman ile debriser, proteolitik enzimler ve inflamatuvar mediatörler eklemden uzaklaştırılır. Fakat bu yöntemde kıkırdak dokunun rejenerasyonu mümkün değildir(34,77).

OA'in farmakolojik tedavisinde ise basit analjezikler, NSAİ'lar, kas gevşetici ajanlar, intraartiküler kortikosteroidler gibi ilaçlar değişik sıklık ve kombinasyonlarda kullanılmaktadırlar. Bu tedavileri yaygın olarak kullanılmakla birlikte yeterli etkinlikten yoksundurlar ve özellikle orta ve ileri yaşlardaki hastalarda kullanıldıklarında geniş bir yan etki yelpazesi oluşturmaktadırlar. Ayrıca hastalığın temelindeki patogenik mekanizmalar üzerinde de önemli etkileri yoktur. GA'da intraartiküler HA'a ait ilk terapötik çalışmalar 1970'li yıllarda yapılmış ve yüksek moleküler ağırlıklı HA ile OA'in intraartiküler tedavisinde faydalı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu tarihlerden itibaren konuyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır

Yapılan invitro çalışmalar HA'ın, lökosit kemotaksisi ve migrasyonunu, fagositozu, monosit adezyonunu, lenfosit proliferasyonunu inhibe edebildiğini, bradikinin ile PGE2 sentezini azaltabildiğini, serbest oksijen radikalleri toplayıcısı olarak görev yapabildiğini, proteoglikanların reagrasyonuna neden olabildiğini ve deneysel olarak oluşturulan etki em lezyonlarında meydana gelen patolojik değişiklikleri azaltabildiğini göstermişlerdir.(15,16)

Dahlberg ve arkadaşlarının (17) yaptıkları bir çalışmada ise 52 OA'lu hastaya haftalık intervalferle 5 kez HA ve plasebo verilmiş ve bir yıllık izlem sonucunda her iki grupta da başlangıca göre düzelmeler kaydedilmekle birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte artroskopik incelemede kıkırdak dejenerasyonu olan diz ağrılı hastalarda intraartiküler HA'ın önemli etkisi olduğu, HA'ın plaseboya üstünlüğü olmadığını göstermek için bu çalışmanın yeterli olmadığı da vurgulanmıştır.

Yapılan bir çalışmada insanlarda HA verilmesinin sinovyal sıvıda PGE2 seviyelerini ve lökosit konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Yine intraartiküler HA uygulanmasının, sinovyal membranın iltihaplanmasını önlediğini ve enflamatuvar hücre infiltrasyonunu önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.(16)

Scali (76), toplam 75 hastada 6 aylık sikluslar halinde haftalık intervallerle 5 doz intraartiküler HA tedavisinin etkinlik ve tolerabilitesini araştırdığı 30 ay süreli açık bir çalışmada, her hastaya toplam 25 intraartiküler hyaluronan uygulanmıştır. HA tedavisini takiben ağrı ve eklem hareketlerinde önemli düzelmeler olduğunu ve bu faydalı etkinin tedavi siklusunun bitiminden 6 ay sonrasına kadar sürdüğünü göstermiştir. İlk tedavi kürünün 3. enjeksiyonundan sonra özellikle ağrı, sabah tutukluğu ve eklem effüzyonu değerlerinde başlangıca göre önemli düzelmeler sağlamıştır. Scali yaptığı bu çalışmanın sonucunda, ilginç olarak, tekrar edilen tedavi sikluslarının özellikle erken evre OA'i olan hastalarda eklem hasarını arttırmaksızın daha fazla semptomatik düzelme sağlandığını

bildirilmiştir.Kliniğimizde yaptığımız çalışmada HA tedavisinin tedavi sonrasında ,tedavi öncesine göre ana semptom olan ağrıyı azatlığını gözlemledik.Yaptığımız istatistiksel değerlendirmeler sonrasında her ilaç grubunun tedavi sonrasına göre ağrıyı anlamlı şekilde azalttığını saptadık.

( $P < 0.005$ )

Ayrıca artroskopi sonrası uyguladığımız ilaç tedavisinin kontrol grubuna göre ağrıyı belirgin şekilde azatlığını istatistiksel çalışmalarda saptadık .( $P < 0.005$ )

Her bir ilaç grubunu ,kendi arasında karşılaştırdığımızda ağrı üzerine olan etkilerinin birbirlerinden anlamlı şekilde farklı olmadığını belirledik.

## 8.ÖZET

Diz osteoartriti ülkemizde 40 yaşından sonra yaygın olarak gözlenen ağrılı, rahatsız edici ve hayat kalitesini düşüren bir hastalıktır. Diz osteoartritinin toplum genelindeki etkisini ve tedavide kullanılan çeşitli ajanların bu hastalık üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. SDÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne 2005 ocak ve mayıs ayları arasında diz ağrısı sebebiyle kliniğimize başvuran ACR tanı kriterlerine uyan OA'li hastalardan 4 farklı grup oluşturulmuştur.

Her bir grup 15 hasta belirlenmiştir. Her bir hasta için WOMAC indeksi kullanılmıştır. Her bir gruptaki hastaya cerrahi artroskopi uygulanmıştır ve artroskopi sonrası 3 aylık periyod içerisinde ilaç uygulaması yapılmıştır.

1. gruba; birer hafta ara ile intraartiküler 3 hafta yüksek molekül ağırlıklı H.A, 2 ml hylan G-F 20 (Synvisc®), 2. gruba tek doz 400 IU oral E vitamini (Grandpherol®) ile birlikte 3 hafta yüksek molekül ağırlıklı intraartiküler H.A 2 ml hylan G-F 20 (Synvisc®), 3. gruba birer hafta ara ile intraartiküler 3 hafta düşük molekül ağırlıklı H.A. 2 ml Na hyaluronat-hyaluronan (Hyalgan ®) , 4. grub hastalar kontrol grubu kabul edilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası WOMAC indeksi ağrı skalaları hesaplanarak student-T testine göre istatistiksel hesaplamaları yapılmıştır. İstatistiksel hesaplamalar sonucunda Tedavi öncesi ve tedavi sonrası analiz edilen veriler anlamlı bulunmuştur.

## 9.SUMMARY

Knee osteoarthritis is a disabling and painful disease which incidence increases after 40 years of age and decreases the life quality. We aimed to investigate the influence of knee osteoarthritis in general population and the effects of various agents used in treatment on this disease. For this reason, 4 study groups have been constituted from the patients with knee pain who have applied to our orthopedics department of Suleyman Demirel University School of Medicine between January and May 2005 and meet the diagnostic criteria of American College of Romatology for osteoarthritis. There were 15 patients in each group. WOMAC Pain Scale was used for each patient. Surgical arthroscopy and subsequent drug treatment for 3 months have been applied to all patients. While 2 mililiters of hylan G-F 20 (Synvisc®) with high molecular weight hyaluronic acid content was administered intraarticularly to patients in Group – I with one week of interval for 3 weeks, patients in Group – II were administered intaarticular injection of 2 mililiters of hylan G-F 20 (Synvisc®) with high molecular weight hyaluronic acid content once a week with 400 IU of oral vitamin – E (Grandpherol®) once a day for three weeks. Patients in Group – III were applied intaarticular injection of 2 ml of hyaluronan (Hyalgan ®) containing low



molecular weight sodium hyaluronate once a week for 5 weeks. Patients in Group – IV were controls. WOMAC Pain Scale values were applied to patients and Student's t-test was used in statistical analysis of the data. We have found statistically significant difference between the data picked before and after the treatment.

## 10.KAYNAKLAR

1. Moore KL.: Clinically Oriented Anatomy. 3rd. Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1992, 477-487.
2. Soames RW.: Gray's Anatomy. Thirty-Eighth Ed. Churchill-Livingstone. 1995, 484-500.
3. Turek SL.: Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları, Türkçeleştirme Editörü: Ege R Yargıçoğlu Matbaacılık, Cilt: 2. Ankara. 1980, 1190-1299.
- 4- Sisk TD: Knee Injuries In: Campbells Operative Orthopaedics. Edited by Crenshaw AH, Mosby Year Book, St.Louis, 1487-1732, 1992.
- 5-Wilson SA, Vigorita VJ, Scott WN: Anatomy In: The Knee. Edited by Scott N, Mosby Years Book, St. Louis, 15-54, 1994.
- 6-Dere F:Anatomi Ders Notları Okullar Pazarı Kitapevi.Adana.1990
- 7-Kayhan Ö,Diz Ağrısı .Yumuşak Doku Ağrıları ve Fonksiyon Kaybı,Cailliet R,Nobel Tıp Kitapevi,İstanbul,241-281,1992.
- 8-. Ernest W. A: Thung and Knee Joint. Anatomy. NMS.Wiley Medical: 369384,1984.
- 9- Ünver FN, Karamemetoğlu ŞS, Koyuncu H: Osteoartroz. Klinik Gelişim, 4:1079-1089,1991.
- 10- Maheu E: Hyaluronan In Knee Osteoarthritis: A Review of the Clinical Trials with Hyalgan. European Journal of Rheumatology and Inflammation, 15: 17-24,1995.

- 11- Aksoy C, Yücel K, Alyanak AM: Osteoartrit Cephesinde Son görüşler. Hipokrat 55 Dergisi, 55-62, 1997.
- 12-Köstekci M :Diz Osteoartritin tedavisinde Viskosuplementasyon Rolü uzmanlık tezi Ankara 2002.
- 13-Soames RW : Skeletal system. In Williams PL (ed) : Gray's Anatomy. Thirty Eight edition. Churchill Livingstone, New York:425, 1995.
- 14- Junqueira LC, Carnerio J, Kelley RO : Basic Histology. Seventh edition. Appleton & Lange, Connecticut : 158, 1992.
- 15- Buckwalter J, Mankin H : Articular cartilage. In Cannon WD (ed). Instructional course lectures , Vol 47, AAOS, Rosemont: 461,1998.
- 16- Goldberg VM, Caplan AI : Cartilage and Bone. In Zuckerman JD (ed) . Instructional course lectures , Vol 48 , AAOS, Rosemont: 623, 1999.
- 17-Ergun VK: Osteokondral Defekt Tedavisinde Hyaluronik Asitin Etkisi Uzmanlık Tezi İzmir 2002
- 18-Coşkuner İ:Diz İçi Patolojilerinde Klinik Muayene Bulgularının Artroskopi İle Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi Ankara 1998
- 19- Alparslan B. Omuz ve diz ekleminin anatomi ve biomekaniği. *İçinde* Cerrahoğlu L (yazar). Kas İskelet Sistemi Rehabilitasyonunda Yeni Görüşler. Doğu Anadolu Rehabilitasyon Sempozyumu. İstanbul: Güncel Tıp Yayınları, 1996: 147-177
- 20- Odar İV (yazar): Anatomi Ders Kitabı. Hareket, Sinir Sistemleri ve Duyu Organları,1984: 103-234
- 21- Dere F (yazar): Alt ekstremitte. *İçinde* Anatomi. Adana: Kemal

Matbaası 1988: 206-238

22- Oğuz H (yazar). Diz ağrıları içinde Romatizmal Ağrılar, Konya: Atlas Kitabevi, 1992: 275-318

23- Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage. Part 1: Tissue design and chondrocyte -matrix interactions. J Bone Joint Surg 1997; p:79A: 600-İl.

24- Sandy JD, Plaas AHK, Rosenberg L: Structure, function, and metabolism of cartilage proteoglycans. In: Koopman WJ (ed.) Arthritis and Allied Conditions. 13 ed. USA: Williams SL Wilkins, 1997; p:229.

25- Caterson B: Biochemical markers of changes in cartilage metabolism in the pathogenesis of arthritis. Rheumatology in Europe 1998; 27: 52-4.

26- Atik OS: Leukotriene B<sub>4</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub>-like activity in synovial fluid in osteoarthritis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 39(4): 253-254, 1990

27- Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M: Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 4 (2): 99-110, 1996

28- Brandt KD, Mankin HJ: Osteoarthritis and Polycondritis In: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly-Harris-Ruddy-Sledge, Fourth Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1355-1373, 1993.

29- Atay-Birol M: Osteoartrit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Editör Beyazova M. Güneş Kitabevi 2000. Ankara; 1805-1826.

30- Karaaslan Y: Osteoartrit. Klinik Romatoloji. Editör Karaaslan Y, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 198-210, 1996.

31-Altman R,Asch E, Bloch D: Developement of Criteria For the Classification and Reporting of Osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism,29(8): August,1039-1049,1986.

32- Kirazlı Y: Osteoartrit. Klinik Romatoloji. Gümüşdiş G, Do anavşargil E (Eds), Deniz Matbaası, İstanbul, 531-547, 1999.

33- Dieppe P: Osteoarthritis: Introuction and history. In; Klippel J.H.Dieppe P.A(Ed).Rheumatology. Mosby Year Book Europa Ltd. Phiadelphia, (8) 3. 1-1, 1998.

34- Dieppe P, Lim KKT: Osteoarthritis: Clinical features and djagnostic problems. In;Klippel J.H.Dieppe P.A(Ed). Rheumatology.

Mosby Year Book Europa Ltd.Philadelpma, (8) 3.1-16, 1998.

35-Çakmak M:Ortopedik Muayene. Nobel Tıp Kitapevi,198-216,1989.

36-. Mankin HJ, Brandt K.D: Biochemistry and Articular Cartilage in osteoarthritis. In; Moskowitz R. W, Howel D.S,Goldberg V.M , Mankin HJ.(Edit) osteoarthritis. W.B. Saunders Company U SA. 109- 154, 1992.

37- Mankin HJ, Brandt K. D: Osteoarthritis and Polycondritis (pathogenezis of osteoarthritis) In: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly-Harris-Ruddy-Sledge. Fourth Edition,WB Saundres Company, Philadelphia, 1469-1479,1989.

38- Mankin HJ: Clinical Features of Osteoarthritis In: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly, Herris, Rudd, Stage, 4'th Edit. WB Saunders Company, Philedelphia: 1374-1399,1993.

39- Carles J. Lozada : Management of Osteoarthritis. Ed. William J. Koopman. Arthritis and Allied Conditions.

- Textbook of Rheumatology. 14 2001, Philadelphia: 2246 -2263.
- 40-Joseph A,Buckwalter MD. James Martin: Osteoarthritis. Clinical Symposia:47(2):1995
- 41- Aydın R: Osteoartritin Etyopatogenezi. Hipokrat Lokomotor Dergisi: 1 (2): 4-11,1997
- 42- Gül A: Romatolojide Laboratuar Çalışmaları. Klinik Romatoloji .Yayın Koordinatörü.Karaaslan Y.Medikomat Basım. Ankara. 58-65,1996.
- 43- Champion G, Watt I: Osteoarthritis (Imaging and Laboratory Investigations). In; Klippel J.H. Dieppe P.A(Ed). Rheumatology. Mosby Year Book Europa Ltd.Philedelphia 7.5.1-7.5.14,1994.
- 44- Kindynis P, Haller J, Kang HS, et ai. Osteophytosis of the knee; Anatomic, Radiologic, and Pathologic investigation. Radiology 1990; 174: 841-846
- 45- Muscowitz RW. Primary osteoarthritis: Epidemiology, clinical aspect and general management. Am J Med 1987; 83(suppl 5A): 5-9
- 46-Karaaslan Y. Osteoartrit.içinde Karaaslan Y (yazar). Klinik Romatoloji. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996: 198-209
- 47- Muscowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). Arthritis and Allied Conditions, A Texbook of Rheumatology. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993: 1735-1760
- 48- Tuna, N. çevresel eklemlerin ve omurganın dejeneratif hastalıkları. içinde Tuna N (yazar). Romatizmal Hastalıklar. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık 1994: 535-579
- 49- Oğuz H (yazar). Çok bölgesel ağrı yapan bozukluklar.

- Osteoartroz. İçinde Romatizmal Ağrılar,  
Konya: Atlas Tıp Kitabevi 1992: 349-367
- 50- Önel D (yazar). Osteoartrozlar. *içinde* Romatizmal Hastalıklar. Muayene, Teşhis, Medikal ve Fizik Tedaviler, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 210-318
- 51- Felson DT, Naimark At Anderson J, Kazis Lt Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 914-918
- 52- Felson DT. Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin Am* 1990; 16: 499-512
- 53- Topaloğlu D, Kaçar Y, Küçükgül N, Günaydın R, Gürkan A, Memiş A. Primer aktif gonartrozda fizik tedavi ve nabumeton. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1995; 1 (1): 41-44
- 54- Karaarslan, Y: Osteoartrit, Klinik Romatoloji, Medikomat Basım Yay. San., Ankara, 1996.
- 55- Davis, A M., Ettinger, W. H., Neuhous, J. M., Hauck, W. W: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, *Am. J. Cpidemiol.*, 1988; Vol. 127 No: 59 10-19-1030.
- 56- Quinet, R. J: Osteoarthritis Increasing mobility and reducing disability, *Geriatrics*, 1986; Vol. 41 No: 2, 36-50
- 57- Oğuz, H.: Romatizmal Ağrılar, Atlas Tıp Kitabevi, 1992
- 58- Brandt, D. K, Mankin, H. J: Pathogenesis of osteoarthritis (Chapter 78) Osteoarthritis and polychondritis, *Textbook of Rheumatology*, Kelley, W. N., Hamis, E. D., Ruddy, S. Slecige, C. B. (eds) Vol. 2, 4th Ed., Philadelphia, W. B. Saunders Comp, 1993; p. 1385-1399.
- 59- Oğuz, H.: Romatizmal hastalıkların rehabilitasyonu, *Tıbbi Rehab. Ed: 4. Oğuz*, Nobel Tıp Kitabevleri, 1995

- 60- Small NC.: Historical Perspectives in Office. in.: Operative Arthroscopy. Raven-Press. 1994, 1-5.
- 61- McGinty J.B.: Artroskopi of the Knee. Cl. Orthop. and Related Res. 1976, 2: 173-180.
- 62-Jackson RW.: History of Artroskopi. in.: Operative Arthroscopy. 2 rd. Ed. Lippicott-Raven. 1996, 1-5.
- 63-Jackson R W.: The History of Artroskopi. Hacettepe J. Orthop. Surg. 1993, 3: 1 :11-13
- 64-Ege R: Diz Bağ Yaralanma ve Sorunları. İn.: Diz Sorunları. Ankara. 1998,597-732
- 65- Baydar ML. Artroskopi. Gür E, (ed). Ortopedi ve Travmatoloji, Baskı. Ankara: GATA Basımevi Müdürlüğü, 211-221, 2002.
- 66- Abatangelo G, Regan MO: Hyaluronan: Biological Role and Function in Articular Joints. European Journal of Rheumatology and Inflammation, Vol 15, 916, 1995.
- 67- Fite RS, Brand KD: Other approaches to therapy In: Diagnosis and Medical Surgical Management. Edited by Moskowitz RW, 2 nd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 511-526, 1992.
- 68- Goa KL, Benfield P: Hyaluronic Acid. Drugs, 47(3): 536-566, 1994.
- 69- Scott JE: Hyaluronan, Multum in Parvo. European Journal of Rheumatology and Inflammation, Vol 15, Issue I, 1995.
- 70- Ghosh P: Hyaluronan: Pharmacology Chemistry Clinical Exp. Rheumatology, Vol 12, 75-82, 1993.
- 71- Sakakibara Y, Miura T, Iwata H: Effect of High-Molecular-Weight Sodium Hyaluronate on Immobilized Rabbit Knee. Clinical Orthopaedics and Related Research, Number 299,282-



292, 1994.

72- Gotoh S, Onaya n, Abe M: Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52:817-822, 1993.

73- Larsen NE, Lombard KM, Parent EG: Effect of Hyalan on Cartilage and Chondrocyte Cultures. *Journal of Orthopaedic Research*, 10:23-32, 1992.

74- Balazs EA, Denlinger JL: Viscosupplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis. *J. Rheumatol.* (suppl39), 20:3-9, 1993.

75- Pelletier JP, Pelletier JM : The Pathophysiology of osteoarthritis and The Implication of Use of Hyaluronan and Hyalan as Therapeutic Agents In Viscosupplementation *J Rheumatol.* (suppl.39), 20:19-24, 1993.

76- Punzi L: Hyaluronan: A Biologically Interactive Molecule An official satellite meeting of the IX. Eular Symposium, Madrid 12-14, 1996.

77- Abatangelo G, Botti P, Bue MD: Intraarticular Sodium Hyaluronate injections in the Pond-Nuki Experimental Model of Osteoarthritis in Dogs. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Number 241, April, 278-285, 1989.

78- Ghosh P, Sutherland J, Bellenger C: The Influence of Weight-Bearing Exercise on Articular Cartilage of Meniscectomized Joints. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Number 252, March, 101-113, 1990.

79- Peyro JG: A new approach to the treatment of osteoarthritis: Viscosupplementation Osteoarthritis and Cartilage, 1,285-87,

1993.

80-Bertolami CN, Gay T, Clark GT: Use of Sodium Hyaluronate in Treating Temporomandibular Joint Disorders. 1. Oral Maxillofacial Surgery, 51 :232-242,1993.

81- Onge R, Weiss C, Denlinger JL: A Preliminary Assessment of Na-Hyaluronate Injection into "No Man's Land" for Primary flexor Tendon Repair. Clinical Orthopaedics and Related Research, Number 146, January-february,

82- Üzümcü A.U diz patolojilerinde klinik muayene ile artroskopik muayene bulgularının karşılaştırılması Konya uzmanlık tezi

83-Coşkuner İ. Diz içi patolojilerde klinik muayene bulgularının artroskopi ile karşılaştırılması Ankara uzmanlık tezi

84-Hatipoğlu F :Fizik tedavi uygulanan gonartrozlu hastalarda intra artiküler sodyum hyaluronanın etkileri Erzurum 1999