

T.C.  
OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANA BİLİM DALI  
Prof.Dr. Sinan Seber

115404

Gd-DTPA DİMEGLUMİNE VE IOPROMİD'İN  
KIKIRDAK VE SİNOVİYAL MEMBRAN ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

T.C. YATIRIM MENKUL DEĞERLER A.Ş.  
MİLLİ YATIRIM MENKUL DEĞERLER A.Ş.

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ulukan İNAN

ESKİŞEHİR - 2002

115404

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
BULGULAR .....	25
TARTIŞMA .....	33
SONUÇLAR .....	45
ÖZET .....	46
KAYNAKLAR .....	47

## GİRİŞ VE AMAÇ

Tıpta tanısall görüntüleme 100 yıldan biraz fazla zamandır kullanılmakta olan X-ışınları ile başlamıştır (1). Radyolojik muayeneler ortopedide fizik muayeneden sonra en çok başvurulan ve hastalığın tanısı, sağaltımının planlanması ve izlenmesi yönünden en değerli bilgiler veren yöntemlerdir. Son yıllarda geliştirilen ileri teknik ve tanı yöntemleri ile daha önceleri ortaya konamayan, vücudun ulaşılabilen anatomik bölgeleri ve yapılarını ortaya konulabilmeyle birlikte radyografi günümüzde hala en yararlı tanı yöntemi olma özelliğini korumaktadır (1,2).

Radyografi ya incelenecek bölgeden doğrudan X-ışını geçirerek (düz radyografi) ya da incelenecek bölge içine ya da çevresine kontrast bir madde verildikten sonra X-ışını geçirerek (kontrastlı radyografi) yapılabilir. Ortopedide kullanılan kontrast maddeler genellikle iyot bazlı sıvılar olup bunlar sinüs, eklem boşlukları ya da spinal teka içine enjekte edilir (1,3,4).

Artrografi özellikle oldukça yararlı bir kontrast radyografi yöntemidir. Eklem içine hava ve kontrast maddeler verilerek çekilen radyografilerdir. Normal radyografilerde görülemeyen eklem kıkırdakları, menisküsler, eklem içi oluşumlar, eklem içindeki kitleler, eklem bağları, sinoviyal membran hipertrofisi, sinoviyal plikalar, sinoviyal kistler, kıkırdak yüzeylerindeki harabiyet, çapraz bağlar artrografi ile görülebilir hale getirilir (2).

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri gibi gelişmiş tanı yöntemlerinin oldukça yaygın kullanılabilir hale gelmesi ile artrografinin tanısall değeri sanki biraz azalmış gibi düşünülse de, artrografi özellikle küçük eklemler için floroskopi, BT, MRG ve diğer digital radyografi yöntemleri ile birlikte kullanılmaya başlanması ile günümüzde yeniden oldukça popüler hale gelmiştir (1-3,5).

Röntgen tanıda kullanılan kontrast maddeler; hava, oksijen ve karbondioksit gibi gaz formundaki radyolusent kontrast maddeler ya da ağırmetal tuzları ve organik iyotlu bileşikler gibi radyopak kontrast maddelerdir. Spesifik bir kontrast ajanın seçimi artrografi endikasyonları ve artrografinin tipi ile direkt ilişkilidir. Bitkisel yağlarda eritilmiş organik iyot bileşikleri pek emilmezler ve enjeksiyon sonrası maksimum konsantrasyonu sürdürürler. Ancak karışma özellikleri olmadığı için küçük boşlukları ve kıvrımları tam dolduramazlar. Ayrıca çok önemli bir yan etkisi doku irritasyonu

yapmasıdır. Günümüzde daha sıklıkla suda eriyen organik iyot süspansiyonları kullanılmaktadır. Bunlar da kısmen de olsa doku irritasyonu yapabilmektedirler ancak daha iyi görüntü verme ve hızla emilip vücuttan atılma özelliklerine sahiptirler (1,3,5).

Araştırmacılar çalışmalarında artrografi uygulamalarında perflorakarbon bileşikli noniyonik suda eriyen kontrast ajanların görüntü kalitesinin daha iyi olduğunu ve yan etkilerinin daha az olduğunu göstermişler ve ciddi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir (5).

Radyopak kontrast maddelerin kullanılması ile vücutta ağrı, bulantı, kusma, sıcaklık hissi, terleme, eritem ve ürtiker gibi minör ya da larinks ödemi, bronkospasm, konvüsiyon ve hatta kardiovasküler kollaps gibi majör reaksiyonlar görülebildiği bilinmektedir (3,4,6,7). Bu sistemik yan etkileri yanı sıra radyopak kontrast maddelerin uygulandıkları doku üzerinde bölgesel etkileri de vardır (6,7). Literatürde artrografinin genelde güvenli bir uygulama olduğu bildirilmekte ve araştırmaların uygulanan kontrast maddelerin daha çok sistemik yan etkileri üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (8). Özellikle günümüzde daha sık kullanılan kontrast maddelerin eklem kıkırdak ve sinoviyal membranlar üzerindeki lokal etkilerini araştıran çalışmalar yeterli değildir (3,7,9).

Biz bu çalışma ile geleneksel pozitif artrografi yönteminde sıklıkla kullanılan noniyonik, suda çözünen, karboksil grubu içermeyen, yapısında hidroksil grubu taşıyan kontrastlı madde iopromid'in (Ultravist®, Schering) ve MRG artrografi yönteminde sıklıkla kullanılan kontrast madde Gd-DTPA dimeglumine (Magnevist®, Schering)'nin, eklem kıkırdağına ve sinoviyal membrana olan etkilerini araştırmak amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

Eklem fonksiyonel bir ünedir. Vücudumuzdaki bütün eklemler fonksiyon bakımından birbiriyle az ya da çok ilgilidir. Hepsi beraber bütün gövdenin normal biçim, durum ve hareketlerini sağlayan bir sistem oluştururlar. Bir eklemden gelişen bozukluk diğer eklemlerin fonksiyonlarında ve yapısında değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. Eklemler yumuşak doku komponentleri ve kemik uçlarından oluşur. Yumuşak doku komponentleri; kıkırdak, bağlar ve sinoviyumdur. Eklemlerin 3 tipi vardır (10,11).

1. Diarthrodial (sinoviyal) eklemler
2. Amphiarthrodial eklemler
3. Fibröz sinartrozis

Amphiarthrodial eklemlerin hareketi sınırlıdır. İntervertebral disk tipik bir örnektir. Synarthrosis eklemler hareketsiz eklemlerdir. Kafatası kemikleri arasındaki bağlantılar bu eklemlere örnek olarak verilebilir (10).

Gövdemizin yer değiştirme ve belirli kısımlarının hareket edebilmelerine olanak sağlayan eklemler diarthrodial (sinoviyal) adı verilen oynak eklemlerdir. Sinoviyal eklemlerde kemiklerin eklem boşluğu ile ayrılması şarttır. Komşu olan kemiklerin birbirine bakan yüzlerine eklem yüzü denir. Eklem yüzleri uzun kemiklerin uçlarında bulunurlar. Sinoviyal eklemlerde komşu kemikleri birbirine bağlayan ve bütün eklemi dıştan saran, bağ dokusundan yapılmış bir eklem kapsülü yer alır. Bu doku embriyonel hayatta kemik taslaklarını aralıksız olarak birbirine bağlayan mezenşimin en dış tabakasından oluşmuştur. Sağlam bağ dokusundan yapılmıştır. Eklem yüzleri ve eklem boşluğunu içine alır. Komşu kemiklerin eklem katılan parçalarının her tarafına yapışarak bu kemikleri birbirine bağlar. Böylece eklem boşluğu, eklem kapsülü ile her taraftan sarılmış olur. Bu durum eklem yüzleri arasındaki ilişki ve eklem mekanizması için çok önemlidir (10,12).

Eklem kapsülü, yapısı ve mekanizması bakımından birbirinden ayrılan iki tabakadan oluşmuştur. Kapsülün dışında bulunan fibröz tabaka ve iç tarafta bulunan sinoviyal tabakadır. Fibröz tabaka en dışta yer alan tabakadır. Sağlam fibröz bağ dokusundan yapılmıştır. Belli başlı görevleri komşu kemikleri birbirine bağlamak, anormal eklem hareketlerine engel olmak ve dış etkilere karşı eklemi korumaktır.

Fibröz tabakanın kalınlığı her kısımda aynı değildir. Mekanik etkilere göre fibröz tabakanın kalınlığı değişmektedir. Bazı kısımlarında eklem kapsülü kalınlaşarak lifler sıklaşır ve eklem bağları denilen fibröz bağ dokusundan gelişen sağlam yapılar oluşur. Bazı eklemlerde bu yapılar dışında, eklemi oluşturan kemikler arasında özel bağlar vardır. Eklem kapsülünün fibröz tabakası, kemiğe yapıştığı yerde kemiği örten periost dokusu ile uzanır. Kapsül dokusunda bulunan lifler periost dokusundaki liflerle devam eder. Eklem kapsülü çoğunlukla kemiğin kıkırdakla örtülü olan kısmına yakın bölgelerde yapışarak yer alır. Eklemlerin çevresine yapışan kas tendonlarının bir kısmı, eklem kapsülü üzerine dağılarak sonlanırlar. Böylece kapsülü kuvvetlendiren bağları oluştururlar (10,12).

### **Sinoviyal Membran**

Sinoviyal membran; eklem kapsülünün iç yüzünü, tendon kılıfları, bursaları tamamen örten, bağ dokusundan yapılmış, ince ve yumuşak bir zardır. Eklemi oluşturan kemiklerin, eklem yüzlerinde yer alan kıkırdak dokusunun kenarında sonlanır. Sinoviyal tabaka, subsinovium denilen fibroblast, sınıflandırılmamış mezenşimal hücreler, kollajen lif, proteoglikan yapılı ara madde ve adipoz dokudan oluşan gevşek bir bağ dokusu ile altındaki fibröz tabakaya bağlanmıştır. Sinovium tabakası subsinoviyal doku ile eklem kavitesi arasında kalan bir veya üç hücre kalınlığında bir zardır (12-16). Subsinoviyal tabakadan kolayca ayrılabilir. Subsinoviyal tabaka büyük yoğunluktaki sinir uçları, kan damarları ve lenfatiklerle penetre edilmiş durumdadır. Sinirler bu tabakada yoğun ağlar oluştururlar. Eklem dokusunun fazla duyarlı olmasının nedeni sinoviyal tabaka ve özellikle eklem boşluğuna uzanan sinoviyal uzantılarda bulunan sensitif sinir uçlarının çokluğundandır. Damarların yüksek oranda bulunması eklem sıvısının salgılanmasını sağlamaktadır. Sinoviyal tabakanın sıvıları emme yeteneği de vardır. Bu fonksiyonu travma ya da bazı hastalıklarda eklem içine biriken sıvıların emilmesinde önemli rol almaktadır (12,18).

Makroskopik muayenede sinoviyal tabakanın eklem boşluğuna bakan iç yüzü düz ve parlaktır. Işık mikroskopik muayenede sinoviyal tabakadaki mikrovillus şeklindeki ve bazı büyük katlantı şeklindeki kıvrımlar hemen dikkat çekmektedir. Bu yapılar zaman zaman eklem boşluğunun iç kısımlarına kadar derinleşir. Bu yapılar eklem hareketlerinde ve intraartiküler basınç değişimlerinde sinovial membranın genişlemesine olanak vermektedir.

Sinoviyal membranın iç yüzeyi yassı bağ dokusu hücreleri ile örtülmüştür. Mezenşimden köken alan bu hücreler bağ dokusu ara maddesi ile birbirinden ayrılır (12-15).

Barland ve arkadaşlarının yaptığı elektron mikroskopu çalışmalarında sinoviyal membranın dört tip hücreden oluştuğu gösterilmiştir(12). Bu hücrelerin bazılarının fagositik özelliği yüksek olup yapısal olarak mononükleer fagositik sistem hücrelerine benzerler ve A hücreleri olarak adlandırılırlar. Sinovial membrandaki hücrelerin %20-%30'unu oluşturmaktadır. Genişlemiş Golgi kompleksleri ve çok miktarda lizozomları vardır. Buna karşın granüllü endoplazmik retikulumları azdır. Diğer hücreleri ise fibroblastları andıran B hücreleridir. Sinovial hücrelerin %70-%80'ini oluşturan en yaygın hücre grubudur. Granüllü endoplazmik retikulumu çok sayıda izlenmektedir. Golgi sistemleri ve pinositik vesiküller gözlenir. Ribozomları rozet formasyonu oluşturmuşlardır. Üçüncü tip hücre fibrositler, ikinci en yaygın olan hücre grubudur. Sitoplazmaları incedir. Çok az sayıda rozet formasyonunda ribozom içerir. Az sayıda mitokondri vardır ve golgi apparatusu içermez. Dördüncü tip hücre ara hücreler olup C hücreleri olarak adlandırılırlar. Çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum içerirler. Golgi hücreleri ve az sayıda lizozomları vardır.

Sinoviyal membranın başlıca üç fonksiyonu vardır (12).

1- B hücreleri tarafından sinovial sıvı ve extrasellüler matriks (hyalüronatın salınımı, sinoviyal sıvıdaki musin komponenti) üretilerek eklem sıvısının kayganlık oluşturma özelliğinde olmasını sağlamak.

2- A hücreleri tarafından eklem çeşitli komponentleri tarafından kullanılmayıp atılan yapıları fagosite etmek

3- Matriksin korunmasında rol alan düzenleyici mekanizmaların gereksinim duyduğu maddelerin ve eklem kıkırdak hücrelerinin metabolik gereksinimlerinin sağlanmasında önemlidir. Bu görevde yapısındaki kapillerlerden sinovial sıvı içine protein, elektrolit ve çeşitli maddelerin geçişini düzenleyerek yapar. Yapısındaki kapillerler ve lenfatikler eklem boşluğunda sıvı drenajını sağlar.

Sinoviyal membranın doğal yapısında fiziksel, kimyasal, infeksiyon nedeni ile bozukluk oluşursa sinoviyal hücrelerde proliferasyon ve hipertrofi başlamaktadır. Bu şartlarda sinoviyal hücrelerin belirli bölümlerinde hücresel nekroz oluşmaktadır. Proliferasyon özellikle üçte iki kısmını kapsıyacak şekilde gelişir. Subsinoviyal



bölümde fibroblastlar prolifer olmaktadır. Işık mikroskopisinde bu hücrelerle komşu olan hipertrofik sinoviyal hücreleri ayırt etmek zor olmaktadır. Travma sonucunda kanamada gelişen hemosiderin pigmentleri histiyositler ve hipertrofik sinoviyal hücreler tarafından fagosite edilmektedir. Sinoviyal dev hücreler ovoid ya da yuvarlak görünümde periferde dens sitoplazması olan nukleus sayısı 2-12 arasındaki sinoviyal membranda yer alan hücrelerdir (12-16).

Sinoviyal sıvı, Rope ve arkadaşlarına göre plazmanın bir dializatı olarak tanımlanmıştır (12). Plazmaya eş değer yoğunlukta ufak molekül ve elektrolit konsantrasyonları bulunmuştur. Dializat denmesinin nedeni belirli boyuttaki moleküllerinin plazma ile eşit bulunmasına rağmen büyük moleküllu proteinlerin göreceli olarak sinoviyal sıvıda az olmasına bağlanmıştır. Sinoviyal sıvıdaki önemli hiyalüronat sinoviyal hücreler tarafından eklem sıvısına sentezlenmektedir. Brauer ve arkadaşlarının çalışmasına göre sinoviyum içine moleküler geçiş interstisial boşluklar boyunca diffüzyon kadar endotelial hücrelerden geçişi de gerekmektedir (12). Yani sinoviyal geçirgenlikte endotelial ve interstisyum olmak üzere iki engel bulunmaktadır. Bu bariyer, özellikle inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, artmış vasküler permeabiliteden sorumlu olmaktadır. Endotel hasarı interstisyuma protein geçişine yol açmaktadır. Onkotik basıncın artışı lenfatik akımla yok edilemediğinden iki boşluk arasındaki kolloid basınç farkı giderek artmaktadır. Bu da interstisyum içerisine vasküler sıvının rezorbsiyonuna yol açarak eklemde ödem ve effüzyona neden olmaktadır. Eklem sıvısı içerisine büyük moleküllu maddelerin geçişi sinoviyadaki büyüklük seçici pasif diffüzyona bağlanmaktadır.

Eklem sıvısı sinoviyal hücreler tarafından salgılanan müsin ve buna ek olarak kan plazmasından süzölen sıvıların birleşimidir. İçinde küçük sayılarda monosit, lökosit, makrofaj, serbest sinoviyal hücreler içerir. Eritrosit ender görülür. Genellikle eklem aspirasyonu sonucunda travma sonucu bulaşmayla izlenir. Eklem yüzünde yıpranma ve travma sonucunda sinoviyal sıvı içinde partiküller, hücre parçaları ve fibröz dokular yer alabilir. Alkalen fosfataz gibi çeşitli enzimler sinoviyal sıvı içinde bulunur. İçinde müsin bulunduran oldukça koyu kıvamlı yapışkan bir sıvıdır. Eklem sıvısı eklem hareketlerini kolaylaştırıcı rol oynar. Eklem yüzleri arasında sürtünmeyi azaltır. Sinoviyal sıvı, alkali pH'da yoğunluğu yüksek, renksiz yapıdadır. Sinoviyal sıvının fonksiyonları, komşu kıkırdak yüzeyin beslenmesini sağlamak, eklem



yüzeyinde sürtünmeyi azaltarak kaygınlıdır. Sinoviyal sıvı içerisindeki hücreler mikroorganizmaların ve eklem debrislerinin fagositozunda önemlidir (12,17,18).

### **Eklem Kıkırdağı**

Eklemlerde hareketin eksenini, yönü ve genişliği bakımından en önemli rol oynayan yapılar eklem yüzleridir. Hareketlerin amaca uygun olmasını sağlar. Geniş hareket kabiliyetine olanak veren sinoviyal eklemlerde, eklem yüzlerinin bir tanesi dış bükey diğeri iç bükey olur. Hareketlerin düzenli ve amaca uygun bir biçimde olabilmesi için eklem yüzlerinin birbirine uygun ve her zaman temas halinde olmaları gereklidir. Temas yüzünün genişliği, basınç altında kalan bazı eklemlerde ağırlığın daha geniş bir yüzey üzerinde dağılması bakımından önemlidir. (10,12,18).

Kıkırdak dokusu özel bir bağ dokusudur. Bütün eklemlerde birbiri ile temas eden eklem yüzleri 2 ile 5 mm kalınlıkta bir kıkırdak tabakası ile örtülüdür. Bu tabaka genellikle hiyalin kıkırdaktan yapılmıştır (10,13,19).

Kıkırdak dokusu su, glikozaminoglikan ve proteoglikanlarla zenginleştirilmiş hücre dışı matriksi içerir. Normal kıkırdak matriksinin su içeriği %65-80 arasında değişmektedir. Bu suyun küçük bir bölümü matriks bileşenlerine sıkıca bağlıdır, diğer kısmı ise sinoviyal sıvı ile serbestçe değişebilir. Bu makromoleküller ile kollojen ve elastik lifler arasında iletişim vardır. Üç ayrı tip kıkırdak oluşmasına matriks bileşenlerinin bileşiminde farklılıklara neden olur (10,17). Kıkırdak, bağ dokusunun özelleşmiş bir şeklidir. Hücre dışı matriks oldukça sert kıvamdadır. Bu matriks, kıkırdak dokusunun mekanik zorlamalara karşı koymasına olanak sağlar. Bu dokunun bir başka görevi yumuşak dokuyu desteklemektir. Kıkırdağın düzgün yüzeyli ve esnek olması, eklem yüzlerinin hareketini kolaylaştırır. Ayrıca eklem yüzüne gelen kuvvetleri karşılayarak destek görevi görür (17,18,20).

Kıkırdak, kondrosit adı verilen hücrelerden ve çok miktarda lif ve temel madde içeren ekstrasellüler matriksten oluşur. Toplam kıkırdak hacminin %1-10' unu oluşturur. Kondrositler matriksin sentezini yapar ve salgılar. Matriks içinde laküna adı verilen boşluklara yerleşirler. Kollojen, hyalüronik asit, proteoglikanlar ve az miktarda değişik glikoproteinler kıkırdak matriksinin bütün tiplerinde bulunan esas makroproteinlerdir. Kollajen, matriksin destek dokusunu oluşturan fibröz bir proteindir. Kıkırdaktaki kollajenin %90' unu tip 2 kollajen oluşturur. Diğer %10' unda tip 6,9,10,11 kollajenleri oluşturur (10,13,17,18,20).

Proteoglikanlar, polisakkarid yapısındaki glikozaminoglikanların bir çekirdek proteine yapışması ile oluşan, kıkırdağın sertliğini ve elastikiyetini sağlayan, kollajen lifler arasında yer alan glikoproteinlerdir (13,19,20). Fibriler ağ yapısına sıkıca bağlıdırlar. Glikozaminoglikanlar polianyonik oldukları için yüksek negatif yüklü bir ortam oluşturup kuvvetli su bağlama özelliği gösterirler. Kıkırdağın esnekliğini sağlayan bu etkendir (10,13). Proteoglikan molekülü bağlayıcı bir protein ile hyalüronik aside bağlanarak proteoglikan agregatını oluşturur. Matriks proteoglikanların önemi yapılan hayvan deneylerinde, proteaz enjeksiyonundan sonra kıkırdak dokusu sertliğini kaybetmesi ile gösterilmiştir. Bunun nedeni de proteoglikan çekirdek proteinlerinin sindirilmesini takiben, glikoaminoglikan yan zincirlerinin erimesidir.

Kıkırdak damarsız bir dokudur. Kıkırdağın beslenmesi komşu bağ dokusundaki (perikondrium) kapillerlerden ve eklem boşluklarındaki sinoviyal sıvıdan diffüzyonla ya da aktif transport ile olur (10,17,18,20). Bazı durumlarda kan damarları başka bir dokuyu beslemek için kıkırdağı delerek geçer, ancak besin maddelerini kıkırdağa veremezler. Bütün avasküler dokuların hücreleri gibi kondrositlerde düşük metabolik aktivite gösterirler. Kıkırdağın lenfatik damarları ve sinirleri yoktur. Yoğun bir bağ dokusundan yapılmış perikondrium kapsüle benzer bir kılıf gibi kıkırdağı sararak, kıkırdak ile kıkırdağın destek verdiği dokular arasındaki ara yüzeyi oluşturur. Perikondrium avasküler kıkırdağa vasküler destek sağlar (17,20). Eklem kıkırdakları dışında bütün hiyalin kıkırdaklar perikondrium adı verilen, kıkırdak büyümesi ve devamlılığı için gerekli olan, yoğun bağ dokusundan oluşan bir tabaka ile örtülüdür. Perikondrium kollajen liflerinden zengin ve çok sayıda fibroblast içerir. Perikondriumun iç tabakasındaki hücreler fibroblasta benzemelerine karşın bunlar kondroblasttır. Kolaylıkla farklılaşarak kondrositleri oluşturabilirler. Hareketli eklemlerde yüzeylerini örten eklem kıkırdağında, perikondrium olmadığı için oksijen ve besin maddelerini diffüzyonla sinovial sıvıdan alarak canlılığını devam ettirir (10,13,14,17).

Kıkırdak dokusunun gelişimi; perikondriumda bulunan mezenşim kaynaklı hücrelerin bölünerek kıkırdak hücrelerini ve salgılarıyla hiyalin matriksi oluşturmasıyla tamamlanır (10,19).

Kıkırdak dokusu histolojik olarak dört bölge içerir.

1. Yüzeyel, tanjansiyel tabaka:

Bu bölgenin hücreleri yüzeyel kısma paralel olarak dizilim gösterirler. Hücreler uzamış olarak gözlenir. Tanjansiyel kesitlerde, hücre şekillerinin diskoid olduğu izlenir. Kollajen liflerin çapının küçük ve aralarında çok az boşluk bıraktıkları gözlenir.

#### 2. Geçici, ara tabaka:

Kollajen liflerin çapı artma eğilimi gösterir. Hücreler ise dağınık olarak dizilmiştir. Hücreler arası uzaklık eşit olarak gözlenir.

#### 3. İşinsal, derin tabaka:

Hücreler büyük olup, ikili ve sekizli gruplar oluştururlar. Bu hücrelerin metabolik etkileri ileri derece artmıştır. Kollajen liflerin çapı daha da genişlemiştir.

#### 4. Kalsifiye tabaka:

Hücre sayısı azalmıştır ve boyutu küçülmüştür. Ara madde kalsiyum ile depolanmıştır.

Üçüncü ve dördüncü bölge arasında tidemark denilen hematoksilen-eozin boyanmasında mavi renkli hat olarak görülen bazofilik bir çizgi bulunur.

#### **Kondrositler**

Kıkırdak dokusunun metabolik üniteleri olup, ara maddenin fizyolojik yapım ve yıkım olaylarını düzenlerler. Kondrositler birbirinden ayrı bir kaç hücrelik gruplar halinde bulunurlar. Hiyalin kıkırdağın çevresindeki genç kondrositler elips şeklindedir ve uzun eksenleri kıkırdak yüzeyine paraleldir. Kıkırdağın iç kısmına doğru bu hücreler giderek yuvarlaklaşır. Tek bir kondrositin mitozla bölünmesi ile sekiz hücreye kadar varabilen grupları oluşturabilirler(13,14,17).

Yuvarlak ya da oval çekirdekleri ve çekirdeğe yakın hücre merkezinde bir çift sentriol ve iyi gelişmiş golgi cihazı ve endoplazmik retinakulumu bulunur. Sitoplazma ise hücreden hücreye değişen sayıda mitokondrium, lipid ve glikojen inklüzyonları kapsar. Matriksin yapımı esnasında kıkırdak hücrenin bazofilik niteliği artar. Bu durum hiyalin matriksin hücredeki yapımına bağlıdır. Kondrositler hem aerobik hem de anaerobik yolları kullanarak metabolik etkinliklerini gösterirler (14,17). İkinci ve üçüncü bölgelerde yer alan kondrositler, etkin olarak proteoglikan, kollajen ve ara maddenin diğer bileşenlerinin yapım ve yıkımını sürdürürler. Proteoglikan ve kollajen

lifleri, hücre içinde sentez edilip, ara madde içine verilirler. Enzim üretimleriyle yaşam boyunca bu dokunun büyümesini ve yeniden oluşmasını kontrol eder.

Erişkin eklem kıkırdağında kan akımı ve lenfatik sistem olmadığı için kondrositler sinovyal sıvı ile beslenirler. Besin maddelerinin kondrosit hücrelerine geçişi pasif diffüzyon ve aktif transportla olmaktadır. Kıkırdakta kan kapilleri olmadığı için kondrositler düşük oksijen basıncında solunum yaparlar. Hiyalin kıkırdak hücreleri glukozu genellikle anaerobik glikoz yolu ile metabolize ederler. Son ürün olarak laktik asit meydana getirirler. Kandaki besin maddeleri, perikondriumdan daha derinlerde yer alan kondrositlere diffüzyonla sızar.

Kıkırdak büyümesi interstisyel ve apozisyonel olarak iki yolla olur (17). Interstisyel büyüme var olan kondrositlerin mitotik bölünmesi sonucunda oluşur. Apozisyonel büyüme ise perikondriumdaki hücrelerin farklılaşması ile oluşur. Her iki yolla oluşan kondrositler kollajen lifleri ve temel maddeyi sentezlerler. Perikondriumun kondroblastları proliferasyon olarak, etraflarını kıkırdak matrisi ile sardıktan sonra, kondrosit haline dönüşürler ve kıkırdak yapısına katılırlar.

Eklem kıkırdağında hücre dönüşümü çok yavaştır. Erişkin insanlarda kondrositlerin yarı ömrü yaklaşık 2 yıldır. Normal eklem kıkırdağında kondrosit ölümü ile oluşan olaya in situ nekroz denir. Eklem kıkırdağında hücre lizisi de görülür ve lipidik artıklar matrisde kalır. Mononükleer fagositler sisteminin bu dokuda bulunmaması nedeniyle, yaşlı hücrelerin ölümünden sonra sellüler artıklar etkin olarak temizlenemez. Hasarlanma durumunda artiküller kıkırdak yapısını onarımı gerçekleştirebilir. Hücre yenilenmesi hasar yerine komşu alanlarda hücre proliferasyonu şeklinde görülür. Bu onarım işlemi diğer dokuların onarımı ile karşılaştırıldığında, oldukça yetersiz bir sistemdir. Matür ve yaşlı kıkırdakta etkinliği daha azdır (20).

Hiyalin kıkırdak diğer kıkırdak dokularının aksine yaş ilerledikçe giderek artan dejeneratif olaylara uğrar. Bu olaylar arasında en sık görüleni kıkırdak matrisi kalsifikasyonudur. İlk önce kıkırdak hücrelerinin boy ve hacimlerinde artış görülür. Daha sonra kıkırdak hücreleri ölür. Kalsifikasyon gerileme yönünde bir değişiklik olmasına rağmen normal olarak bazı kıkırdak dokularında kemiğin gelişebilmesi için gerekli olan bir modelin oluşmasından sonra gerçekleşir. Yaşlanmış kıkırdak dokularında sık görülen asbestiform dejenerasyonda, kıkırdak dokusu içinde yer yer kalın anormal kollajen lif kümeleri oluşur (17,20).

Eklem kıkırdağının iki ana görevi vardır. Bunlar ağırlık taşıma ve kemiklerin birbirine karşı olan hareketlerinin düzenli olmasını sağlamaktır. Eklem kıkırdağına yük uygulanınca ani deformasyon gelişir ve bunu zamana bağlı bir yavaş ezilme fazı izler. Yük kaldırılınca ani ve tam olmayan eski biçimini kazanma görülür. Bunu zamana bağlı düzelme fazı izler. Kıkırdağın yük uygulandıktan sonra kısa bir sürede elastik deformasyon gösterdiği var sayılır. Ortalama olarak bu ani deformasyonun % 90'nı yük kaldırılınca ani olarak düzelir. Ani deformasyonun ilk dönemlerinde sınırlarda bir değişiklik olduğu halde hacimde bir değişiklik olmaz. Bunun nedeni matriks içinde yer alan suyun akması yerine matriks ve kollajen liflerin beraberce kitle olarak hareket etmesidir. İkinci dönem süresince uygulanan kuvvet sabit tutulursa da zaman geçtikçe kıkırdaktaki deformasyon devam eder. Buna yavaş ezilme denir ve matriksten suyun akımına bağlıdır. Belli bir zaman süresinde, kıkırdağa uygulanan kuvvet sonucu, kıkırdak üzerinde oluşan deformasyonun derecesi, uygulanan kuvvetin şiddetine, kollajen liflerin elastik stresine, matriksin geçirgenliğine ve matriks içinde yer alan proteoglikan jelin osmotik basıncına bağlıdır. Kıkırdak dokusunun üzerindeki kuvvetin kalkması ile kıkırdak dokusunun düzelmesi matrikste yer alan kolloid jelin içindeki suyun yer değiştirmesi ile ilişkilidir. Uygulanan yükün şiddeti kolloid matriksin osmotik basıncını geçerse su matriksten dışarı süzülür. Uygulanan kuvvet kaldırılınca suyun yeniden emilimi oluşur ve bu işlem Donnan osmotik basıncı ile yönetilir (17,18).

Yük taşıma, kıkırdağın mekanik olarak bozulmadan ve kırılmadan etkisi altında olduğu yükleri taşıma yeteneğidir. Subkondral kemiğe daha az yük binmesine neden olur. Kemik yüzeyleri arasında belirli bir uyum oluşturur. Komşu eklem yüzleri arasında büyüklük ve biçim farklılıkları fazla ise, eklem yüzlerinin birbirine daha fazla uymasını sağlayan ve iki eklem yüzünün arasına sokulmuş meniskus ya da diskus denilen oluşumlar bulunurlar. Bu oluşumlar kemik taslaklarını birbirine bağlayan mezenşim dokusundan oluşurlar.

Eklem içi patolojilerinin belirlenmesinde direkt radyolojik grafiler, artrografi, tomografi, manyetik rezonans yöntemi geçerli olarak kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır (1-4).

## **Artrografi**

Artrografi eklem içine pozitif ve negatif kontrast madde verilerek, intraartiküler oluşumların değerlendirilmesini sağlayan bir radyolojik inceleme yöntemidir (1,3,4). İlk olarak X ışınlarının bulunmasından 10 yıl sonra 1905 yılında Werndroff ve Robinson kontrast madde olarak oda havası ya da oksijen kullanarak yapılmış diz artrografi çalışmaları yayınlanmışlardır.(3) Cravener, Quintance, Kuhn ve Hemphill havayı kontrast madde olarak kullanmışlardır(3) Nontoksik pozitif kontrastlı maddelerin bulunmasından sonra 1948 yılında Lindblom yüksek doğruluk oranlarına sahip, pozitif kontrastlı diz artrografi çalışmalarını yayınlamıştır. Böylece diz ekleminde çift kontrastlı olarak uygulanmakta olan bu yöntemle menisküsler, eklem kıkırdağı, çapraz bağlar ve eklem boşluğu değerlendirilmektedir. Doppman Fishedick ve Reinhardt gibi yazarlarda pozitif kontrast madde ile yapılan artrografilerin eklem patolojilerini göstermedeki değerini kanıtlamışlardır.(3,4) Son yıllarda artrografi yöntemi popülaritesini kaybetmiştir. Daha sonra CT artrografi ve MRG artrografi yöntemlerinin gelişmesi ile yeniden gündeme gelmiştir. Böylece eklem yapısını oluşturan eklem kapsülünün, eklem içi yumuşak dokuların, kıkırdağının ve subkondral kemiğin, daha iyi görüntülenmesi sağlanmıştır (1,4).

Magnetik rezonans artrografi yönteminde verilen paramanyetik kontrast madde yardımıyla bağlar ile çevre doku arasında kontrast yaratılmaktadır. Kapsül gerginleştirilerek bağların değerlendirilmesi daha kolay olmaktadır. MRG tekniği, belirli oranda dilüe edilmiş olan Gadolinium-dietilentriamin penta asetik asit (Gd-DTPA)'in eklem içine enjekte edilmesi sonrasında yapılan bir işlemdir (4,5). Son yıllarda özellikle omuz ekleminin labrum ve glenohumeral ligamanlarına yönelik patolojilerin tanınmasında en sensitif tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir (1,21).

### **Artrografi Endikasyonları (1-4);**

1-Cerrahi öncesinde eklem içi patolojilerin değerlendirilmesi aşamasında yardımcı olmaktadır. Örneğin gelişimsel kalça displazisinde eklem içi yapılar artrografik olarak ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında değerlendirilir.

2-Akut bağ yırtılmaları, diz kilitlenmeleri, dejeneratif artrit, eklem içi serbest cisim ve popliteal kist şüphesi, patella dislokasyonları ve subluksasyonu, osteokondritis dissekans, septik artrit, sinoviyal hastalıklar,

3-Osteonekroz, epifiziyal displaziler, yumuşak doku kitlelerinde,



4-Omuz eklemini rotator cuff lezyonlarında, adhezif kapsülit, biceps tendon anormalliklerinde ve tekrarlayan çıkıklarda,

5-El bilek ekleminde, eklem kapsülü, interosseöz bağ ve trianguler fibrokartilaj yaralanmalarında

6-Ayak bileği ekleminde, bağ yırtıklarında, transkondral kırıklarda, adhezif kapsülitte

7-Temporamandibular eklem patolojilerinin saptanmasıdır.

### **Kontrast Maddeler**

Bir organın ya da bir eklem artrografik olarak görülebilmesi için farklı yoğunlukta bir madde ile çevrelenmiş olması gerekir. Bu amaçla kontrastlı ajanlar kullanılmaktadır (2,3,5).

Kontrast maddeler yoğunluklarına göre radyolüsent ve radyopak olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Radyolüsent kontrast maddeler; hava, oksijen karbondioksit gibi gazlardır. Röntgenogramlar üzerinde siyah renkli görüntü verirler. Bugün kullanım alanları çok daralmıştır. Genellikle artrografilerde ve sindirim yolu incelemelerinde çift kontrast tetkik için kullanılmaktadırlar. Radyopak kontrast maddeler, ağır metal tuzları ve organik iyot bileşikleridir olmak üzere ikiye ayrılır. (3-5). (Tablo 1.)

#### **Ağır Metal Tuzları**

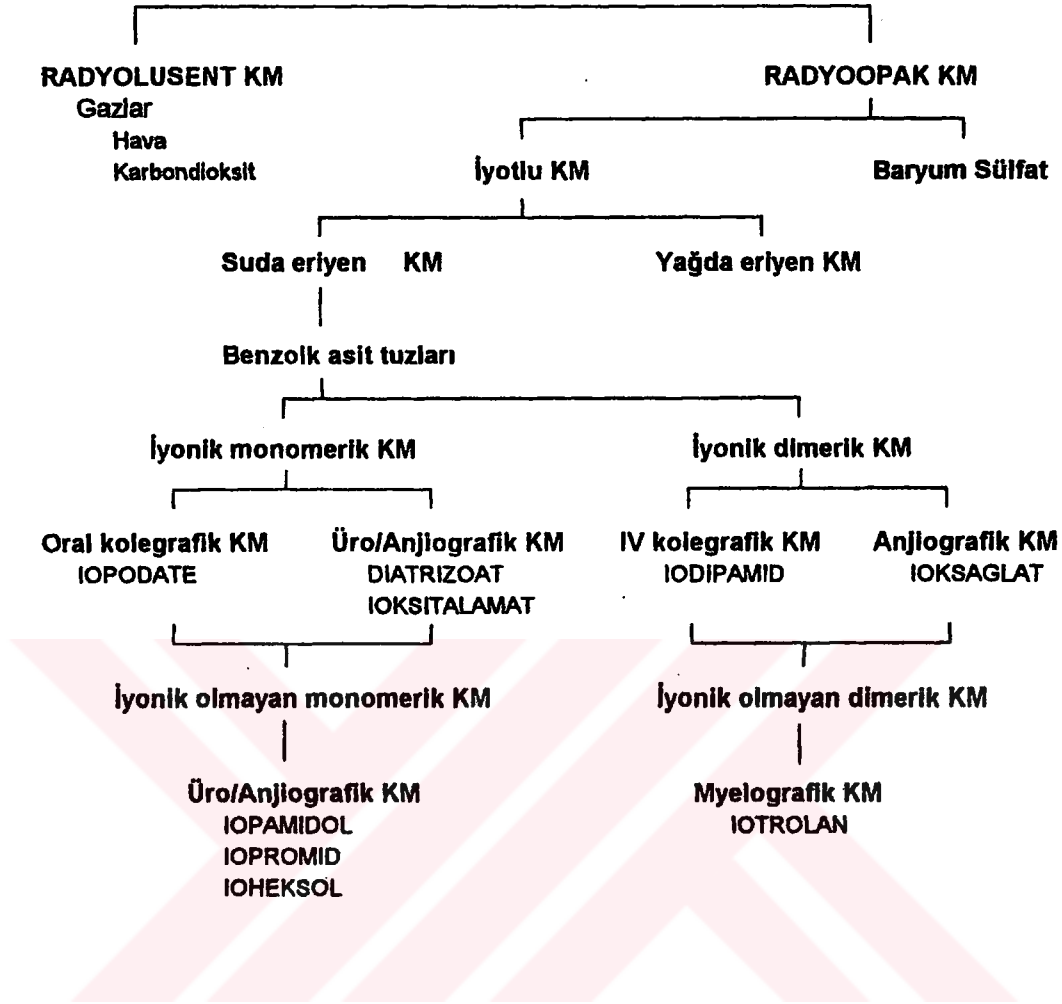
Ağır metal tuzlarından en iyi bilineni gastrointestinal kanalın görüntülenmesinde kullanılan baryum sülfattır. Baryum sülfat, mediastinum ve periton gibi vücudun seröz boşluklarına geçerse inflamasyon ve fibrozise neden olur.

#### **Organik İyot Bileşikler**

İyodlu bileşikler günlük radyoloji rutininde kullanılan tüm kontrast ilaçların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır. Organik iyot bileşiklerinin vizkozitesi ısı ile yakından ilişkilidir. Kontrast maddenin ısı vücut sıcaklığına yükseltilecek şekilde kullanılmalıdır. Normal bir kişide intravenöz kullanılan iyotlu kontrast maddelerin % 98'i böbrekler, % 1-2 'si gastrointestinal sistem mukozası ve safra ile atılır.



Tablo 1. Kontrast Maddeler (KM)



İyotlu ilaçların ilk etkisi sodyum iyodür bileşiği ile 1923 yılında bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda, kontrast madde olarak her molekülünde tek iyod atomu içeren organik piridin molekülü denenmiştir. Sonra geliştirilen ve intravenöz yolla daha güvenli olan Uroselektan adlı bileşik, yeterli üriner sistem opasifikasyonu sağlayan bu alandaki ilk preparat olmuştur. Neoiopax ve diodrast adlı preparatlar sonraki yıllarda geliştirilen, bünyelerinde iki iyod atomu bulunduran bileşiklerdir. Bunu izleyen yıllarda, piridin halkasının yerini 6 karbonlu benzen halkasının almasıyla moleküldeki iyod atomu sayısı 3'e çıkarılmıştır. 1955 yılında, 3 iyod atomlu bileşiğin 5. karbon atomuna yan zincirler eklenmiş, 1968 yılında ise kontrast maddelerdeki karboksil grubu yerine amid yan zinciri bağlanarak noniyonik kontrast maddeler üretilmeye başlanmıştır (3,4,22,23).

Günümüzde anjiyografi, tomografi gibi rutin incelemelerde intravenöz yolla kullanılan iyodlu kontrast maddeler iyonik ve non-iyonik ya da yüksek osmolaliteli ve düşük osmolaliteli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İyonik preparatlar katyon olarak

sodyum ya da meglumin, anyon olarakta 3 iyod atomu içeren benzoat halkasından oluşmuştur. Benzoat halkasının bir nolu köşesinde karboksil halkası bulunur. 2, 4 ve 6 nolu köşelerde iyod, 3 ve 5 nolu köşelerde katyonların tutunduğu yan zincirler vardır. Sodyum megluminden daha toksik ancak daha yüksek kontrast oluşturan bir köktür. Meglumin yüksek vizkozitesi nedeni ile kullanılmadan önce vücut ısısı seviyesinde ısıtılmalıdır. Yüksek osmolaliteli kontrast maddelerde iyod / partikül oranı 3/2 'dir. Düşük osmolaliteli kontrast ilaçlarda, yüksek osmolalitelilerde bulunan karboksil halkası yerine non-iyonik kök bulunur. İyod/partikül oranı iyod lehine arttırılmıştır (3,4,8,22,23).

İyodlu kontrast maddeler, moleküler düzeydeki benzoat halkasının tek yada ikili olmasına göre de monomerik ve dimerik olarak formüle edilmektedir. Monomerik kontrast maddeler molekül yapısında tek bir benzoat halkasına dizilmiş iyod ve köklerden oluşurken, dimerik kontrast maddeler kök grupları ile birbirinin simetriği bir bağlantı içindeki iki benzoat halkasına sahiptirler(3,4,22).

### **İyonik Monomerik Kontrast Maddeler**

Benzoik asit türevlerinin monoasidik tuzlarıdır. Bunlara daha sonra geliştirilen düşük osmolariteli kontrast maddeler nedeni ile geleneksel kontrast maddeler adı da verilir. Ülkemizde diatrizate (Urografin®) ve ioksitalamat (Telebrix®) olarak iki ayrı kontrast madde piyasada bulunmaktadır. Molekülleri pozitif yüklü katyon ile negatif yüklü anyondan oluşur. Güçlü asidik özelliğe sahip bu tuzlar, iyonize olarak solüsyon içinde tamamen çözünür hale gelir. Solüsyondaki her üç iyod atomu için bir anyon ve birde katyon olmak üzere iki partikül bulunur. Katyon olarak sodyum ve meglumin tuzları kombinasyonları kullanılır. Sodyum tuzları vasküler endotele, kan beyin bariyerine ve nöral dokulara daha fazla toksiktir. Bu nedenle venografi ve serebral anjiyografide kullanılmaktan kaçınmak gerekir (3,4,23).

Geleneksel kontrast maddeler genellikle 300-400 mg/ml iyot konsantrasyonundadır. Bu nedenle seruma göre yüksek osmolariteye sahiptir. Yüksek osmolariteli kontrast maddelerin düz kaslardaki etkileri nedeniyle periferik vazodilatasyon oluşur, kan basıncı düşer, refleks taşikardi ortaya çıkar. Vazodilatasyona bağlı olarak arteriyografi sırasında belirgin ağrı oluşur. Mikroskobik düzeyde endotelial hücrelerde hasar oluştururlar. Damar endoteli pıhtılaşmayı engelleyen düz bir yapıya sahiptir. Hasarlı bir damar yüzeyi trombositlerin

agregasyonunu arttırır. Venöz enjeksiyonda tromboflebite ya da venöz tromboza neden ola

bilir. Kontrast maddenin, kan beyin bariyerine etkileyerek beyin parankimine geçtiği ve nöronal irritasyon sonucunda idiyosenkratik anaflaktoid yan etkilerin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (6-8,24).

Endotelial hücreler dışında, eritrositler, bazofiller ve mast hücreleri de etkilenir. Eritrosit morfolojisindeki değişiklikler, pulmoner anjiyografi yapılan olgularda genellikle geçici pulmoner hipertansiyona, selektif renal anjiyografide nefrotoksisiteye neden olurlar. Bazofil ve mast hücrelerinin uyarısı ile damar endotelinden salgılanan histamin gibi vazoaaktif maddelerin, yan etkilerin bir kısmından sorumlu olduğu belirtilmektedir (8).

Yüksek osmolariteli kontrast maddelerin zayıf yapıda kalsiyum bağılıyıcısı oldukları bilinmektedir. Bu etkiden solüsyonun stabilizasyonu amacıyla kontrast madde ile karıştırılan sodyum sitrat gibi kalsiyum ile şelasyon yapıcı ajanlar sorumludur.. İyonik olmayan monomerler ve iyonik dimerler şelasyon yapıcı madde içermedikleri için kardiovasküler sistem hastalığı olanlarda kullanılmalıdır.

### **İyonik Dimerik Kontrast Maddeler**

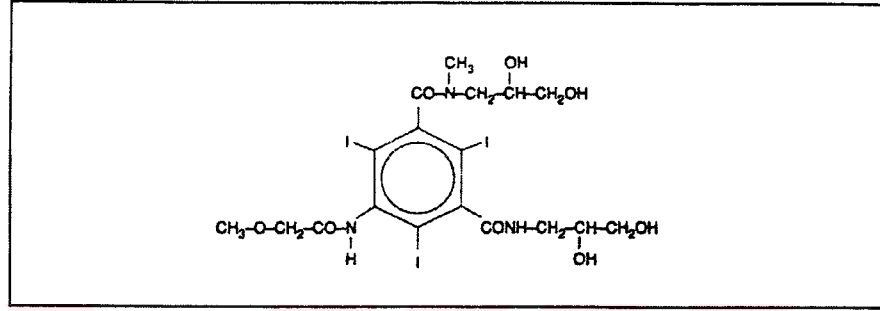
Yapılarında iki benzen halkası ve iyonize olan bir karboksil grubu içeren kontrast maddelerdir. İki adet benzen halkası ortak amid yan zincirleri ile birbirlerine bağlanmıştır. İyonik dimerlerinde sodyum ve meglumin tuzları birlikte bulunur. İntravenöz kullanımı vizkozitesi yüksek olduğu için zordur. Örnek olarak ioxaglate verilebilir.

### **Non-İyonik Monomerik Kontrast Maddeler**

Kontrastlı maddelerde görülen sistemik ve bölgesel yan etkilerin bir kısmından osmolalitenin sorumlu olduğu anlaşıldıktan sonra bunun azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (3-5). Osmolalitenin yarısından sorumlu olmasına karşın, iyod içermemesi nedeni ile tanıya hiç bir katkısı bulunmayan pozitif yüklü katyonlar (karboksil grubu) molekül yapısından uzaklaştırılmıştır. Uzaklaştırılan karboksil grubu yerine solüsyonda dissosiyeye olmayan amid grubu getirilmiştir. Moleküllerin eriyebilirliği ise geleneksel tuzlardaki gibi ayrışma ile olmaz. Yan zincirlere bağlanan çok sayıda hidroksil grupları ile olur. Bu tür moleküller partiküllere çözüldüklerinde, her partikül üç iyod atomu içermektedir. Kullanılan iyod atomu ile

partikül sayısı arasındaki oran, iyonik monomerlerde 3/2 iken bu tür kontrast maddelerde 3/1 'e çıkarılmıştır. Bunun sonucu olarak renal tubuluslarda suyun geri emilimi artmaktadır (43-45). Ülkemizde iopamidol (Iopamiro®), iopromid (Ultravist®), ioheksol (Omnipaque®) adları altında satılmaktadır (25-30).

### Iopromid



Iyonik kontrast ilaçlara oranla daha iyi tahammül edilmektedir. Kalp ve dolaşım sistemine, pıhtılaşma, fibrinoliz ve kompleman aktivasyonuna düşük etki gösterir. Uygulamada ağrı az görülür. Damarlarda endotel ve intima toleransı yüksektir. Artrografi yöntemlerinde eklem içi etkileri minimaldir. Nöral toleransı yüksektir (8,27-29).

Endikasyonları; Bilgisayarlı tomografide kontrastı arttırmak amacı ile digital subtraksiyon anjiografisinde, intravenöz urografi, ekstremitte flebografisi, myelografi, ventrikülografi, sisternografi ve vücut boşluklarının (örneğin artrografi, fistulografi, histerosalpingografi) radyolojik değerlendirilmesinde kullanılır(29).

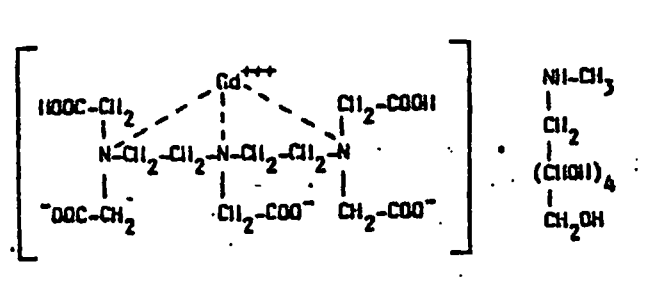
### Non-iyonik Dimerik Kontrast Maddeler

1978 yılında Pfeiffer ve Speck adlı araştırmacılar tarafından geliştirilen non-iyonik dimer formundaki kontrast maddeler, 12 karboksil grubu içerirler (3,23). Solüsyonda çözünmezler. Gerçekte osmolaliteleri serumdan daha düşük olmakla beraber fizyolojik şartlara uymaları yönünden serum fizyolojik eklenerek izoosmolar düzeye getirilmişlerdir. İyod / partikül oranı 6 / 1 olup iyi tolere edilirler. Özellikle myelografide kullanılırlar. Örnek olarak iotrolan (isovist®) ve iofratol verilebilir(3,23,31).

## Magnetik Rezonansta Kullanılan Kontrast Maddeler

MRG'de kontrast madde kullanılmasına yönelik faaliyetler, MRG uygulamaların hemen sonrasına rastlayan, 1981 yılında in vivo ve in vitro deneylerle başlamıştır (1,3,5). Gd-DTPA ile ilgili çalışmalar ise 1982 yılının başlarında deneme programına alınmış ve 1983 yılının Mart ayında Cleveland'daki Case Western Üniversitesi Radyoloji bölümünde faredeki beyin tümörü Gd-DTPA kullanılarak görüntülenmiştir( 4 ). Yine 1983 yılında Berlin Üniversitesinde MR cihazı ile birlikte Gd-DTPA küçük dozlarda insan üzerinde denenmiş ve mesane içeriğinin koyu sinyal özelliğinin beyaza dönüştüğü görülmüştür( 4 ). Başta beyin olmak üzere meme ve kemikte ,tümörlerin ve inflamasyonların tutulumları yüksek oranda saptanırken, Gd-DTPA dimeglumin preperasyonunun, geleneksel radyoloji ve tomografide kullanılan non-iyonik kontrast maddelerden daha iyi tolere edildiği de ortaya konulmuştur (32). Zamanla intravenöz kullanım dışında MR kontrast ajanların gastrointestinal sistemde ve eklem gibi diğer vücut boşluklarında kullanılır hale gelmiştir. Günümüzde, MRG'de kullanılan kontrast maddeler sadece lezyonların ortaya konması ve sınırların belirlenmesinde değil, hızlı görüntüleme tekniklerinde ve fonksiyonel MR incelemelerinin perfüzyon çalışmalarında da kullanılmaktadır (4,5,33-35).

### Gd-DTPA dimeglumin



MRG'de kullanılan kontrast maddeler kullanıldıkları kompartmanlara göre ekstrasellüler, intrasellüler ve gastrointestinal kontrast maddeler olmak üzere üç ana grup altında toplanmaktadır. Bu maddeler kontrast karakterlerine göre de negatif ve pozitif özellik gösterirler. Pozitif kontrastlı maddeler etkileşim gösterdikleri dokuda

sinyal artımına neden olurken negatif kontrastlı maddeler ise sinyal azalımına yol açarlar (4,5).

Ekstraselüler kompartmanlar için intravenöz yolla uygulanan ve ilk kullanılan kontrast madde dış kısmında çift oluşturmayan 7 elektron taşıyan dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) ile birleşmiş gadolinium (Gd) isimli bir metal elementtir. Gadolinium tek başına toksik bir yapıya sahip olduğundan DTPA ile birleştirilerek uygulanır. Vasküler ve intertisyel kompartmanlara dağılır. Yıkıma uğradığı durumlarda kan beyin bariyerini geçer ve hiper vasküler lezyonlarda tutulum gösterir. Lipofil hücre membranlarını geçemez. Öncelikle böbrekler yoluyla vücuttan atılmaktadır. Daha az bir oranda feçesle atılmaktadır. Enjeksiyonu takiben ilk 6 saatte ilacın %83' ü ekskrete edilirken , 24 saatte bu oran %91 düzeyindedir. Gd-DTPA genel olarak 0.1-0.2 mmol/kg dozda uygulanmaktadır (34,35).

Gd-DTPA, dimeglumine ile nötralizasyon sonucunda karboksil grublarının disosiyasyonu sağlanmakta ve stabil hale gelmektedir. İyonize karboksil grublarının çokluğu sayesinde Gd-DTPA dimeglumine kontrast madde özelliği kazanmakta ve kontrast ilaç molekülleri ile proteinler arasındaki çok daha düşük seviyelerde kalmaktadır. Bu da Gd-DTPA 'nın diğer iyodlu radyolojik kontrast ilaçlara göre çok daha emniyetli olmasını sağlamaktadır. Ayrıca bir kontrast ilacın intravenöz yolla uygulanması için viskozite ve osmolalitesinin de düşük olması gerekir. Allerjik reaksiyon oranı klasik radyolojik iyodlu kontrast ajanlara göre daha düşük orandadır. Bu faktörler nedeni ile Gd-DTPA kullanıma son derece elverişlidir (4,35).

Gd-DTPA suda çok iyi çözünür. Hidrofilik bir bileşimdir. Proteinlere bağlanmayan magnevist®, enzimlerle de bir etkileşime girmemektedir. Kompleman sistemini aktive etmediğinden son derece düşük bir anafilaktoid reaksiyon potansiyeline sahiptir. Invitro şartlarda yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süre uygulandığında eritrosit morfolojisini azda olsa etkilemektedir. Yapılan klinik araştırmaların sonuçları genel durum yada hepatik, renal veya kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde herhangi olumsuz bir etki ortaya koymamıştır (33,34,36).

Gd-DTPA intraartiküler uygulanımı son derece yaygınlaşmaya başlamıştır. Uygulandıktan sonra etkikeri 2- 24 saat sonra eklem içinde sinoviyal membrandan emilmeye başlar. Kıkırdak dokusunun ancak yüzeysel tabakalarına geçtiği çalışmalarda gösterilmiştir. Kıkırdağın derin tabakalarına ve subkondral kemiğe



geçışı minimumdur. Kondrositlerin içine geçışı çok düşük miktarlarda bulunmuştur.. Sinoviyal membrandan emilim derecesinden molekül ağırlının sorumlu olduğu yayınlarda belirtilmiştir (37-42).

### **Kontrast Maddelere Karşı Gelişen Reaksiyonlar**

Son 30 yıl içinde kontrast maddeler daha güvenli hale getirilmiştir. Yan etki oranı %4–8 arasında değişen sıklıkta görülmektedir. Bu yan etkilerin çoğu minör reaksiyonlar olup ilaç tedavisi gerektirmez. %1–2 oranında hayatı tehdit etmeyen ancak ilaç tedavisi gerektirir. %0.05–1 oranında hayatı tehdit edecek ciddi reaksiyonlar gelişebilmektedir. Ölüm oranı ise 75000 'de 1 olarak bildirilmektedir. Düşük osmolaliteli ilaçlar daha fizyolojik olup yan etki bakımından yüksek osmolaliteli ajanlara oranla 5 kat daha fazla yan etki oranına sahiptir. Ancak bu tür ilaçlarda bile olası ölümcül reaksiyonlar tamamen ortadan kaldırılmış değildir (2,7,8,24).

Kontrast maddelere karşı gelişebilecek reaksiyonlar anaflaktoid(allerjik) reaksiyonlar ve kemotoksik reaksiyonlar olmak üzere iki gruptur (3,4,7). Anaflaktoid reaksiyonlar; önceden tahmin edilemeyen ve verilen kontrast ilacın dozu veya konsantrasyonundan bağımsız olarak ortaya çıkan reaksiyonlardır. Tipik alerjik reaksiyonlarına benzemektedir. Antijen antikor etkileşiminden kaynaklanmadığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda, intravenöz radyoopak ilaçların mast hücreleri ve bazofillerden histamin, prostaglandin ve lökotrien gibi bir takım kimyasal mediyatörlerin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Salgılanan kimyasal mediyatörlerin miktarı ile yan etkilerin oluşması arasında bir ilişki kurulamamıştır (7,24). Kontrast ajanın test dozunda bile anaflaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Bulantı, sıcak basması gibi hafif reaksiyonlardan ölüme kadar gidebilen şiddetli bronkospazm, larinks ödemi, kalp durması gibi acil tıbbi tedaviyi gerektiren komplikasyonlar oluşabilmektedir.

Kemotoksik reaksiyonlar, kontrast maddenin dağıldığı damar veya dokular içinde geliştirdiği spesifik fizikokimyasal etkilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Anaflaktoid reaksiyonların tersine kemotoksik reaksiyonlar, kullanılan ilacın osmolalitesi, dozu, konsantrasyonu, enjeksiyon yeri ve hızı gibi özellikleri ile direkt olarak ilgilidir. Kemotoksik reaksiyonlar başlıca eritrosit hasarı, endotel hasarı, vazodilatasyon, hipovolemi, kardiyak depresyon yaratarak vasküler, serebral, renal sorunlar yaratır. Kemotoksik yan etkiler intraartiküler enjeksiyonlarda daha fazla görülür (5-7).



## **Artrografi Komplikasyonları**

Artrografi sırasında eklem içine uygulanan maddelerin lokal etkileri vardır. Başlangıçta hava verilerek yapılan artrografilerde deri altında amfizem, eklemde genişleme ve ağrı gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Lokal etkiyle sinoviyal membranda çeşitli histolojik değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir. Sinoviyal hücrenin yüzeyinde orta derecede fokal proliferasyon, vasküler kanallarda dilatasyon ve konjesyon, stromanın mononükleer hücre ve eozinofil hücre ile infiltrasyonu izlenmiştir. İnsanlarda oluşan bu histolojik anormallikler düşük dereceli inflamatuvar süreçleri desteklemektedir. Bu gibi anormallikler ilaç uygulanması sonrası ağrı, rahatsızlık hissi ve kızarıklığın açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Fakat intraartiküler uygulanan hiperosmolar pozitif kontrast maddeye cevap olarak eklem genişlemesi, sıvının içeriye sızması özellikle ağrıyı açıklamaktadır. Bu nedenlerle uygulamayı izleyen günlerde steril sinovite bağlı ağrı ve gerginlik yaygındır. Artrografi sırasında kullanılan kontrast ajanların eklem kıkırdağına olan etkileri tam olarak ortaya konamamıştır. Yapılan çalışmalarda intraartiküler uygulanan kontrastlı ajanların, eklem kıkırdağının ancak yüzeysel tabakalarına kadar geçebildiği gösterilmiştir. Kondrositlerin etkilenmesinin zor olduğu belirtilmiştir(43-46).

Literatürde artrografinin genelde güvenli bir uygulama olduğu bildirilmekte ve araştırmaların uygulanan kontrast maddelerin daha çok sistemik yan etkileri üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (8). Özellikle günümüzde daha sık kullanılan kontrast maddelerin eklem kıkırdak ve sinoviyal membranlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar yeterli değildir (3,7,9). Biz bu nedenle, geleneksel pozitif artrografi yönteminde sıklıkla kullanılan noniyonic, suda çözünen, karboksil grubu içermeyen, yapısında hidroksil grubu taşıyan kontrastlı madde iopromid'in (Ultravist<sup>®</sup>, Schering) ve MRG artrografi yönteminde sıklıkla kullanılan kontrast madde Gd-DTPA dimeglumine (Magnevist<sup>®</sup>, Schering)'nin eklem kıkırdağına ve sinoviyal membrana olan etkilerini araştırdık.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezinde (TİCAM), Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı ile birlikte yapıldı. Osmangazi Üniversitesi Etik Kurul Yönetmeliğine uygun bir şekilde izin alınarak çalışma planlandı.

Çalışmada deneyden önce tartıldığında ağırlıkları 2500 – 3000 gram arasında değişen 62 adet Yeni Zelanda tipi albino erkek tavşan kullanıldı. Ayrıca 5 adet tavşandan, ölüm olduğu takdirde, ölen tavşanların yerine koymak amacı ile bir grup oluşturuldu. Deneyde kullanılan tavşanlar Ankara Yenimahalle Tavukçuluk Araştırma Merkezinden elde edildi. Tavşanların tamamı aynı dönemde doğan 6 aylık erkek tavşanlar arasından seçildi. Tavşanlar Ankara Yem Sanayi tarafından hazırlanan özel pelet tavşan yemi, taze sebze ve su ile beslendi. Tavşanların, TİCAM da bulunan özel tavşan evinde barınmaları sağlandı. Tavşanlar 4 guba ayrılarak özel yapılmış kafeslere yerleştirildiler. Normal oda ısısında korundular. Deney başlamadan önce 3 adet tavşan öldü. Bu ölen tavşanların yerine daha önceden alınan yedek tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar iopromid (Ultravist®300,Schering), Gd-DTPA (Magnevist®,Schering) uygulanan gruplar ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna serum fizyolojik uygulandı.

Kullandığımız iopramid kontrast maddesi 1 ml sulu eriyik içinde 0.623 gram iopromid içerir. İyot içeriği 50 ml şişede 15 gram ,100 ml şişede 30 gramdır. Kontrast madde içeriği 50 ml şişede 31,2, 100ml şişede 62,3 gramdır. 37°C'de osmolalite 0,62 osm/kg su dur. 37°C de osmatik basıncı 1.59 atm , pH 6,5–8 ve vizkozitesi 20°C de 8,7 dir. Iopromid non-iyonik böbrek yoluyla atılan, osmatik basıncı düşük bir röntgen kontrast ilacıdır. Uygulamaya hazır, stabil eriyikler halinde değişik konsantrasyonlarda bulunur.

Çalışmada kullandığımız 1 ml Magnevist® sulu çözelti içinde 469,01 mg Gadopentetik asit Dimeglumin tuzu içerir. 37°C de osmolaritesi 1,44 osm/l, osmolalitesi 1,96 osm/kg su, osmotik basıncı 49,8 atm, yoğunluk 37°C de 1,195 kg/l, vizkozitesi 2,9 mPa, pH 6,5 – 8 dir. Magnevist MRG için geliştirilen paramanyetik bir kontrast maddedir. Kontrast artırıcı etkisi, gadopentetik asit (Gd-DTPA-

dietilentriamin pentaasetik asidin gadolinyum kompleksi) di-N-metilglukamin tuzuna bağlıdır.

Çalışmada kullanılan maddelerin eklem kıkırdak ve sinoviyal membran üzerindeki değişik sürelerdeki etkilerini araştırmak amacı ile histolojik inceleme yapıldı. Birinci grup tavşanların sol diz eklemine noniyonik kontrastlı ajan olarak geleneksel artrografilerde ve tomografide kullanılan iopromid uygulandı. İkinci grup tavşanların sağ diz eklemine Gd-DTPA ve üçüncü grup tavşanların bir diz eklemine serum fizyolojik (%09'luk NaCl) uygulandı. Bütün gruplarda yer alan tavşanlar kendi aralarında takip sürelerine göre 4 gruba ayrıldı. Tavşanlardan 1 saatlik, 1 günlük, 1 haftalık ve 2 haftalık olmak üzere izleme grupları oluşturuldu. Bu süreler sonunda diz eklemi içine uygulanan maddelerin eklem kıkırdağına ve sinoviyal membrana olan etkileri araştırıldı. 1. saatte yer alan gruptaki tavşanlar toplam olarak 15 taneydi. Bunlardan 5 tanesine iopromid, 5 tanesine Gd-DTPA ve 5 tanesine kontrol grubu olarak serum fizyolojik uygulandı. 1. günde yer alan tavşanlar toplam 17 taneydi. Bunlardan 6 tanesine iopromid, 6 tanesine Gd-DTPA ve 5 tanesine de kontrol grubu olarak serum fizyolojik uygulandı. 1 haftalık grupta yer alan tavşan sayısı toplam 15 taneydi. Bunlardan 5 tanesine iopromid, 5 tanesine Gd-DTPA ve 5 tanesine de kontrol grubu olarak serum fizyolojik uygulandı. 2 haftalık grupta yer alan tavşan sayısı toplam 15 taneydi. Bunlardan 5 tanesine iopromid, 5 tanesine Gd-DTPA ve 5 tanesine kontrol grubu olarak serum fizyolojik uygulandı.

Tavşanlar deney masasına alınmadan önce induksiyon anestezisi için 50mg/kg intramusküler olarak Ketalar anestezisi verildi. Daha sonra deney masasına alındılar. Tavşanların enjeksiyon yapılacak diz eklemleri Betadine® (Povidone-iodine) ile temizlendi. Diz eklemine üst dış kısmından PPD enjektörü ile 1 ml gruplara uygun maddeler, eklem içine verildi. İşlem bittikten sonra tekrar enjeksiyon yeri Betadine ile silindi. Daha sonra deney masasından alınan tavşan anestetik maddenin etkisi geçene kadar özel kafeslerde bekletildi. Daha sonrada normal günlük aktivitelerini yapacak şekilde serbest bırakıldı. Süresi dolan tavşanlar yüksek doz anestezik madde (Tiopental) verilerek öldürme işlemi tamamlandı. Daha sonra deney masasına alınan tavşanların önceden enjeksiyon yapılan dizleri operasyon için traş edildi. Sonrada median parapatellar insizyonla cilt insizyonu yapıldı ve patella lateralize edildi. Eklem kapsülü açıldı. Femoral kondillerin ön yüzleri ortaya konup, kıkırdak dokusu ve sinoviyal membran doku örnekleri bistüri yardımıyla alındı. Histolojik

inceleme amacı ile çıkarılan parçalar fosfat tamponla % 5'lik glutraldehid solusyonuna alınarak 1 gece 5'C de tespit edildiler. 1 saat Osmium tetraoxit tespit solusyonlarından geçirilip araldite'e gömülerek bloklandılar. Yarı ince (800 nm) kesitler toluidin mavisi ile boyandılar. Işık mikroskopta incelenerek Olumpus PM10-ADS fotomikroskopta fotoğraflandılar. Normal eklem kıkırdağı ve sinoviyal membran temel alınarak gerçekleştirilen histopatolojik incelemeler aynı histolog tarafından ancak çalışma grupları ve kullanılan maddeler bilinmeden yapıldı. Normal histolojik doku izlemine geçildi.

Parametreler kıkırdak ve sinoviyal dokularda yer alan değişikliklere göre semikantitatif olarak yok (0 puan), minimal (1 puan), orta (2 puan) ve yüksek (3 puan) olarak skorlanarak değerlendirildi. Bütün grublardaki her hayvanın elde ettiği skora göre 0'dan 3'e kadar puanlar verildi. Her hayvan için yapılan bu skorlamadan sonra elde edilen puanların aritmetik ortalaması, deney ve kontrol gruplarının ortalaması olarak belirlendi. Deney gruplarının kontrol grupları ile ve kendi aralarında karşılaştırılmaları yapıldı. Kullanılan bütün maddeler 1. saat, 1. gün, 1. hafta ve 2. hafta olarak aldıkları ortalama puana göre istatistiksel araştırmaya alındı (48,49). Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi bir kişisel bilgisayar programı (SPSS 9,0 for Windows, SPSS Inc. Chicago, A.B.D.) yardımıyla yapıldı. Aritmetik ortalamaların karşılaştırılması için nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Deney sırasında kullanılan etken maddelerin; tavşan kıkırdak dokusuna ve sinoviyal membranına olan etkilerini, değişik zaman dilimlerinde gösteren parametrelerin hayvan sayısına göre dağılımı tablo 1 ve tablo 2'de verilmiştir.

	Skor	Puan	Proliferasyon			Hipertrofi yoğun glikojen birikimi			Piknoz			GAG boyanma azlığı		
			I	G	SF	I	G	SF	I	G	SF	I	G	SF
1. saat	-	0	5	5	5	2	4	4	2	4	5	2	4	5
	+	1	0	0	0	2	1	1	3	1	0	2	1	0
	++	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1. gün	-	0	3	5	5	4	4	3	5	3	5	4	4	3
	+	1	2	1	0	2	2	2	1	3	0	2	2	2
	++	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1. hafta	-	0	5	4	5	3	2	4	3	4	4	3	4	4
	+	1	0	1	0	2	2	1	1	1	1	2	1	1
	++	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. hafta	-	0	5	4	5	3	3	3	4	4	4	3	3	4
	+	1	0	1	0	1	1	2	1	1	1	1	2	1
	++	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
	+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo2. Kontrast maddelerin değişik zaman dilimlerinde kıkırdakta oluşturdukları etkilerin hayvan sayısına göre dağılımı. (I: Iopromide, G:Gd-DTPA, SF: serum fizyolojik )

Skor	Puan	Yüzey hücre hipertrofisi			Ödem			Hücre infiltrasyonu			Stromada vakuol hücre sayısı			Hiperemi			Hemoraji		
		I	G	SF	I	G	SF	I	G	SF	I	G	SF	I	G	SF	I	G	SF
-	0	5	5	5	4	4	4	3	4	4	4	5	5	0	0	0	4	4	5
+	1	0	0	0	1	1	1	2	1	1	1	0	0	4	4	3	1	1	0
++	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0
+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	6	4	5	6	6	5	4	6	5	6	5	5	2	2	1	5	6	5
+	1	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	4	3	4	1	0	0
++	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	4	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	2	3	4	5	5	5
+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	2	1	0	0	0
++	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	5	5	5	5	5	5	5	4	4	5	5	5	4	2	3	4	5	5
+	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3	2	0	0	0
++	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
+++	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo3. Kontrast maddelerin değişik zaman dilimlerinde snovyal membranda oluşturdukları etkilerin hayvan sayısına göre dağılımı (I: Iopromide, G:Gd-DTPA, SF: serum fizyolojik )



Kıkırdak dokusundaki görülen değişiklikler: hücre hipertrofisi ve yoğun glikojen birikimi, piknoz oluşumu, glikozaminoglikan(GAG) boyanma azlığıdır (Resim 1). Pannus oluşumu, yüzey erozyonu varlığı ve kondrositlerde kümeleşme izlenmedi.

Sinoviyal membranda görülen değişiklikler: yüzey hücre hipertrofisi, ödem, hücre infiltrasyonu, yüzey ve stromada vakuollü hücre artışı, hiperemi ve hemorojidir (Resim 2).

Iopromid uygulanan tavşanlarda 1. saatte kıkırdak dokusunda piknoz, GAG boyanma azlığı, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi izlenmiştir. 1. Günde bu görülen etkilere hücre proliferasyonu eklendiği görüldü. 1. ve 2. haftalarda bu bulguların giderek azaldığı saptandı.

Gd-DTPA uygulanan tavşanlarda 1. saate kıkırdak dokusunda piknoz, GAG boyanma azlığı, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi izlendi. 1. günde bu görülen etkilere hücre proliferasyonu eklendiği görüldü. 1. ve 2. haftalarda bu bulguların giderek azaldığı gözlemlendi.

Serum fizyolojik verilen kontrol grubunda 1. saatte kıkırdak dokusunda yalnızca hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi izlendi. 1. günde, 1. ve 2. haftalarda piknoz, GAG boyanma azlığı, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi gözlemlendi. Proliferasyon görülmedi.

Her üç maddenin kullanımından sonra 1. saat, 1. gün, 1. ve 2. haftalarda kıkırdak dokusunda pannus oluşumu, yüzey erozyonu ve kondrositlerde kümeleşme görülmedi.

Iopromid uygulanan tavşanlarda 1. saatte sinoviyal membranda ödem, hücre infiltrasyonu, yüzey stromada vakuollü hücre artışı, hiperemi ve hemoraji görüldü. 1.günde hücre infiltrasyonu, hiperemi ve hemoraji izlendi. 1. ve 2. haftalarda ise hiperemi ve hemoraji bulguları saptandı.

Gd-DTPA uygulanan tavşanlarda 1. saatte sinoviyal membranda ödem, hücre infiltrasyonu, hiperemi ve hemoraji görüldü. 1.günde yüzey hücre hipertrofisi, hiperemi ve hemoraji izlendi. 1. ve 2. haftalarda ise hiperemi ve hemoraji bulguları saptandı.

Serum fizyolojik uygulanan tavşanlarda 1. saatte sinoviyal membranda ödem, hücre infiltrasyonu ve hiperemi görüldü. 1.günde, 1. ve 2. haftalarda ise sadece hiperemi izlendi

Tablo 4 ve tablo 5'te iki farklı kontrast madde ve kontrol grubunun kırık doku ve sinoviyal membran histolojisi üzerindeki zamana bağlı etkileri kendi aralarında istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır. Karşılaştırma yapılırken her hayvanın uygulama sonucunda belirlenen skor sistemine göre puanlaması yapıldı. Bu puanların aritmetik ortalama değerleri bulunup tabloya yazıldı. Daha sonra kullanılan maddelerin p değerleri hesaplandı. Bulunan p değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

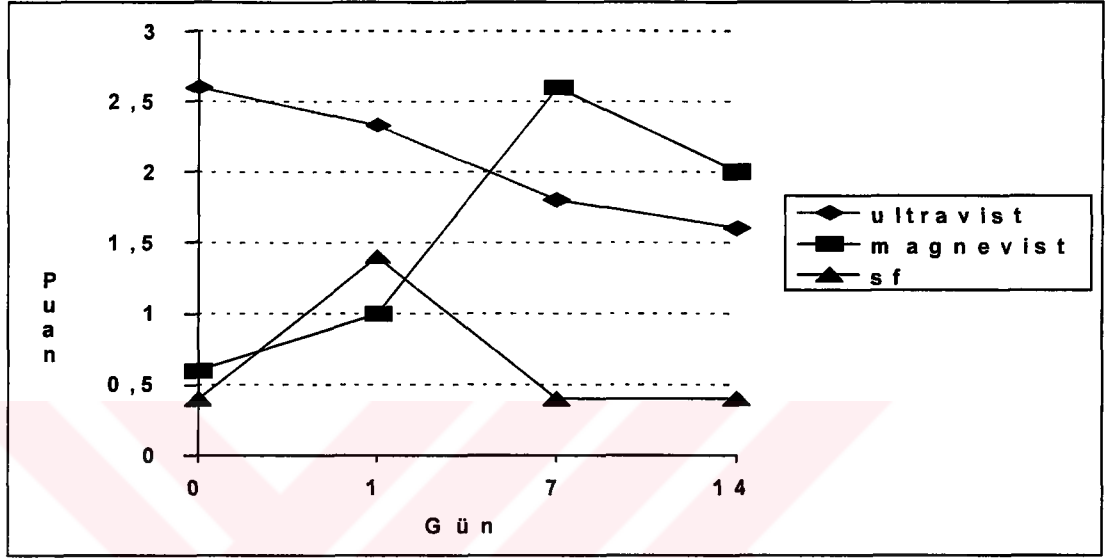
	1. SAAT	1.GÜN	1.HAFTA	2.HAFTA
IOPRAMİD	2,60 ± 1,67 (0-4)	2,33±2,65 (0-7)	1,80±1,78 (0-4)	1,60±2,07 (0-5)
GD-DTPA	0,60±1,34 (0-3)	1,00±1,54 (0-7)	2,60±2,07 (0-5)	2,00±2,00 (0-4)
SF	0,40±0,54 (0-1)	1,40±1,14 (0-3)	0,40±0,54 (0-1)	0,40±0,54 (0-1)
P I vs G	P=0,073	P=0,295	P=0,456	P=0,828
P Gvs S	P=0,699	P=0,438	P=0,081	P=0,217
P I vs S	P=0,051	P=0,707	P=0,219	P=0,309

TABLO 4 : Maddelerin kırık doku histolojisi üzerindeki zaman bağımlı etkilerine göre aldıkları puanların aritmetik ortalamasının istatistiksel analizi

	1. SAAT	1.GÜN	1.HAFTA	2.HAFTA
IOPRAMİD	2,80 ± 0,83 (2-4)	1,33±0,81 (1-3)	0,80±0,83 (0-2)	1,00±1,73 (0-4)
GD-DTPA	1,80±1,30 (1-4)	1,83±1,32 (0-4)	0,60±0,54 (0-1)	0,80±0,44 (0-1)
SF	1,60±0,89 (1-3)	0,60±0,54 (0-1)	0,40±0,54 (0-1)	0,20±0,44 (0-1)
P I vs G	P=0,181	P=0,343	P=0,729	P=0,488
P Gvs S	P=0,906	P=0,070	P=0,549	P=0,072
P I vs S	P=0,065	P=0,080	P=0,419	P=0,439

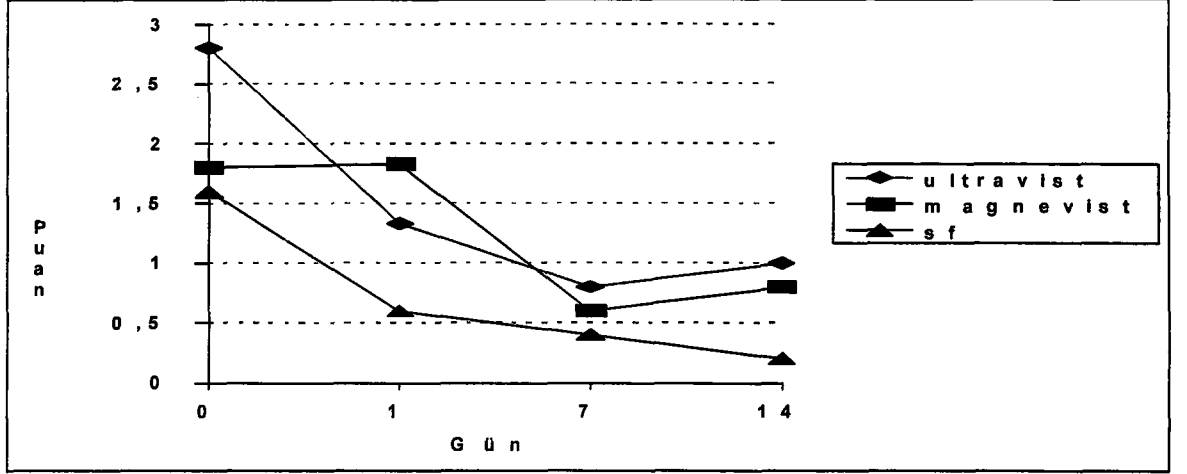
TABLO 4 : maddelerin sinoviyal membran histolojisi üzerindeki zaman bağımlı etkilerine göre aldıkları puanların aritmetik ortalamasının istatistiksel analizi.

Grafik 1 ve Grafik 2'de kullanılan iki kontrast ajan ve kontrol grubunun zamana bağlı aldıkları skorlara göre elde ettikleri puanlarının aritmetik ortalamaları kullanılarak zamana bağlı ortalama puan grafikleri oluşturulmuştur.



Grafik 1: Iopromid, Gd-DTPA ve serum fizyolojik uygulanmasından sonra kıkırdak dokusunda oluşan değişikliklerin zamana göre ortalama puanı

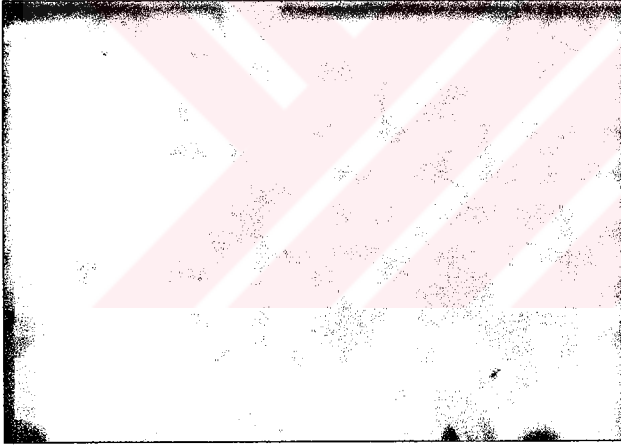
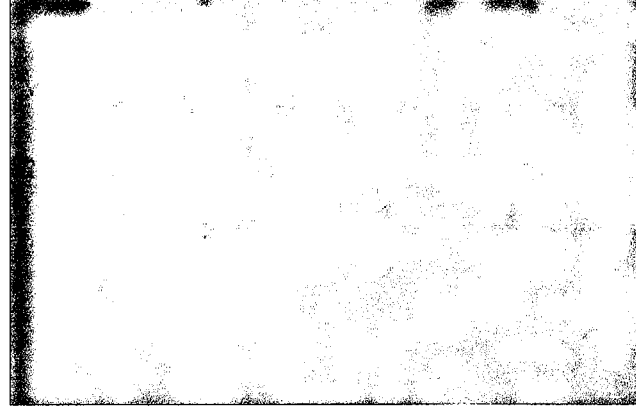
Grafik 1'de 1. saatte uygulanan iopromidin kıkırdak dokusu üstünde bir miktar değişiklikler yaptığı izlendi. Kıkırdak dokusunda görülen değişiklikler hipertrofi yoğun glikojen birikimi, piknoz ve glikozaminoglikan (GAG) kaybı olarak gözlemlendi. Daha sonra 1. Günde, 1. ve 2. haftalarda ise bu bulguların giderek azaldığı tespit edildi. Fakat bu bulguların 2 haftalık sürede normal hale gelmediği görüldü. Gd-DTPA eklem içine uygulanmasından sonra 1. saatte kıkırdak dokusunda minimalde olsa hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi, piknoz, GAG boyanma azlığı olduğu izlendi. Bu bulgular 1. günde ve 1. haftada artarak devam ettiği ve daha sonra 2. haftada azaldığı izlenmiştir. Kontrol grubu olarak serum fizyolojik uygulanan grupta 1. saatte kıkırdak dokusunda hipertrofi ve yoğun glikojen madde birikimi izlendi. Daha sonra bu etkiler 1. günde artarak devam etti ve piknoz, GAG boyanma azlığı görüldü. 1. haftada ve 2. haftada ise bu bulgular giderek azaldı.



Grafik 2: Iopromid, Gd-DTPA ve serum fizyolojik uygulanmasından sonra sinoviyal membranda oluşan değişikliklerin zamana göre ortalama puanı.

Grafik 2 'de 1.saatte uygulanan iopromidin sinoviyal membran üstünde bir miktar değişiklikler yaptığı izlendi. Sinoviyal membran dokusunda 1. saatte görülen değişiklikler ödem, hücre infiltrasyonu, yüzey stromada vakuollü hücre artışı, hiperemi ve hemoraji şeklindeydi. Daha sonra 1. Günde bu bulguların biraz azaldığı, fakat hücre infiltrasyonunun, hemorajinin ve hipereminin devam ettiği görüldü. 1. haftada iopromidin sinoviyal membran üstündeki etkilerinin azalarak devam ettiği izlendi. 2. haftada ise sinoviyal membranda izlenen hiperemi, hemoraji ve hücre infiltrasyonu devam etmekteydi. Gd-DTPA eklem içine uygulanmasından sonra 1. saatte sinoviyal membran dokusunda ödem, hücre infiltrasyonu, yüzey stromada vakuollü hücre artışı, hiperemi ve hemoraji görüldü. Bu bulgular 1. günde ve 1. haftada azalarak devam ettiği ve daha sonra 2. haftada biraz arttığı izlenmiştir. Özellikle 1. gün ve 1. haftada hiperemi görüldü. Kontrol grubu olarak serum fizyolojik uygulanan grupta 1. saate sinoviyal membranda hiperemi ve ödem izlendi. Daha sonra bu etkiler 1. günde, 1. haftada ve 2. haftada giderek azaldı.

Çalışmada; kullanılan iopromid, Gd-DTPA kontrast ajanlarının ve kontrol grubunda kullanılan serum fizyolojinin tavşan eklem kıkırdağı ve sinoviyal membran üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Fakat kullanılan her üç maddeninde az da olsa eklem kıkırdağı ve sinoviyal membran üzerinde bir takım geçici değişiklikler oluşturduğunu görüyoruz. Uygulanan etken maddelere karşı belirgin bir sistemik etki ve ölüm görülmedi.



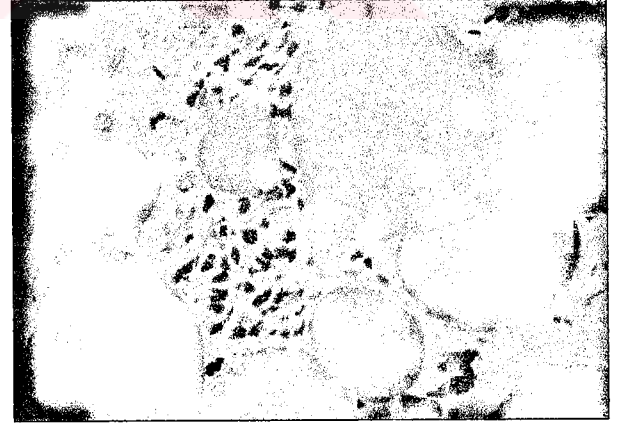
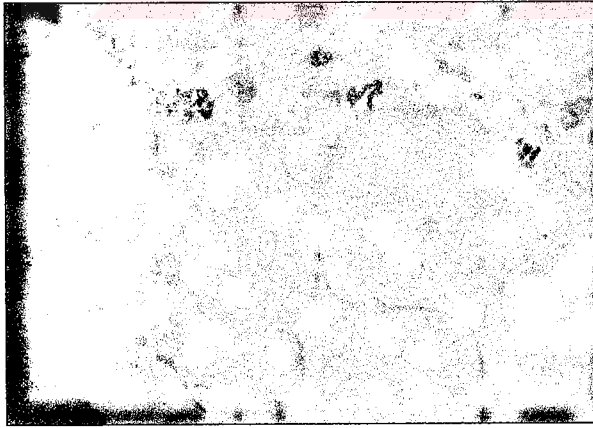
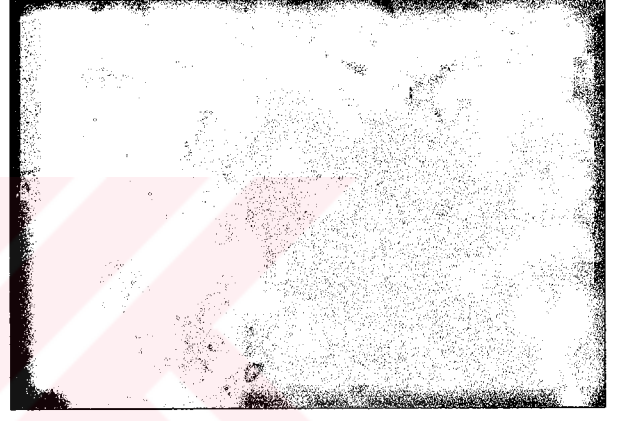
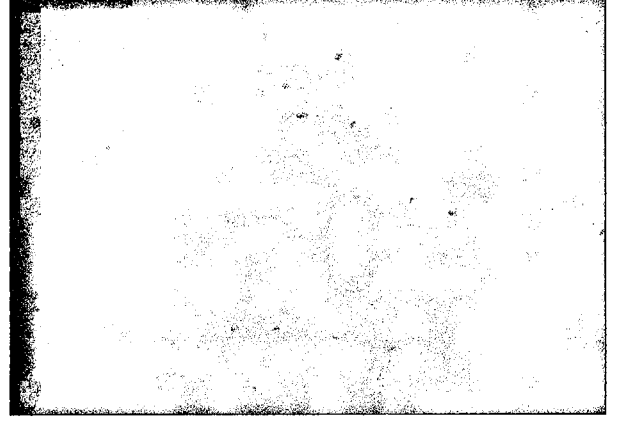
**Resim 1. Kıkırdak dokusunda gözlenen değişiklikler**

**A. Hücre hipertrofisi**

**B: Yoğun glikojen birikimi**

**C: piknoz oluşumu**

**C: GAG boyanma azlığı**



**Resim 2 Sinoviyal membranda görülen değişiklikler**

**A: Yüzey hücre hipertrofisi**

**B: Ödem**

**C: Hücre infiltrasyonu**

**D: Yüzey ve stromada vakuollü hücre artışı**

**E: Hiperemi**

**F: Hemoraji**

## TARTIŞMA

Kontrast maddelerin artrografik değerlendirmelerinde kullanılması uzun yıllardan beri uygulanmaktadır (1,2,51). Son yıllarda MRG yönteminin yaygın kullanıma girmesi ile eklemlerin geleneksel artrografi endikasyonları azalmıştır. Her bir eklem için genel ve spesifik artrografi endikasyonları vardır (2,51).

Konvansiyonel artrografinin genel endikasyonları; adezif kapsülit tanısı alan hastalar, eklem aspirasyonu ya da eklem içi anestezi ilaç uygulamalarında kapsül içindeki iğne ya da kateterin eklem içinde olup olmadığının belirlenmesi, MRG bulunmaması durumunda ya da kontrendike olduğu durumlarda, hastanın MRG cihazına giremeyecek kadar şişman olması ve kapalı yerde kalma fobisi olanlarda primer endikasyonları oluşturur. Spesifik endikasyonları ise: omuz ve el bileği hastalıklarının tanısı için gerekli endikasyonlar geçerlidir. Parsiyel ve komplet rotator manşet lezyonlarının ve el bileğinde interosseöz ligament ve triartiküler fibrokartilaj lezyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır (1,2,51).

CT artrografi eklem içeriğini oluşturan eklem kapsülü, labrum, eklem kıkırdağı, eklem boşluğu ve subkondral kemiğin incelenmesinde tercih edilen tanı yöntemidir. Bu tanı yönteminde ya radyolüsent bir madde (hava) ya da radyopak bir kontrast madde kullanılarak eklem içi yapıların görüntülenmesine çalışılmaktadır. CT artrografinin genel endikasyonları; kondral defektlerde eklem yüzlerinin değerlendirilmesi, eklem faresi ve sinoviyal hastalıkların değerlendirilmesi oluşturmaktadır. Spesifik endikasyonları; omuzda glenohumeral eklem instabilitesinde, anterior kapsülün yırtılması, anterior labral yırtıklar, Hill Sacs lezyonların tanımlanmasında kullanılmaktadır. Çeşitli eklemlerde görülen osteokondritis dissekans tedavisinde kontrol amaçlı eklem kıkırdağının sağlam olup olmadığı bu yöntemle görüntülenmektedir. Patella femoral eklem subluksasyonu ve kondromalasia patellada CT artrografi kullanılmaktadır. Çocuklarda kalça displazisinde açık redüksiyon süresince ameliyat sırasında kalça artrogramları kullanılmaktadır. Daha sonra redüksiyonu kontrol etmek amacı ile CT scan yapılmaktadır. Erişkinlerde kalçada klik sesi olduğunda CT artrogramlar yapılarak labrumun durumu değerlendirilmektedir (3-5,23,51).

MR artrografi; günümüzde CT artrografinin yerini alacak şekilde yaygın tercih edilecek bir yöntem olarak görülmektedir (3,4,20,32,51). Parsiyel, komplet rotator



manşet lezyonlarının değerlendirilmesinde, glenohumeral instabilite tanısının konulmasında tanı koydurucu değeri daha yüksektir. Ayrıca bu yöntemle superior labral anterior posterior (SLAP) lezyonlar daha iyi gösterilmektedir. El bileğinde de interosseöz kartilaj ve trianguler fibrokartilaj lezyonlarının tanısında önemlidir. Ayrıca çocuklarda kalça displazisi, osteokondrozis dissekans, erişkin kalçada labral anormallikler MRG artrografi ile görüntülenebilmektedir (1,2,20,51).

Bir organın yada bir eklemin artrografik olarak görülebilmesi için farklı yoğunlukta bir madde ile çevrelenmiş olması gerekir. Bu amaçla kontrastlı ajanlar kullanılmaktadır. Kontrast maddeler yoğunluklarına göre radyolüsent ve radyopak olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Radyolüsent kontrast maddeler; hava, oksijen karbondioksit gibi gazlardır. Radyopak kontrast maddeler, ağır metal tuzları ve organik iyot bileşikleridir olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1-5,23,30). Spesifik bir kontrast ajanın seçimi artrografi endikasyonları ve artrografinin tipi ile ilişkilidir. Bitkisel yağlarda eritilmiş organik iyot bileşikleridir dokular tarafından emilmediğinden enjeksiyon sonrası maksimum konsantrasyonu sürdürürler. 1955 yılına kadar kullanılan iyonik kontrastlı ajanların sistemik ve lokal yan etkilerinin yüksek olması nedeni ile noniyonik kontrast maddeler üretilmeye başlanmıştır (4,25-27).

İyodlu kontrast maddeler, moleküler düzeydeki benzoat halkasının tek yada ikili olmasına göre de monomerik ve dimerik olarak formüle edilmektedir. İyonik kontrast maddelere, daha sonra geliştirilen düşük osmolariteli kontrast maddeler nedeni ile geleneksel kontrast maddeler adı da verilir. Geleneksel kontrast maddeler genellikle 300-400 mg/ml iyot konsantrasyonunda olduğundan seruma göre yüksek osmolariteye sahiptir (4,21). Yüksek osmolariteli kontrast maddelerin döz kaslardaki etkileri nedeniyle periferik vazodilatasyon oluşur. Mikroskobik düzeyde endotelial hücrelerde hasar oluştururlar. Sistemik ve lokal yan etkilerinin yüksek olmasından bu patogeneze sorumlu tutulmaktadır (8,24).

Kontrastlı maddelerde görülen yan etkilerin bir kısmından osmolalitenin sorumlu olduğu anlaşıldıktan sonra bunun azaltılmasına yönelik noniyonik kontrastlı maddelerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Osmolalitenin yarısından sorumlu olmasına karşın, iyod içermemesi nedeni ile tanıya hiç bir katkısı bulunmayan pozitif yüklü katyonlar (karboksil grubu) molekül yapısından uzaklaştırılmıştır. Uzaklaştırılan karboksil grubu yerine amid grubu eklenmiştir. Böylece moleküller suda eriyebilir hale getirilmiştir. Noniyonik kontrast maddelerin

yararları; iyonik kontrast ilaçlara oranla daha iyi tolere edilmeleri, nöral tolerans göstermeleri, kalp ve dolaşım sistemine daha az etki göstermeleri, uygulamada ağrı az görülmesi, pıhtılaşma, fibrinoliz ve kompleman aktivasyonuna düşük etki göstermeleri, damarlarda endotel ve intima toleransının yüksek olması, artrografik tekniklerde eklem içi etkilerinin minimal olmasıdır. Bu ajanların yan etkileri oldukça düşüktür. Bunlar sıcaklık hissi, deride döküntü, nadiren bulantı kusma gibi etkilerdir (8,24).

Non-iyonik dimerik kontrast maddeler 12 karboksil grubu içerirler. Gerçekte osmolalite serumdaki diğer osmolaliteye göre daha düşük olmakla beraber fizyolojik şartlara uymaları yönünden salin eklenerek izosmolar düzeye getirilmişlerdir.

MRG 'de kullanılan kontrast maddeler kullanıldıkları kompartmanlara göre ekstrasellüler, intrasellüler ve gastrointestinal kontrast maddeler olmak üzere üç ana grup altında toplanmaktadır. Ekstrasellüler kompartmanlar için intravenöz yolla uygulanan ve ilk kullanılan kontrast madde dış kısmında çift oluşturmayan 7 elektron taşıyan dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) ile birleşmiş gadolinium (Gd) isimli bir metal elementtir. Gadolinium tek başına toksik bir yapıya sahip olduğundan DTPA ile birleştirilerek uygulanır. Vasküler ve interstisyel kompartmanlara dağılır. MR kontrast maddesinin seçimindeki en önemli kriter substansın manyetik aktivitesidir. Gd-DTPA dimeglumine ile nötralizasyon sonucunda karboksil gruplarının disosiyasyonu sağlanmakta ve stabil hale gelmektedir. İyonize karboksil gruplarının çokluğu sayesinde Gd-DTPA dimeglumine olağan üstü hidrofil bir kontrast madde özelliği kazanmakta ve kontrast ilaç molekülleri ile proteinler arasındaki etkileşim çok daha düşük seviyelerde kalmaktadır. Bu da Gd-DTPA 'nın diğer iyodlu radyolojik kontrast ilaçlara göre çok daha güvenli olmasını sağlamaktadır (13,18,37,46,48,49). Ayrıca bir kontrast ilacın intravenöz yolla uygulanması için viskozite ve osmolalitesininde düşük olması gerekir. Bu etkenler nedeni ile Gd-DTPA kullanıma son derece elverişlidir. Alerjik reaksiyon oranı klasik radyolojik iyodlu kontrast ajanlara göre daha düşük orandadır. Ayrıca MR kontrast maddeler, iyodlu kontrast ilaçların aksine renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda da kullanılabilir (35-40). Gd-DTPA intraartiküler uygulanımı son derece yaygınlaşmaya başlamıştır. Uygulandıktan sonra etkileri 2- 24 saat sonra eklem içinde sinoviyal membrandan emilmeye başlar. Kıkırdak dokusunun ancak yüzeysel tabakalarına geçtiği çalışmalarda gösterilmiştir. Kıkırdağın derin tabakalarına ve subkondral kemiğe

geçişi minimumdur. Kondrositlerin içine geçişi çok düşük miktarlarda bulunmuştur. Sinoviyal membrandan emilim derecesinden molekül ağırlığının sorumlu olduğu yayınlarda belirtilmiştir(37-40).

Kontrast maddelere karşı gelişebilecek reaksiyonlar anaflaktoid (alerjik) reaksiyonlar ve kemotoksik reaksiyonlar olmak üzere iki gruptur(6-8). Anaflaktoik reaksiyonlarda bulantı, sıcak basması gibi hafif reaksiyonlardan ölüme kadar gidebilen şiddetli bronkospazm, larinks ödemi, kalp durması gibi acil tıbbi tedaviyi gerektiren komplikasyonlar oluşabilmektedir(24). Kemotoksik reaksiyonlar kontrast maddelere karşı gelişen toksik reaksiyonlar kontrast maddenin, dağıldığı damar ya da dokular içinde geliştirdiği spesifik fizikokimyasal etkilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Anaflaktoid reaksiyonların tersine kemotoksik reaksiyonlar, kullanılan ilacın osmolalitesi, dozu, konsantrasyonu, enjeksiyon yeri ve hızı gibi özellikleri ile direkt olarak ilgilidir. Kemotoksik reaksiyonlar başlıca eritrosit hasarı, endotel hasarı, vazodilatasyon, hipovolemi, kardiyak depresyon yaratarak vasküler, serebral, renal sorunlar yaratır. Kemotoksik yan etkiler intraartiküler enjeksiyonlarda daha fazla görülür. Newberg ve arkadaşlarının 2000 üzerinde olan artrografi uygulamalarında ciddi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Bir hastada kontrast maddeye karşı uzamış reaksiyon izlenmiştir (6). Newberg ve arkadaşları 57 radyolojistin, 126000 artrografi sonuçlarını incelemiş ve karşılaştıkları komplikasyonları değerlendirmişlerdir (6). Ölüm hiç görülmemiş. En yaygın komplikasyon steril kimyasal komplikasyondur. 6 hastada vagal reaksiyon ve apne nöbetleri oluşmuştur. 61 hastada ürtiker görülmüş. Artrografi sonucu 1 hastada sellülit, 3 hastada septik artrit görülmüştür. Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada Newberg arkadaşları 134 tecrübeli radyoloğun 262000 artrografisini incelemiş (7). 45 vakada infeksiyon, 8 vakada anafoksi, 5 vakada vasküler komplikasyona rastlamışlardır. Ölüm olayı hiç bildirilmemiş. En çok minimal reaksiyonlar izlenmiş. Bunlar ağrı, vazovagal reaksiyonlar ve ürtikerdir. Aynı araştırmacılar 13300 intraartiküler Godolinum kullandıkları MRG artrografi sonuçlarını yayınlamışlar. Yalnız 6 olguda komplikasyona rastlanmış. Bunlarda vazovagal reaksiyonlar, baş ağrısı ve ağrı gibi minör reaksiyonlardı (7). Bu sistemik yan etkileri yanı sıra radyopak kontrastlı maddelerin uygulandıkları doku üzerine bölgesel etkileri de vardır. Literatürde artrografinin genelde güvenli bir tanı yöntemi olduğu bildirilmekte ancak

araştırmaların çoğunun kontrast maddelerin sistemik yan etkileri üzerinde yoğunlaştığı görölmektedir (2,8,24,43,51).

Kontrast maddelerin artrografi yönteminde kullanılması uzun yıllardan beri uygulanmaktadır (1,2,4,51). Bazı uygulamalarından sonra hastalarda rahatsızlık bulgularına rastlanmıştır. Bu bulgular irritasyon, ağrı, eklemde genişleme ve gerginlik, fonksiyonel kısıtlılıktır. Eklem maniplasyonları ve injeksiyon bu bulguları arttırmaktadır. Kontrast ajanlardan sonra oluşan yan etkilerden sorumlu olan kontrast ajanın molekülündeki kemotoksik etkilerdir. Ayrıca kontrast ajanın bileşiminde bulunan iyonik atomların sayısı ve osmotoksik etkileridir. Kemotoksik ve osmotoksik etkiler kontrast maddenin kimyasal yapılarına bağlıdır. Kontrast ajanın molekülündeki karboksil grubunun azalması ve hidroksil grubunun artışı kemotoksisiteyi azaltır. Osmotoksistede azalma ise kontrast ajanın yapısında bulunan iyodine atomunun yüksek oranda çözünmesi ile oluşur.

Pozitif kontrastlı artrografi uygulamaları yeni kontrast ajanların bulunması ile geliştirilmiştir. Artrografide kullanılan yeni kontrast ajanlar radyolojik görüntü kalitesini arttırmışlardır. Fakat uygulamadan sonraki rahatsızlıkları önleyememiştir. İyonik ve noniyonik kontrastlı ajanların uygulanmasından hemen sonra radyolojik görüntü açısından aralarında anlamlı bir fark yoktur. Yalnız geleneksel iyonik kontrastlı ajanlar uygulandıktan bir süre sonra radyolojik görüntü kalitesi düşmektedir. Geleneksel iyonik kontrastlı ajanlar intraartiküler uygulandığında eklem içindeki irritasyon etkileri belirgin olarak artar. Bu ajanlar direkt olarak eklem içinde inflamatuvar etkilere yol açarlar. Bunun sebebi osmolaritelerinin yüksek olmasıdır. Artrografik çalışmalarda kalça, diz, omuz, temporamandibuler eklemde görüntülenmesinde geleneksel iyonik kontrastlı ilaçlar kullanılmaz. Çünkü yumuşak doku içinde ekstreze olarak rahatsızlık ağrı hissi oluşturur. Uygulamadan sonra oluşan ağrıdan kontrast ajan molekülündeki Na atomu ve intraartiküler epinefrin kullanımı sorumludur. Epinefrin ile kontrastlı ajan kullanımı sinoviyal membranda vazokonstriksiyon oluşturarak kontrast ajanın etki süresini uzatmaktadır (53).

Noniyonik kontrastlı ajanlar osmolariteleri daha düşük olduğundan eklem içinde daha iyi tolere edilirler. Noniyonik kontrastlı ajanlar kendi aralarında monomerik ve dimerik olarak ikiye ayrılırlar. Noniyonik kontrastlı ajanların kullanımı ile ağrı şikayetleri azalmaktadır. Bunun nedeni suda çözünmeleri, fizyolojik osmolarite ve osmolaliteye sahip olmalarıdır. Düşük osmolaliteye sahip olması

nedeni ile eklem aralığında daha az çözünürler. Moleküllerinin daha büyük olması nedeni ile diffüzyon oranları düşüktür. Sinoviyadan emilmesi geçikir. Bu nedenle monomerik ve dimerik kontrastlı ajanların görüntü kalitesi yüksektir. Bu ajanların bulunması ile epinefrin kullanımı azalmıştır. Çünkü bu ajanlar daha uzun görüntü alınmasını sağlar. Böylece epinefrin uygulanması ile oluşacak eklem içi reaksiyonları azaltır. Sinoviyal irritasyon bulguları minimuma iner. Bizim çalışmamızda kullandığımız İopromid noniyonik, suda çözünen, monomerik, 3 adet iyodinat atomu içeren bir kontrast ajandır. Suda çözünürlüğünün fazla olması yapısındaki iyodine benzen halkasındaki hidroksil grubudur. Yapısında karboksil grubu ve Na bulunmaz. 4 adet hidroksil grubu ve 3 adet iyodin atomu içerir. Bu nedenle kemotoksik ve osmotoksik etkilerinin diğer geleneksel iyonik ajanlara oranla daha az olması ve günümüzde sık kullanılması nedeni ile bu noniyonik monomerik kontrastlı ajanlar tercih edilmektedir. Kemotoksitesisi diğer geleneksel ajanlara göre oldukça düşüktür. Noniyonik dimerik kontrastlı ajanlara ise kemotoksitesisi oldukça yakındır. Sinoviyal membran üzerine olan inflamatuvar etkileri dimerik noniyonik ajanlar kadar düşüktür(3,4,22-29)

Kontrast maddenin intraartiküler uygulanması sonrası sinoviyal membranda histolojik anormalliklerin olduğuna yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır (23,44,47,52). Fichtner ve Weis % 76'lık 1ml ürografin ve 1ml % 50 'lik glikoz solüsyonlarını tavşan dizlerine enjekte etmişler. Enjeksiyon sonrası 3. saat ve 1. günde enjekte edilen maddelerin etkilerini araştırmışlar. Bu çalışmada 3.saat ve 1.günde glikoz solüsyonundan sonra çok az histolojik değişimin olduğunu saptamışlar. 2. Günde bu bulguların yok olduğunu saptamışlardır(52).

Bodnya ve arkadaşları tavşan dizinde sinoviyada tri-iodinat kontrast maddenin (diatrizoates ve acetrizoates) etkisini analiz ettiler(44). Bu çalışmada uygulamanın 2.saatinde hemoraji alanları, hücresel desquamasyon ve mukoid dejenerasyon, ödem, yuvarlak hücre hiperplazisi gibi geçici ve reversible inflamatuvar değişiklikler gözlemlenmişlerdir. Bu değişikliklerin 2. günde azalmaya başladığı, 4.günde tamamen geçtiğini bulmuşlardır. Bu sebeble çalışmada izlenen bulguların artrografi için kontrendikasyon teşkil etmediği sonucuna varmışlardır.

Björk ve arkadaşları tavşan diz eklemi içine dimerik salin solüsyonu enjekte ettikten sonra 4. ve 11. günde hayvanları incelemişler (23). Yapılan histolojik çalışmada hiç bir anormal bulgu saptamamışlardır.



Johanson ve Berner tavşan diz eklemi içine çeşitli kontrast ajanları injekte ettiler (47). Bu maddeler; ürografın % 60, metrizoic asit, iohalamic asit, iocarmic asit, metrizamid'dir. Uygulanan kontrastlı ajanların etkilerini 1. ve 7. gün olmak üzere araştırmışlardır. Bunların çoğunda kontrol grubu olarak serum fizyolojik verilen grupta dahil olmak üzere minimal inflamatuvar değişiklikler izlenmiş. Bu inflamatuvar değişiklikler; lökosit infiltrasyonu ve minimal sinoviyal hücre hiperplazisidir. Bu değişiklikler tüm olgularda görülmüş ve kontrast maddelerin osmolaritesi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu araştırmacılar sinoviyal reaksiyona, eklem kavitesi içerisine verilen kontrast maddenin miktarının rol oynadığı görüşünü bildirmişlerdir.

Resnick ve Pastershank 'ın yaptığı çalışmada tavşan diz eklemi içine 1,5 ml metilglukoamin diatrizoat ve diatrizoate Na uygulamışlardır (9). Bu maddelerin etkilerini 2. ve 24. saatte histolojik olarak araştırmışlar. Kontrol grubu olarakta serum fizyolojik verdikleri tavşan dizlerini kullanmışlardır. Fokal hücre hiperplazisi, ödem, eozinofili, vasküler değişiklikleri 2. ve 24. saatteki preparatlarda saptamışlardır. Bu çalışmada eklem içine kontrast madde verilmesinde sonra önemli hücresel değişimler ve büyük patolojiler gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda insan sinoviyal membranında bu bulguların hiç birine rastlanmamıştır. Bu çalışmacıların sinoviyal membrandaki histolojik olarak tespit ettikleri eozinofili, artrografi sonrası hastalarda görülen ağrı ve gerginliğin patogenezi hakkında bilgi verebilir.

Corbertti ve Malaesta'nın araştırmasında diz artrografisi çekilen 58 hastada ionik ve nonionik kontrast maddeler karşılaştırılmış (43). Nonionic grupta inflamatuvar değişikliklerin hiç olmadığı, sodyum içeren kontrast maddelerin diğerlerine göre daha büyük reaksiyon yaptığını saptamışlardır(43).

Feeris ve Goldberg çeşitli endikasyonlarla 177 hastaya omuz artrografisi uygulamışlardır (21). Kullanılan kontrast ajanlar; metrizamide, meglumine/sodyum diatrizoate, meglumine diatrizoate, lidokain,epinefrin ve hava kombinasyonlarıdır. İyonik monomeric pozitif kontrast maddelerin % 60'ında geç ve ciddi reaksiyonlar olurken, noniyonik kontrast maddelerde bu reaksiyon % 14 oranında görülmüştür. Çalışmada tek kontrastlı artrografi yöntemi, çift kontrastlı artrografi yöntemine göre tercih edilmiştir. Epinefrin ve sodyum içeren kontrastlı ajanlardan kaçınılmıştır. Noniyonik veya monovalant polimerik kontrast madde daha pahalı olmasına rağmen yan etkisi daha az ve etkin bir teşhis maddesi olarak bulunmuştur. Metrizamide gibi noniyonik suda çözünen, osmolalitesi ve osmolaritesi fizyolojik sıvılara uygun olan

kontrast ajanlarla çekilen artrografi sonrasında, ağrıda azalmalar bulunmuştur(21).

Bree, Bernadette ve Tshamala yaptıkları bir çalışmada köpeklerin scapulohumeral eklemlerinde pozitif kontrast artrografide kullanılan noniyonic monomerik (iopromid) ve dimerik (iotrolan) kontrast maddeleri kullanarak, etkilerini karşılaştırmışlardır (54). İyonik kontrast maddelerin direkt bir inflamatuvar etki oluşturduklarını ve bunun yanında yüksek osmolariteden dolayı eklem içine sıvı inflamasyonuna ve eklem gerilmesine yol açarak artrografi sonrası ağrı ve gerginliğe neden olduğunu bildirmişler. Noniyonik kontrastlı madde eklem tarafından daha iyi tolere edildiğini ve ikinci haftada eklem sinoviyası ve kartilajında histolojik değerlendirme yaptıklarında hafif lokal konjesyon, ödem, miksoid stromal dejenerasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu lezyonların nonspesifik ve injeksiyon travmasına ikincil olduğu sonucuna varmışlardır. Monomeric ve dimeric nonionic kontrast ajanlar arasında eklem kıkırdağı ve sinoviyal membranın 14 gün sonra yapılan histolojik incelemesinde fark bulunamamıştır. Radyolojik görüntünün kalitesi bakımından iki madde arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Radyolojik görüntü kalitesi iyi olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sinoviyal sıvıda protein, laktat dehidrogenaz ve lökosit değerlerine bakılmıştır. Noniyonik, Na ve karboksil grubu içermeyen kontrast maddelerde 1. ve 3. gün inflamatuvar yanıtın çok az olduğu bulunmuştur. Karboksil gruplarının yokluğunun ve hidroksil gruplarının çokluğunun kemotaksisi azaltığı bulunmuştur.

Bree, Rijssen ve Peremans tarafından köpeklerde yapılan pozitif kontrast omuz artrografilerinde Diatrizoate ve Ioxaglate kontrastlı ajanları karşılaştırmışlardır (49). Her iki maddenin artrografik kalitesini ve sinoviyal membrandaki inflamatuvar cevabını araştırmışlar. Artrografiden iki hafta sonra yapılan histolojik muayenede biceps tendonundan, sinoviyal membrandan ve artiküler kartilajdan biopsi örnekleri alınmış. Dokularda minimal ve normal değişikliklere rastlanmış. Minimal değişiklikler, hafif konjesyon, fokal ve miksoid dejenerasyon, ödem ve minimal mononükleer hücre infiltrasyonu olarak izlenmiştir. Bu lezyonlar nonspesifiktir ve karşı tarafta da oluşabilmektedir. Bu değişiklikler injeksiyona bağlı minör travmalardan dolayı ve önceden oluşan lokal travmalar sonucu oluştuğunu belirtmişlerdir. Her iki maddenin radyolojik kalitesi yaklaşık bulunmuştur.



Newber ve Munn çalışmalarında Na ve karboksil grubu içeren kontrast maddelerin ilk 24 saat içerisinde eklemde vasküler konjesyon ve ödem sonrasında eozinofili ve sinoviyada adezyon ve kontraksiyona yol açtığını bildirilmiştir (6).

Düşük osmolariteli noniyonic artrografik kontrast maddeler geleneksel hiperosmolar ve iyonik tipteki kontrast ajanlara göre daha iyi görüntüleme sağlamaktadır (53,54). Bree ve Bernadette çalışmasında 41 köpekte 60 omuz eklemine İopromid (Ultravist) ile Meglumün Na Diatrizoate (Ürografin) karşılaştırmışlardır. İopromidin artrografik görüntüleme kalitesinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır(55).

Biz bu çalışmada günümüzde sık kullanıldığı için noniyonik monomerik kontrastlı ajan değerlendirildi. Geleneksel iyonik artrografik maddelerin intraartiküler uygulanmalarında eklem içi ve sistemik yan etkilerinin çok fazla olduğu önceden yapılan çalışmalarda gösterilmişti (47,54,55). Noniyonik dimerik kontrastlı ajan ise pahalı olmasından dolayı ve yan etki açısından monomerik ajanlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmamasından dolayı tercih edilmedi (55).

Gd-DTPA'nın intravenöz kullanılmasından sonra minör yan etkiler görülmüştür. İnvitro çalışmalarda tavşanlarda Gd-DTPA'nın intraartiküler uygulanması ile ne makroskobik ne de mikroskobik olarak artiküler kartilaj ve sinoviyada değişikliklere yol açtığı gösterilememiştir (47). Hajek, Sartoris ve arkadaşları intraartiküler Gd-DTPA kullanılarak sinoviyal membran ve kıkırdak dokusu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır (37). Bu etkileri makroskobik, mikroskobik ve radyolojik tetkiklerle incelemiştir. Deney grubu olarak 30 tavşanın 26 dizini kullanmışlardır. Hayvanların sağ dizlerine 2 ml Gd\_DTPA, sol dizlerine serum fizyolojik ve sol dizlerinin bir bölümünde madde verilmeden injeksiyon yapılmış. Gd-DTPA ve serum fizyolojik uygulanan gruplar 2., 6., 12., 24. saatlerde ve 8. günde incelenmiş. Herhangi bir madde verilmeden injeksiyon yapılan grup ise 1., 3., ve 8. günlerde incelenmiş. Gd-DTPA dimeglumün uygulanan 3 dizde normal sinoviya bulunmuş. 4 dizde 2., 6., 24. saatlerde ve 8. günde sinoviyada minimal hiperplazi bulunmuş. 3 dizde 1., 3. ve 8. günlerde yüzeysel sinoviyal hücrelerde minimal fokal mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmiş. Serum fizyolojik uygulanan dizlerde 6.saat, 1. ve 8. günlerde sinoviyada minimal fokal konjesyon ve dilate damarlar saptanmıştır. 2 ve 72 saatlik serum fizyolojik grubunda yüzeysel sinoviyal hücrelerde minimal fokal mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmiş. Sadece

injeksiyon yapılan grupta orta derecede fokal sinoviyal hiperplazi, vasküler konjesyon ve minimal subsinoviyal lökosit infiltrasyonu izlenmiş. Tüm enjeksiyon yapılan hayvan dizlerinde subsinoviyal fibrozis görülmüş. Bu çalışmada serum fizyolojik ve Gd-DTPA verilen gruplar arasında minimal sinoviyal reaksiyon açısından bir fark bulunamamıştır. Ayrıca fokal sinoviyal hiperplazi ve orta derecede hücresel yanıt oluşmasında; eklem içi basınç artışının ve iğne ile yapılan travmaya bağlı reaksiyonun etkili olduğu düşünülmüştür. Üç ekleme herhangi bir madde vermeden yalnızca enjeksiyon yapıldığı halde sinoviyal fibrozisin, sinoviyal hiperplazinin ve orta derecede lökosit infiltrasyonunun görülmesi bu bulguları desteklemektedir. Gd-DTPA güçlü hidrofilik, yüksek osmolaritesi olan bir maddedir. Minimal sinoviyal değişikliklerin görülmesi osmolarite ile ilişkili değildir. Çünkü serum fizyolojik uygulanması ile eklem içinde benzer yanıtlar oluşmaktadır. Bu çalışmada Gd-DTPA'nın sinoviyal membrandan bir kaç saat içinde emildiği ve bu nedenle intraartiküler effüzyon oluşturmadığı gösterilmiştir. Emilim oranı iyonize kontrast ajanlara benzediği ancak emilim oranı için önemli olan molekülün molekül ağırlığı olduğu ve osmolaritenin önemli olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca hem bu araştırmada hem de diğerlerinde eklem kıkırdağında ve sinoviyal membranda Gd-DTPA'nın birikimine ait kanıt bulunamamıştır. Gd-DTPA'nın intraartiküler enjeksiyonu MRG'nin eklem hastalıklarında güvenilirliğini arttırmak için önerilmiştir(37-40).

Çalışmamızda kullanılan maddelerin uygulama süreleri boyunca eklem kıkırdağına ve sinoviyal membrana istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı sonucuna varıldı ( $p>0.05$ ). Buna rağmen iopromid ve Gd-DTPA uygulanmasından sonra sinoviyal membranda 1. saate ödem, hiperemi, hemoraji ve yüzey stromada vakuollü hücre artışına rastlandı. Serum fizyolojik uygulanmasında sonra ödem, hiperemi ve hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Serum fizyolojinin vücut pH'sına göre daha asidik olması ve eklem içi basınç artışına neden olması sonucu minimal reaksiyonların oluştuğunu düşündük. Bu değişikliklerin kısa bir sürede oluşmasının nedenini sinoviyal membran fizyolojisine bağlı emilin kısa sürede gerçekleşmesinden dolayı ve ayrıca intraartiküler enjeksiyonun yarattığı travmaya bağlı olabileceğini düşündük. Daha sonraki izlem süreleri 1.gün, 1.hafta ve 2.haftada ise bu bulguların giderek azaldığı görüldü. Özellikle her üç maddede hipereminin devam ettiğini gözlemlendi. Bunun nedenini de eklem içine uygulanan maddelerin molekül ağırlıklarına bağlı sinoviyal membranda meydana gelen reaktif reaksiyonlara bağladık. Serum

fizyolojik ile bu iki kontrast ajanın uygulanması arasında kıkırdakta ve sinoviyal membranda oluşan lokal etkiler bakımından istatistiksel bir fark bulunamadı. İopromid ile Gd-DTPA 'nın sinoviyal membran üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında 1.saatte ödem, hiperemi, hemorajinin, hücre infiltrasyonunun arttığı gözlemlendi. Bu bulguların noniyonik monomerik kontrastlı ajan iopromide Gd-DTPA'ya göre daha fazla olduğu görüldü. Bu etkilerin 1. haftaya doğru azaldığı ve 2. haftada ise biraz artış gösterdiği saptandı. Bunun nedeni de iopromidin osmotoksitesinin ve kemotoksitesinin yüksek olmasına bağlandı. Ayrıca Gd-DTPA'nın molekül yapısından dolayı daha az toksik etkide bulunduğu düşünüldü.

Çalışmamızda kullanılan maddelerin hiyalin kartilaj üzerine olan etkileri 1. saatte hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi, piknoz ve GAG boyanma azlığı olarak görüldü. Bu bulguların 2. haftaya doğru giderek azaldığını izledik. Kontrol grubu olarak uygulanan serum fizyolojinin eklem içi yan etkilerinin 1.saatte başlayıp, 1.günde biraz artıp, 2. haftaya doğru çok azaldığını gözlemledik. İntraartiküler en az yan etkinin kontrol grubunda oluştuğunu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını buldu. İopromid ve Gd-DTPA kullanımının hiyalin kartilaj dokusunda proliferasyon, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi , piknoz ve GAG boyanma azlığına neden olduğunu görüldü. Bu etkilerin iopromid de 1. saatte en fazla olduğunu ve 2. haftaya doğru giderek azaldığını saptadık.Gd-DTPA kullanımında ise 1. saatte bu bulgular başlayarak 1.günde bir artış gözlenmekte olup 2.haftaya doğru giderek azalmaktadır. İopromid ile Gd-DTPA arasında kıkırdak üzerine olan etkiler bakımından anlamlı bir fark yoktur. Çünkü iopromidin hiyalin kartilajdan emilimi osmolaritesinin yüksek olması nedeni ile Gd-DTPA'ya göre daha düşüktür. Gd-DTPA'nın intraartiküler yan etkileri iopromide göre daha yüksek görünmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Gd-DTPA 'nı kıkırdak dokusunda birikim göstermediği Hajek ve arkadaşları tarafından gösterilmişti (34). Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda Gd-DTPA'nın intraartiküler kullanımının güvenle yapılabileceği Engel, Hamilton ve arkadaşları tarafından kanıtlanmıştı(38).

Engel, Hamilton ve arkadaşlarının tavşan dizlerinde yaptıkları bir çalışmada Gd-DTPA'nın hiyalin kartilaj içine penetrasyonunu ve canlı kondrositlerle olan ilişkisini araştırmışlardır (38). GD-DTPA'nın intraartiküler uygulanmasından sonra kıkırdağa geçişi diffüzyonla sağlanmaktadır. Ancak kıkırdak dokusunun yüzeysel tabakasına kadar geçiş olmaktadır. Bu maddenin hiyalin kartilajın derin tabakaları tarafından

absorbe edilemediğini bulmuşlardır. Kartilajın üçte ikilik kısmına kadar geçebildiğini saptamışlardır. Kondrositlerinde bu maddeyle karşılaşma olasılıkları çok düşük bulunmuştur. Bu olasılık kullanılan maddenin ancak % 1,8'inin kondrositlere geçebildiğini bulmuşlardır.

Kontrast maddelerin kırıldak ve snovyal membran üzerindeki etkilerini araştıran bu çalışmamızın zayıf yönleri tıbbi uygulamada çok sayıda kontrast madde olmasına rağmen az sayıda radyoopak madde incelenmesidir. Diğer yağda eriyen ve perfluora karbon bileşiklerin etkileri araştırılmamıştır. Biz günümüzde sık kullanan iki ajanı inceledik. Kullanılan kontrast maddelerin molekül ağırlıkları ve osmolaritesi birbirine yakındı. Kimyasal yapısı, molekül ağırlıkları ve osmolariteleri birbirinden farklı ajanların etkilerinin de araştırılması gereklidir. Ayrıca ekleme uygulanan kontrast maddenin miktarı da sonuçları etkileyebileceği için araştırılmalıdır. Eklem içine uygulanan maddelerin etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için hayvan gruplarındaki sayıların artırılması gerekmektedir. Hücresel düzeyde oluşan bulguların iyi anlaşılabilmesi içinde daha ileri histolojik değerlendirmeler yapılması daha uygun olacaktır.

## SONUÇLAR

1. Noniyonik monomerik kontrastlı ajan iopromidin intraartiküler uygulanması sonucunda kıkırdak dokusunda 1. saatte piknoz, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi ve GAG boyanma azlığı izlendi. 1. günde bu bulgulara ek olarak hücre proliferasyonu görüldü. 1. ve 2. haftalarda ise piknoz, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi ve GAG boyanma azlığı azalarak devam etti.
2. Gd-DTPA uygulanan tavşanlarda 1. saate kıkırdak dokusunda piknoz, GAG boyanma azlığı, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi izlendi. 1. günde bu görülen etkilere hücre proliferasyonu eklendiği görüldü. 1. Ve 2. haftalarda bu bulguların giderek azaldığı saptandı.
3. Serum fizyolojik verilen kontrol grubunda 1. saatte kıkırdak dokusunda yalnızca hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi izlendi. 1.günde, 1. ve 2. haftalarda piknoz, GAG boyanma azlığı, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi gözlemlendi. Proliferasyon görülmedi.
4. Çalışmada kullanılan iopromid, Gd-DTPA ve serum fizyolojinin 1. saat, 1. gün, 1. ve 2. hafta da kıkırdak dokusunda pannus oluşumu, yüzey erezyonu ve kondrositlerde kümeleşme göstermedi.
5. Iopromid uygulanan tavşanlarda 1. saatte sinoviyal membranda ödem, hücre infiltrasyonu, yüzey stromada vakuollü hücre artışı, hiperemi ve hemoraji görüldü. 1.günde hücre infiltrasyonu, hiperemi ve hemoraji izlendi. 1. ve 2. haftalarda ise hiperemi ve hemoraji bulguları saptandı.
6. Gd-DTPA uygulanan tavşanlarda 1. saatte sinoviyal membranda ödem, hücre infiltrasyonu, hiperemi ve hemoraji görüldü. 1. günde yüzey hücre hipertrofisi, hiperemi ve hemoraji izlendi. 1. ve 2. haftalarda ise hiperemi ve hemoraji bulguları saptandı.
7. Serum fizyolojik uygulanan tavşanlarda 1. saatte sinoviyal membranda ödem, hücre infiltrasyonu ve hiperemi görüldü. 1.günde, 1. ve 2. haftalarda ise sadece hiperemi izlendi

## ÖZET

Bu çalışmada rutin artrografide kullanılan noniyonik monomerik kontrastlı ajan iopromid ile MRG artrografide kullanılan Gd-DTPA'nın eklem içine uygulanması sonucunda eklem kıkırdağı ve sinoviyal membran üzerine olan etkilerini 1.saat, 1.gün, 1.hafta ve 2.haftada histolojik olarak incelendi. Kontrol grubuna serum fizyolojik uygulandı. Histolojik muayene olarak ışık mikroskopisi kullanıldı.

İopromidin kıkırdak üzerine olan etkileri 1. saatte, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi piknoz ve GAG boyanma azlığı olarak bulundu. Bu etkileri 1. gün, 1. ve 2. haftalarda azalarak devam etti. Sinoviyal membranda oluşturdukları etkiler 1.saatte ödem, hücre infiltrasyonu, yüzey stromada vakuollü hücre artışı, hiperemi ve hemoraji şeklindeydi.. 1. ve 2. haftalarda ise hiperemi ve hemoraji bulguları görüldü.

Gd-DTPA uygulanan tavşanlarda 1. saate kıkırdak dokusunda piknoz, GAG boyanma azlığı, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi izlendi. .1 günde bu görülen etkilere hücre proliferasyonu eklendiği görüldü. Sinoviyal membranda 1.saatte ödem, hücre infiltrasyonu, hiperemi ve hemoraji izlendi. 1.günde. 1. ve 2. haftalarda ise , hiperemi ve hemoraji bulguları saptandı.

Serum fizyolojik verilen kontrol grubunda 1. saatte kıkırdak dokusunda yalnızca hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi izlendi. 1.günde , 1. ve 2. haftalarda piknoz, GAG boyanma azlığı, hipertrofi ve yoğun glikojen birikimi gözlemlendi. Proliferasyon görülmedi. Sinoviyal membranda 1. saatte ödem, hiperemi ve hemoraji bulguları görüldü. 1. ve 2. haftalarda sadece hiperemi görüldü.

Bu uygulanan kontrastlı ajanlar ile kontrol grubu zamana bağlı karşılaştırıldığında, oluşturdukları etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ , Mann Withney U Testi). Fakat kullanılan her üç maddeninde minimalde olsa eklem kıkırdağı ve sinoviyal membran üzerinde bir takım geçici değişiklikler oluşturduğu görüldü. Bu değişikliklerin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha ileri histolojik incelemelere gereksinim vardır.



## KAYNAKLAR

1. Greenspan A: Introduction to orthopedic radiology.In: Greenspan A ed. Orthopedic Radiology, Philadelphia:.Lippincott Williams-Wilkins, 2000, pp:19-42.
2. Resnick D: Arthrography, Tenography and Bursography. In: Resnick D, Niwayama G eds. Diagnosis Bone and Joint Disorders, Philadelphia:.W.B.Saunders Company,1988, pp: 302-440,
3. Kaya T, Adapınar B, Özkan R: Kontrast maddeler.Temel radyoloji Tekniği. Bursa Nobel Kitapevi.1998; pp:261-73.
4. Ozan O: Radyolojide kullanılan kontrast maddeler.Radyolojik Temel Fizik Kavramlar.İzmir Nobel Kitapevi.1998, pp: 247-73.
5. Val M.Runge and K.L.Nelson:Contrast Agents.In: Stark D D,Bradley W G:eds. Magnetic Resonance Imaging. Mosby Boston.Vol 1.1999; pp257-296.
6. A.H.Newberg, C:S:Munn, A.H.Robbins: Complications of Arthrography.Radiology 1985; 155: 605-606.
7. Newberg AH, Newman JS, Wetzner SM: Complications of arthrography. Semin Musculoskelet Radiol .1998;2(4): 345-348.
8. Torsten A: Relations between chemical structure, animal toxicity and clinical adverse effects of contrast media. In:Enge I, Engren J eds. Patient safety and adverse events, in contrast medium examination. 1988; pp:25-45.
9. Resnick D , Niwayama G, S.H.Pasrershank, L.Danzig, P.Haghighi: The effect of water soluble contrast media on the synovial membrane.Radiology 1982; 143:331-334.
10. Resnick D, Niwayama G: Developmental Anotomy of Joints. In: Resnick D, Niwayama G eds. Diagnosis Bone and Joint Disorders, Philadelphia:.W.B.Saunders Company,1988, Volume 2 pp: 604-47.
11. K.L.Moore, A.F.Dalley: Clinically Oriented Anatomy. 1998:27-34.
12. Resnick D, Niwayama G: Examination of Synovial Fluid and Synovial Membrane. In: Resnick D, Niwayama G eds. Diagnosis Bone and Joint Disorders, Philadelphia:.W.B.Saunders Company,1988, pp: 792-802.



13. Bloom and Fawcett; Bone and Joint Histology. In: Bloom and Fawcett A Textbook of Histology : Philadelphia.W.B.Saunders Company 1990 pp;230-33.
14. Peter G. Bullough; Joints. In: Sternberg S S.ed. Histology for Pathologists; Philadelphia Lippincott, Raven Publishers. 1997 pp;107-26.
15. Gurley A M, Kasali O M:Bone. In : Gurley A M ed Histology for Pathologist,Stenberg S S Raven Press, New york,1992, 61-80.
16. P.G.Bulloough. Joints. In: Sternberg S S.ed. Histology for Pathologits: Philadelphia Lippincott, Raven Publishers. 1999 pp:107-26.
17. Resnick D, Niwayama G;Articular Cartilage Physiology and Metabolism. In: Resnick D, Niwayama G eds. Diagnosis Bone and Joint Disorders, Philadelphia.W.B.Saunders Company,1988, pp:756-78.
18. Ege R: Kıkırdak Fizyolojisi.Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları;3. Baskı. Ankara: Yargıçoğlu matbaası. 1980 Cilt 1,pp:14 – 32.
19. Leeson P:. Specialized Connective Tissue: Cartilage and Bone.In: W.B Saunders International Edition;.Text/Atlas of Histology: 1988,pp:161-7,
20. Poole R A: Cartilage in Health and Disease.In: McCarty D J., Koopman W J. Arthritis and Allied Conditions.Philadelphia.Lea and Febiger. 1993; Volume 1:pp:279-333.
21. Feeris M, Ronald P. Goldberg, Grace Wyshak, R.F.Kilcoyne: Shoulder Atrthrography: Comparison of Morbidity after Use of Various Contrast Media: Radiology 1985; pp:339-41.
22. Bourin M, Jolliet P, Ballereau F. An overview of the clinical pharmacokinetics of X-Ray contrast media. Clin. Pharmacokinet 1997; 32(3):180-93.
23. Björk L, Erikson U, Ingelman B. A new type contrast medium in arthrography.J.Bone Surgery:1970,154:606-10.
24. Lasser EC:Allergy and allergic-likereactions in relation to contrast media. In:Enge I, Engren J eds. Patient safety and adverse events, in contrast medium examination. 1988; pp:57-63.
25. Krause W: Preclinical characterization of iopromide. Investigative Radiolgy,1994;29 Supplement 1:521-32.

26. Hartwing P, Mützel W and Taenzer V: Pharmacokinetics of iohexol, iopromide and iosimide compared with meglumine diatrizoate Contrast Media Pharmacokinetics,1983. 1:220-32.
27. Mützel W, Speck U, Weinmann JH: Pharmacokinetics of iopromide in rat and dog. Contrast Media Pharmacokinetics,1983;85-90.
28. Krause W, Schöbel C and Press R: Preclinical testing of iopromide 2<sup>nd</sup>. Communication: Toxicological evaluation Arzneimittel-Forschung/Drug Research 1994; 44(11),11,1275-9.
29. Krause W, Press R and Frenzel T: Preclinical testing of iopromide. 1<sup>st</sup> Communication: Pharmacological evaluation. Arzneimittel-Forschung/Drug Research 1994; 44(11),10,1162-6.
30. Stacul F: Current iodinated contrast media. Eur. Radiol.2001;11:690-7.
31. Bree H, Rijssen B, Ham L: Comparison of nonionic contrast agents iohexol and iotrolan for cisternal myelography in dogs. Am J Vet Res 1991,Vol 52,No.6 926-33.
32. Hudgins PA, Elster AD and Kashanian FK: Efficacy and safety of gadopentetate dimeglumine in the evaluation with a suspected tumor of the extracranial head and neck. J. Magnetic Resonance Imaging 1993;3:345-9
33. Modl JM, Sether LA, Haughton VM, Kneeland JB: Articular cartilage: Correlation of histologic zones with signal intensity at MRI. Radiology 1991;181:853-5.
34. Hajek PC, Baker LL, Sartoris DJ, Neumann CH, Resnick D:MR Arthrography: Anatomic-Pathologic investigation.. Radiology 1987;163: 141-7.
35. Goldstein H, Kashanian FK, Blumetti RF, Hugo FP:Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in U.S.clinical trials.Radiology 1990;174: 17-23.
36. Valk J, Algra PR, Hazenberg CJ and Svaland MG: A double blind comparative study of gadodiamid injektion and gadopentatate dimeglumine in MRI of the central nervous system. Neuroradiology 1993; 35:173-7.
37. Hajek PC, Sartoris DJ, Morin VG, Haghighi P, Engel A and Resnick D: The effect of intraartikuler gd-DTPA on synovial membrane and cartilage. Investigative Radiology 1990;25:179-83.

38. Engel A, Hamilton G, Hajek P, Fleischmarn A: Invitro uptake 153 gadolinium and gadolinium komplexes by hyaline articular cartilage. E.J. Radiol .1990;11(2);104-6.
39. Greisberg JK, Wolf JM, Wyman J, Zou L, Terek RM: Gadolinium inhibits thymidine incorporation and induces apoptosis in chondrocytes. Journal of Orthopaedic Research 2001;19:797-801.
40. Engel A: Magnetic rezonans knee arthrography. Enhanced contrast by gadolinium complex in the rabbit and human. Acta Ortho. Scand 1990;61(Suppl 239) 1-54.
41. Chandnani VP, Ho C, Trudell D, Resnick D: Knee hyaline cartilage evaluated with MRI: A cadaveric study involving multiple imaging sequence and intraartikuler injektion of gadolinium and saline solution. Radiology 1991; 178:557-61.
42. Bashir A, Gray M, Boutin RD, Burstein D: Glycosaminoglycan in articular cartilage: In vivo assessment with delayed Gd-DTPA enhanced MRI. Radiology 1997; vol 205,2;551-8.
43. Corbetti F, Malatesta V, Punzi L, Vigo M, Todesco S: Knee arthrography: Effects of various contrast media and epinephrine on synovial fluid. Radiology 1986;161:195-8.
44. Bodya IF, Mikliaev Yiyakovetz VY: Response of the synovial membrane through the introduction into the joint cavity of liquid contrast mediums. Ortho. Travmatol. Protez 1973; 34:53-7.
45. Murray RC, Forrai E: Transitory eosinophilia localised in the knee joint after pneumarthrography. J. Bone Joint Surg (Br) 1950;32:74-83.
46. Laerum F, Enge I: Contrast media properties in interventional radiology. In: Enge I, Engren J eds. Patient safety and adverse events, in contrast medium examination. 1988; pp:147-167.
47. Johansen JG, Berner A: Arthrography with Amipaque (metrizamid) and other contrast media. A roentgenographic and histologic evaluation in rabbits.; Invest Radiol 1976;11 (6) ,534-40.
48. Çavuşoğlu İ.: Kinolon grubu antibiyotiklerin kırıldak dokusu üzerine etkileri. Doktora Tezi. Bursa 1995.

49. Bree H, Rijssen B, Peremans J: A comparison of diatrizoate and ioxaglate for positive contrast shoulder arthrography in dogs. *Veterinary Radiology*. 1991 Vol 32.No.6.,291-6.
50. Burkhardt J.E., Hill M.A., Carlton W.W., Kesterson J.W.: Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet Pathol*.1990:27,162-70. 5
51. Schoenberg N: Interventional Radiology and angiography. In: Spivak J, Di Cesare D, Feldman S eds. *Orthopaedics A Study Guide* Boston:Mc Graw-Hill.1999:183-191.
52. Fichtner HJ, Weiss JW: Gelenkschädigung durch Kontrastagent. *Bruns Beitr Klin Chir*. 1963:207:164-71.
53. Kopka L, Funke M, Fischer U, Keating D, Oestmann J, Grabbe E.: MR arthrography of the shoulder with gadopentetate dimeglumine: influence of concentration, iodinated contrast material, and time on signal intensity. *AJR Am J Roentgenol* 1994 Sep;163(3):621-3.
54. Bree H, Rijssen B, Tshamala M, Maenhout T: Comparison of the nonionic contrast agent, iopromid and iotrolan, for positive-contrast arthrography of the scapulohumeral joint in dogs. *Am. J. Vet. Res.*1992;Vol 53 No 9, 1622-6.
55. Bree H, Rijssen B Positive contrast shoulder arthrography with iopromide and diatrizoate in dogs with osteochondroisis. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 1995;Vol. 36 No.3, 203-6.
56. Krause W, Miklutz H, Kollenkirchen H and Heimann G: Physicochemical parameters of X-Ray contrast media. *Investigative Radiology*. 1994, 29(1):72-80