



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**RAT OSTEOARTRİT MODELİNDE FARKLI İNTRAARTİKÜLER  
ENJEKSİYON TEDAVİLERİNİN YÜRÜME ANALİZİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ceyhun ÇAĞLAR**

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA-2019**



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**RAT OSTEOARTRİT MODELİNDE FARKLI İNTRAARTİKÜLER  
ENJEKSİYON TEDAVİLERİNİN YÜRÜME ANALİZİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ceyhun ÇAĞLAR**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mahmut UĞURLU**

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA-2019**

## TEŞEKKÜR

Birlikte çalışma ve eğitim alma fırsatı bulduğum, kliniğimizin idari ve eğitim sorumlusu olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nihat TOSUN'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tezin yazılması boyunca benden bilgilerini, desteğini ve sabrını esirgemeyen, asistanlık hayatım boyunca engin bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mahmut UĞURLU'ya, bana ve bu çalışmaya kattığı emeklerinden ötürü Dr. Öğretim Üyesi Halil KARA'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık hayatıma başladığım ilk günden bu yana asistanlık yıllarıma çoğunda birlikte çalıştığım, bana bilgi birikimlerini ve tecrübelerini aktarmakla kalmamış aynı zamanda ağabeylik yapmış kişiler olan Prof. Dr. Kasım KILIÇARSLAN'a, Doç. Dr. M. Nedim AYTEKİN'e, Doç. Dr. M. E. Atıf AKSEKİLİ'ye, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim ve çok değerli tecrübeler edindiğim Prof. Dr. D. Ali ÖÇGÜDER'e, Prof. Dr. Şükrü SOLAK'a, Doç. Dr. Osman TECİMEL'e, Doç. Dr. Ahmet FIRAT'a, Doç. Dr. Çetin IŞIK'a, Op. Dr. Temel OĞUZ'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık yıllarım boyunca isimlerini buraya yazmakla bitiremeyeceğim, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma, bana her zaman sevgi ve saygı göstermiş, yardımcı olmuş servis ve ameliyathanemizin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, bana koşulsuz ve şartsız ellerinden gelebileceğinin çok daha fazlasını sunan, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim canım anneme ve babama sonsuz saygı ve sevgimle teşekkür ederim. Bu günlere sizler sayesinde geldim. Ayrıca çok sevdiğim kardeşim Ece'ye sevgilerimi sunarım.

Son olarak asistanlık hayatım boyunca ve bu tezin yazılma süresince bana büyük bir sabır göstermiş, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşim Selmin ÇAĞLAR'a en derin sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ceyhun ÇAĞLAR

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>ii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
2.1. Yürümenin Tanımı ve Yürüme Biyomekaniği.....	5
2.1.1. Yürüme Fazları .....	6
2.1.2. Vücut Ağırlık Merkezi.....	7
2.1.3. Yürümenin Belirteçleri ve Amacı.....	8
2.1.4. Dinamik Yürüme .....	11
2.1.5. Vücudun Yürüme Birimleri .....	13
2.2. Diz Eklemi Anatomisi .....	14
2.2.1. Diz Eklemine Katılan Kemik Yapılar .....	15
2.2.2. Patellofemoral Eklem .....	19
2.2.3. Tibiofemoral Eklem.....	19
2.2.4. Diz Eklemine Bağlı .....	20
2.2.4.1. Çapraz Bağlar.....	21
2.2.4.2. Ön Çapraz Bağ .....	21
2.2.4.3. Arka Çapraz Bağ.....	22
2.2.4.4. Kapsül Dışı Bağlar .....	23
2.2.4.5. Patellar Ligaman .....	24
2.2.4.6. Fibular Kollateral Ligaman .....	24
2.2.4.7. Tibial Kollateral Ligaman .....	25
2.2.4.8. Oblik Popliteal Ligaman .....	25
2.2.4.9. Arkuat Popliteal Ligaman .....	25
2.2.5. Dizin Tabakaları .....	26
2.2.6. Muskulotendinoz Yapılar .....	27

2.2.7. Dizin Kanlanması ve İnnervasyonu .....	28
2.2.8. Dizin Biyomekaniği .....	30
2.3. Osteoartrit .....	35
2.3.1. Kıkırdak Dokunun Histolojisi .....	35
2.3.1.1. Hyalin Kıkırdak .....	36
2.3.1.2. Matriks .....	37
2.3.1.3. Kondrositler .....	37
2.3.2. Kıkırdak Dokunun Histofizyolojisi .....	37
2.3.2.1. Büyüme .....	38
2.3.2.2. Rejenerasyon .....	38
2.3.3. OA Etiyolojisi .....	39
2.3.4. OA Risk Faktörleri .....	39
2.3.5. OA Sınıflaması .....	40
2.3.6. OA Patolojisi .....	41
2.3.7. OA'lı Eklem Kıkırdağındaki Biyokimyasal Değişiklikler .....	42
2.3.8. Kimyasal (Şimik) OA .....	42
2.4. Osteoartrit Tedavisi .....	44
2.4.1. Hyalüronik Asit .....	45
2.4.2. Kortikosteroid .....	47
2.4.3. Platelet Rich Plasma (PRP) .....	49
2.4.4. Astaksantin .....	52
2.5. Catwalk XT 10 Yürüme Analizi Sistemi .....	53
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>58</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>61</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>69</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>71</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>73</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>88</b>
<b>EK-1. Etik Kurul Kararı .....</b>	<b>88</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Yürüme döngüsü .....	2
Şekil 2.1. Yürümenin fazları ve döngüdeki sürelerinin oranları.....	6
Şekil 2.2. Yürümenin basma fazının alt bölümleri. TT : Topuk teması DB : Düz basma BO : Basma ortası TK :Topuk kalkışı BPK : Başparmak kalkışı .....	6
Şekil 2.3. Yürümenin salınım fazının alt bölümleri .....	7
Şekil 2.4. Vücut ağırlık merkezinin dikey (kırmızı kesintisiz çizgi) ve yatay (mavi kesik çizgi) düzlemdeki hareketlerinin oluşturduğu eğriler ve bunların birleşiminden oluşan 8 şekli .....	8
Şekil 2.5. Altı belirteç teorisinde D1-pelvik rotasyon (kırmızı çizgi) ve D6- gövdenin lateral yer değiştirmesi (kesik çizgi).....	10
Şekil 2.6. Sarkaç ve ters sarkaç.....	12
Şekil 2.7. Salınım sarkaç, basma fazında ise ters sarkaç modeli işlemektedir. ....	12
Şekil 2.8. Kuo'ya göre adım geçişleri ve iş yükü. Yeşil oklar negatif işi, kırmızı oklar pozitif işi temsil etmektedir.....	13
Şekil 2.9. Femur distal ucu .....	16
Şekil 2.10. Tibia plato (tibia proksimali eklem yüzeyi), L: Lateral plato; M: Medial plato.....	17
Şekil 2.11. Patella ve eklem yüzleri.....	18
Şekil 2.12. Eklem içi kemik dışı yapılar .....	20
Şekil 2.13. Ön ve arka çapraz bağlar (önden görünüm) .....	22
Şekil 2.14. Ön ve arka çapraz bağlar (arkadan görünüm).....	23
Şekil 2.15. Kapsül dışı bağlar (önden görünüm) .....	24
Şekil 2.16. Kapsül dışı bağlar (arkadan görünüm) .....	26
Şekil 2.17. Popliteal arterin eklemeye verdiği dalları .....	29
Şekil 2.18-2.19. Dizin kanlanması.....	29
Şekil 2.20. Alt ekstremitenin mekanik ve anatomik aksları .....	32
Şekil 2.21. Anlık dönme merkezleri .....	33
Şekil 2.22. Dize etkiyen kuvvetler (Maquet) .....	35
Şekil 2.23. OA da patolojik değişim.....	41
Şekil 2.24. Monosodyumiyodoasetat (MIA) moleküler yapısı.....	43

<b>Şekil 2.25.</b> MIA'nın OA oluşumu aşamasındaki patofizyolojisi.....	44
<b>Şekil 2.26.</b> HA moleküler yapısı.....	45
<b>Şekil 2.27.</b> Santrifüj edilmiş tam kan.....	49
<b>Şekil 2.28.</b> PRP hazırlanışı .....	50
<b>Şekil 2.29.</b> ASTA moleküler yapısı .....	52
<b>Şekil 2.30.</b> Diz eklemi içine enjeksiyon uygulama yöntemi.....	53
<b>Şekil 2.31.</b> Catwalk genel görünüm.....	54
<b>Şekil 2.32.</b> Catwalk yürüme platformu .....	55
<b>Şekil 2.33.</b> Catwalk sisteminde ayak izlerinin kaydı .....	56
<b>Şekil 2.34.</b> Catwalk sisteminde kaydedilen verilerin analizleri.....	56
<b>Şekil 2.35.</b> Catwalk sisteminde veri analizleri ve sınıflandırmalarının ardından elde edilen değerlerin tablo ile sunulması.....	57

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> American Collage of Rheumatology (ACR) Kriterleri.....	48
<b>Tablo 4.1.</b> Catwalk analiz sistemine göre bazal ve OA sonrası parametreler .....	61
<b>Tablo 4.2.</b> Catwalk analiz sistemine göre enjeksiyonlar sonrası parametreler.....	62





## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 4.1.</b> Ortalama koşu süresi gruplara göre dağılımı.....	62
<b>Grafik 4.2.</b> Ortalama hız gruplara göre dağılımı.....	63
<b>Grafik 4.3.</b> Ortalama duruş gruplara göre dağılımı.....	64
<b>Grafik 4.4.</b> Maksimum temas yoğunluğu gruplara göre dağılımı.....	64
<b>Grafik 4.5.</b> Adım uzunluğu gruplara göre dağılımı .....	65
<b>Grafik 4.6.</b> Salınım hızı gruplara göre dağılımı .....	66
<b>Grafik 4.7.</b> Ayak izi uzunluğu gruplara göre dağılımı.....	67
<b>Grafik 4.8.</b> Ayak izi genişliği gruplara göre dağılımı .....	67
<b>Grafik 4.9.</b> Ayak izi alanı gruplara göre dağılımı .....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACL</b>	: Anterior cruciate ligaman (ön çapraz bağ)
<b>ASTA</b>	: Astaksantin
<b>Catwalk</b>	: Noldus Catwalk XT 10 yürüme analiz sistemi
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>cm<sup>2</sup></b>	: Santimetrekare
<b>ESWT</b>	: Ekstrakorporal şok dalgası
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>HA</b>	: Hyalüronik asit
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>İA</b>	: İntraartiküler
<b>MİA</b>	: Monosodyumiyodoasetat
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>PCL</b>	: Posterior cruciate ligaman (arka çapraz bağ)
<b>PRP</b>	: Platelet rich plasma
<b>sn</b>	: Saniye
<b>VİP</b>	: Vazoaktif intestinal peptid

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir yerden bir yere hareket etmek amacıyla, en az biri her zaman yer ile temas halinde olacak şekilde, destek ve ilerlemek için iki bacağın birlikte kullanılmasına yürüme denir. (1,2) Yürüme sırasında gözlenen normal dışı bir eğilimin sayısal verilerle belirlenebilmesi için, öncelikle normal yürüyüş parametrelerinin tanımlanması gerekmektedir. Bu tanım yapılırken cinsiyete, yaşa ve vücut yapısına göre bir sınıflamanın yapılması gerekmektedir. Örneğin, yaşlı bir insanın yürüyüş analizinden elde edilen parametrelerin genç bireylerdekiyle aynı olması beklenmemelidir. (2,3,4,5)

Yürüme, sürekli kendini tekrar eden hareketlerden oluşur. Bu hareketler topluluğu, bir yürüyüş döngüsü olarak tanımlanır. (2) Aslında yürüme, beyinde başlar. Bu nedenle yürüme sorunlarında değerlendirme, beyinden medulla spinalise, oradan da kas ve eklemlere doğru olmalıdır. Yürüme döngüsü iki fazdan oluşur. Bunlar duruş ve salınım fazlarıdır.

1. Duruş Fazı: Tüm yürüme döngüsünün %60'ını oluşturur ve beş birimden oluşur. Bunlar; ilk temas (YT), yüklenmeye cevap (YC) (loading response), orta duruş fazı (ODF), terminal duruş (TD), salınım öncesi (SÖ) alt birimlerdir. YT ve SÖ esnasında her iki ekstremitede, yerle temas halindedir ki, buna çift destek adı verilir (Şekil 1).

2. Salınım Fazı: Bu faz, SÖ ile birlikte yürümenin ilerleme safhasını oluşturur. Salınım fazı üç birimden oluşur. Bunlar, ilk salınım (İS), orta salınım (OS), terminal salınım (TS) olarak sıralanabilir. (Şekil 1.1). Yürüme analizi sırasında önemli bazı kullanılmaktadır. Bu terimler:

Adım; bir ayağın yerle temas halinde iken diğer ayağın yerle temasa geçme eylemi.

Adım uzunluğu; Bir adımda kat edilen mesafe.

Adım genişliği; Her iki ayağın topuklarının, yere değdikleri noktalar arasında yürüyüş yönüne dik olarak ölçülen uzaklık.

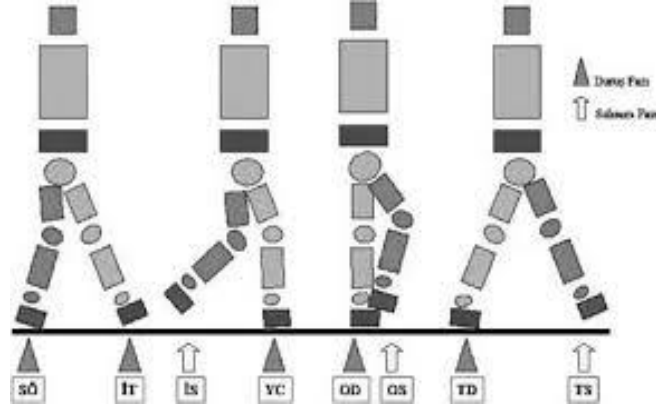
Stride (çift adım); iki adım

Stride süresi; tek stride için geçen süredir.

Stride uzunluğu; tek stride içerisinde kat edilen mesafe.

Kadans; birim zamanda atılan adım sayısı (adım / zaman).

Hız; birim sürede kat edilen mesafe (uzaklık/zaman).



Şekil 1.1.Yürüme döngüsü

#### Yürüme Analizi Teknikleri:

1.Gözleme dayalı: Video eklenirse daha güçlü bir yöntem haline gelir. Belirgin yürüme anomalilerini ortaya koyabilir. Ancak sonuçları subjektiftir, hafif anomalileri ortaya koyamaz. (6)

2.Adım analizi: Zaman ve mesafe ile ilgili kantitatif değerler elde edilir. Kolay ve hızlı uygulanır ve az yer kaplar, ancak açısal kinetik ve kinematik analize izin vermez. Ölçüm için hastanın tam bir salınım fazı (ayak yerden kalkarak) yapması gerekmektedir.

3.Açısal kinematik analiz: Objektif ve kantitatif veriler elde edilmesine olanak sağlar. Eklem açısal hareketlerini gösterir. Teknik olarak eğitilmiş personele ve geniş bir alana ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca kısıtlı taşınabilme özelliğine sahiptir.

4.Kuvvet levhası ve basınç levhası analizleri: Eksternal kuvvetler ölçülür. Ters dinamik analizlere izin vererek duruş fazında yük dağılımı ile ilgili bilgi verir. Tek başlarına sınırlı kullanıma sahiptir. Sabit kurulum gerektirir, eğitilmiş personele ihtiyaç duyulur. (7,8)

5. Elektromyografik (EMG) analizler: Kas fonksiyonu ve motor performans hakkında bilgi verir. Kinetik ve kinematik parametrelerin birlikte yorumlanabilmesini sağlar. Eğitilmiş elemana ihtiyaç vardır. İnvaziv bir işlemdir.

6.Videofloroskopik analizler: Kemik ve implantların direkt olarak gözlenmesini sağlar, eksternal işaretlere ihtiyaç duyulmaz. Teknik açıdan eğitilmiş elemanlara ihtiyaç duyulur.

Yürüme analizi bugün için, klinik kullanımı olan yardımcı bir araç olarak görülmektedir. Yürüme analizi nadiren bir hastalığın tanısında kullanılmaktadır. Bir nöromusküler ve kas-iskelet sistemi hastalığının evresi, bileşenleri ve hareket üzerine olan etkisini belirleme amacıyla kullanılmaktadır. (9) Sağladığı kantitatif veriler sayesinde tedaviyi planlamada ve sonuçların takibinde önemlidir. Günümüzde daha çok nöromusküler hastalıkların tedavi planlaması ve takibinde kullanılmakla birlikte osteoartrit (OA) hastalığında da yeri vardır.

OA en sık görülen artrit formu olup prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Özellikle ileri yaş ve obezite OA için ciddi risk faktörleridir. (10,11) En sık dizde görülmekle birlikte kalça,bel,el bölgesi veya vücudun herhangi bir eklemi tutabilir. (12) Diz OA yaşlılarda en sık görülen fiziksel yetersizlik nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre OA en sık 6. engellilik sebebidir ki (13) bu konuda astım ile kıyaslanabilir. (14,15) Elli beş yaş üzeri erişkinlerde semptomatik diz OA prevalansı %13 olarak bildirilmiştir. Esas semptomları eklem ağrısı, sertliği ve efüzyona bağlı hareket kısıtlılığıdır. (16) OA sadece eklem kıkırdağını değil, subkondral kemik, ligamanlar, kapsül, sinovyal membran ve periartiküler kaslar dahil tüm eklem yapılarını etkilemektedir ve bir organın (sinovyal eklem) bozukluğudur. Eklemde oluşan mekanik bir hasar sonucu başlayan OA, eklemi iyileştirme ve anormal biyomekaniği düzeltme çabası olarak tanımlanabilir. (17) OA için uzun süredir kullanılan primer ve sekonder olarak sınıflandırılmasından uzaklaşmıştır, çünkü OA her zaman bir duruma sekonder olarak gelişmektedir. Diz OA tanısı klinik pratikte öykü ve fizik inceleme ile yapılmalıdır. Radyografi klinik düşüncüyü desteklemek ve başka patolojileri dışlamak amaçlı kullanılır. OA tedavisinde farmakolojik, non-farmakolojik, intraartiküler ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. (18)

OA da hastalar, ağrı, instabilite, nöromusküler hastalık ve kas güçsüzlüğüne bağlı olarak yürüme paternlerini değiştirirler ve mevcut durumlarına uygun bir şekilde adapte ederler. Kalça OA lı hastalar, ağrı ve fleksiyon kontraktürü nedeniyle yürümelerini değiştirirler. Hareket genişliği kısıtlandığından normalde duruş fazı sırasında beklenen maksimum ekstansiyon, ya olmaz veya tersine döner. Bu durumu telafi etmek için hasta, lomber lordozunu artırır veya pelvise fleksiyon verebilir. (19,20) Ayak bileği OA ve yürüme analizi konusunda yapılan tek çalışmada Khazzam ve arkadaşları, OA'lı hastalar ile normal kişileri karşılaştırdığında, OA lı hastaların duruş

fazında uzama, adım uzunluğunda kısalma, kadansta azalma ve yürüme hızının normalin %66,96'sı olduğunu tespit etmişlerdir. (21) Diz instabilitelerinde ortaya çıkan yürüme paterni, video hareket analizi ve yüzey EMG yöntemleri kullanılarak değerlendirilebilir. Kuadriseps kas fonksiyonu ile fleksiyon ve ekstansiyon momentlerinin değerlendirilmesi mümkün olmakla birlikte klinik kullanımı oldukça kısıtlıdır. (22)

Yürüme analizi için geliştirilmiş olan cihazlardan bir tanesi de Noldus Catwalk XT Yürüyüş Analiz Sistemidir (Catwalk). Catwalk mekanik öğrenim temelli bir yaklaşım olup hedef kutuya doğru gönüllü olarak cam zemin üzerinde çapraz geçiş sağlayan fare ve ratlar için yürüyüş analiz sistemidir. (23) Yürüyüş esnasında ayak izleri otomasyonla yakalanıp kaydedilmektedir. (24)

Bizim çalışmamızda ise ratlar tercih edilmiştir. Ratların tercih edilme nedenleri ise diz anatomi ve biyomekaniklerinin insan dizine çok benzer olması, kullanılan diz içi enjeksiyonların insanlara benzer şekilde uygulanabilmesi ve ratların Catwalk için uygun denekler olmasıdır.

Bu çalışmanın amacı, dizleri tamamen sağlıklı olan ratların önce dizlerinde kimyasal olarak OA oluşturulup ardından farklı intraartiküler (İA) farmakolojik ajanlarla tedavi edilmesi ve bunlar arasındaki anlamlı farklılıkların bilgisayar destekli otomasyon programı tarafından tespit edilip ayrıştırılıp ayrıştırılamayacağını değerlendirmektir.

Mekanik öğrenme yaklaşımımızda sağlıklı ratların verileri toplanıp kaydedilmiştir. Ardından kimyasal OA oluşturulup 4 hafta beklenerek kayıtlar alınıp normal değerlere göre ne kadar değişim olduğu ölçüldü. Son olarak 4 farklı gruba ayrılıp 4 farklı tedavi modeli ile hangi grupta normal değerlere ne kadar yaklaşıldığı ölçüldü. Bu performanstaki değişikliğin çalışmaya dahil edilen hayvan sayısına dayandığını analiz ettik. Çalışmamızın bilimsel katkısı, istatistiki tekniklerle yaptığımız tüm tedavi gruplarına dahil edilen özelliklerin ileri analizi model yorumlamaya yardım etmiştir.

Sonuç olarak yaklaşımımız Catwalk dan elde edilen karmaşık verileri analiz etmek için çok değişkenli mekanik öğrenme tekniklerinin kullanışlı olduğunu göstermiştir. Yaptığımız hayvan çalışmalarındaki hareket şemalarını anlamaya yardımcı olabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yürümenin Tanımı ve Yürüme Biyomekaniği

Bir yerden bir yere hareket etmek amacıyla, en az biri her zaman yer ile temas halinde olacak şekilde, destek ve ilerlemek için iki bacağın birlikte kullanılmasına yürüme denir. (1,2)

Yürüme sırasında gözlenen normal dışı bir eğilimin sayısal verilerle belirlenebilmesi için, öncelikle normal yürüyüş parametrelerinin tanımlanması gerekmektedir. Bu tanım yapılırken cinsiyete, yaşa ve vücut yapısına göre bir sınıflamanın yapılması kaçınılmazdır. Örneğin, yaşlı bir insanın yürüyüş analizinden elde edilen parametrelerin genç bireylerdekiyle aynı olması beklenmemelidir. (2,3,4,5)

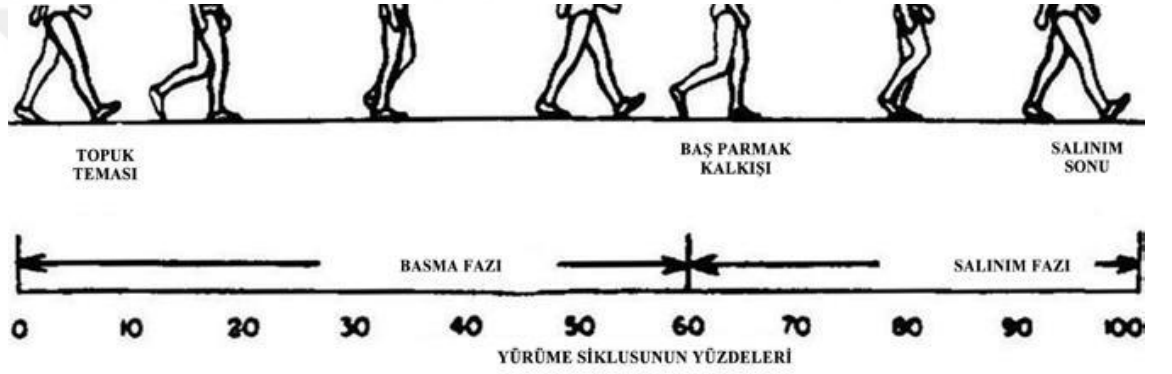
Yürümenin amacı; vücudu istenilen hızda ve doğrultuda, farklı yönlerde hareket ettirmektir. Bu işlem sırasında canlı; ilgili uzuvlarındaki eklemler, kaslar, tendon ve bağları belirgin bir şekilde kullanır. Vücut ağırlık merkezi, yürüme esnasında dikey düzlemde yukarı-aşağı, yatay düzlemde ise her iki yana hareket eder. Bu hareketlerin birleştirilmesi ile birleşik hareket paterni oluşur ve “sekiz” rakamına benzer bir şekil gözlemlenir.

Yürüme esnasında ağırlık merkezinin dikey ve yatay düzlemde sapmalarını azaltan hareketler (belirteçler) oluşur. Bu hareketlerin amacı yürüyüşün verimli ve akıcı olmasını sağlamak, ağırlık merkezinin yatay ve dikey düzlemlerdeki sapmalarını azaltmak, enerji tüketimini azaltmak ve daha zarif bir yürüyüş elde etmektir. Bu belirteçler pelvik rotasyon ve tilt, duruş fazı diz fleksiyonu, ayak bileği ve ayak mekanizmaları, gövdenin lateral yer değiştirmesi, subtalar eklem inversiyon-eversiyonu, gövdenin ön-arka ve lateral fleksiyonlarıdır. “Dinamik yürüme” düşüncesine göre ise yürüyüş esnasında gövde tek bacak destek döneminde ters sarkaç, çift bacak destek

döneminde sarkaç gibi hareket eder. Yürüme esnasında üstlendikleri göreve göre vücut lökomotor ve yolcu birim olmak üzere iki parçaya ayrılabilir. Lökomotor birim; ilerlemeyi sağlar, dikey dengeyi korur, darbenin oluşturduğu şoku azaltır ve enerji tasarrufu sağlar.

### 2.1.1. Yürüme Fazları

Yürüme siklusu, fazları ve destek noktalarına göre iki farklı şekilde evrelendirilir. Yürümenin duruş (stance) ve salınım (swing) olmak üzere iki fazı vardır. (Şekil 2.1-2.2-2.3)



Şekil 2.1. Yürümenin fazları ve döngüdeki sürelerinin oranları



Şekil 2.2. Yürümenin basma fazının alt bölümleri. TT : Topuk teması DB : Düz basma BO : Basma ortası TK :Topuk kalkışı BPK : Başparmak kalkışı



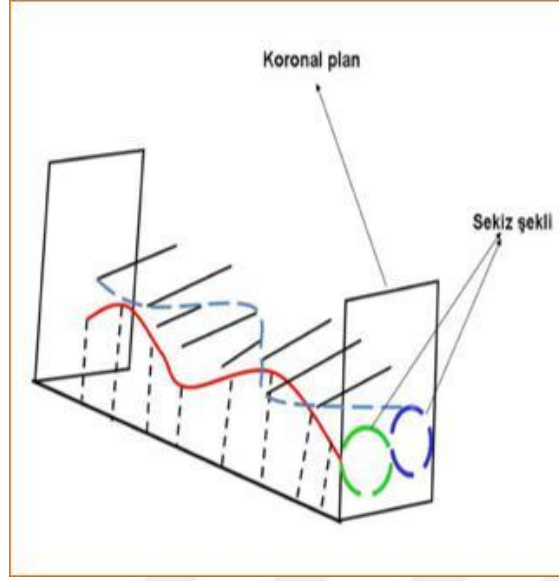


### Şekil 2.3. Yürümenin salınım fazının alt bölümleri

Destek noktaları göz önüne alındığında ise yürüme siklusu tek destek (single support) ve çift destek (double support) olmak üzere iki evreye ayrılır. Tek destekte sadece tek ayak, çift destekte ise her iki ayak zemin ile temas eder. Hızın artması ile çift destek evresinin oranı azalır, tek destek evresinin oranı ise artar. Hızın daha da artması ile çift destek evresi tamamen ortadan kalkar ve “koşma” olarak tanımlanan hareket siklusu oluşur.

#### 2.1.2. Vücut Ağırlık Merkezi

Bu bilgilerin yanında “vücut ağırlık merkezi” de önemli bir kavram olarak vurgulanmalıdır. Bu merkez, iki kalça arasındaki mesafenin ortasında ve ikinci sakral vertebranın hemen önünde yer alır. Vücut ağırlık merkezi, yürüme esnasında dikey düzlemde yukarı-aşağı, yatay düzlemde ise her iki yana hareket eder. Bu hareketler her iki planda da yaklaşık 5 cm kadar bir mesafeyi kat eder. Ağırlık merkezinin duruş ortası fazında en yüksek, çift destek evresinde en düşük seviyede olduğu bilinmektedir. Ancak ağırlık merkezinin duruş ortası fazdaki en yüksek olduğu seviye bile kişinin ayakta durduğu dönemle karşılaştırıldığında daha alçakta kalır. Bu durum yürüme esnasında ayakta durmaya oranla kişinin boyunun daha kısa olduğu anlamına gelir. Bu faz aynı zamanda yatay düzlemde en fazla değişimin olduğu dönemdir. Her iki plandaki hareketler düzlemsel olarak sinusoidal bir eğri oluşturur. (25-34) Bu hareketlerin birleştirilmesi ile birleşik hareket paterni oluşur ve “sekiz” rakamına benzer bir şekil gözlemlenir. (Şekil 2.4)



**Şekil 2.4.** Vücut ağırlık merkezinin dikey (kırmızı kesintisiz çizgi) ve yatay (mavi kesik çizgi) düzlemdeki hareketlerinin oluşturduğu eğriler ve bunların birleşiminden oluşan 8 şekli

### 2.1.3. Yürümenin Belirteçleri ve Amacı

1953 yılında Saunders ve arkadaşları “Yürümenin belirteçleri – Gait Determinants/ D” kavramını ortaya atmışlardır. (27) Burada belirteç olarak bahsedilenler; pelvis, kalça, diz ve ayak bileğinde olan ve ağırlık merkezinin dikey ve yatay düzlemde sapmalarını azaltarak yürüme esnasında harcanan enerjiyi düşüren hareketlerdir. Bu hareketlerin dört temel amacı vardır:

- 1) Yürüyüşün verimli ve akıcı olmasını sağlamak.
- 2) Ağırlık merkezinin yatay ve dikey düzlemlerdeki sapmalarını azaltmak.
- 3) Enerji tüketimini azaltmak.
- 4) Daha zarif bir yürüyüş elde etmek.

Altı belirteç vardır;

D1. Pelvik Rotasyon: Normal yürüyüşte pelvis ilerleme çizgisine göre salınım tarafındaki uzuv sağa ve sola doğru rotasyon yapar. Bu rotasyon her bir yönde ortalama  $4^\circ$  ve toplamda yaklaşık  $8^\circ$  kadardır. Bunun yanında kalçada duruş fazında iç ve dış rotasyon da olur. Dikey düzlemde pelvisin rotasyonu kalça fleksiyon ve ekstansiyonunu azaltır. Bu sayede kalça ekleminin yükselip alçalması yani ağırlık merkezindeki dikey planda değişme miktarı yaklaşık 0,9–1 cm kadar azaltılır. (Şekil 2.5)

D2. Pelvik eğilme (tilt): Normal yürüyüşün salınım fazındaki uzuv tarafında pelvis aşağı doğru düşer. Eğilmenin büyüklüğü duruş fazındaki uzuv tarafındaki kalça abduktörleri tarafından kontrol edilir. Ön-arka planda oluşan bu eğilme mid-swing'de en fazladır. Pelviste aşağı doğru oluşan bu eğim açısal olarak ortalama 5° kadardır. Aynı anda kalça eklemine göreceli olarak duruş fazında adduksiyon, salınım fazında abduksiyon görülür. Bu sayede ağırlık merkezinde dikey planda olan değişiklik 0,3 cm azaltılır.

D3. Duruş fazında diz fleksiyonu: Normal yürüyüşün ilk temas anında diz 0–5° kadar fleksiyondadır. Topuk teması ile 15–20°'lik ilk fleksiyon sapması olur. Bu sayede şok emilimi ve ağırlık merkezi değişiminin azaltılması amaçlanır. Böylece enerji tasarrufu sağlanır. İlerleyen süreçte diz tam ekstansiyona gelip daha sonra 10° ikinci fleksiyon sapması olur.

D4. Ayak bileği mekanizması: Normal yürüyüşün duruş fazının erken döneminde ayağın yere ilk teması esnasında ayak bileği dorsifleksiyona alınır. Bu esnada diz tam ekstansiyondadır. Bacak boyu uzar ancak ağırlık merkezinin yüksekliği azalır.

D5. Ayak mekanizması: Duruş fazının geç dönemlerinde diz fleksiyona alınmaya başlanırken ayak plantar fleksiyona doğru ilerler ve bacak boyu uzun tutulmaya çalışılır. Böylece ağırlık merkezinin konumunda en az değişiklik olması amaçlanır.

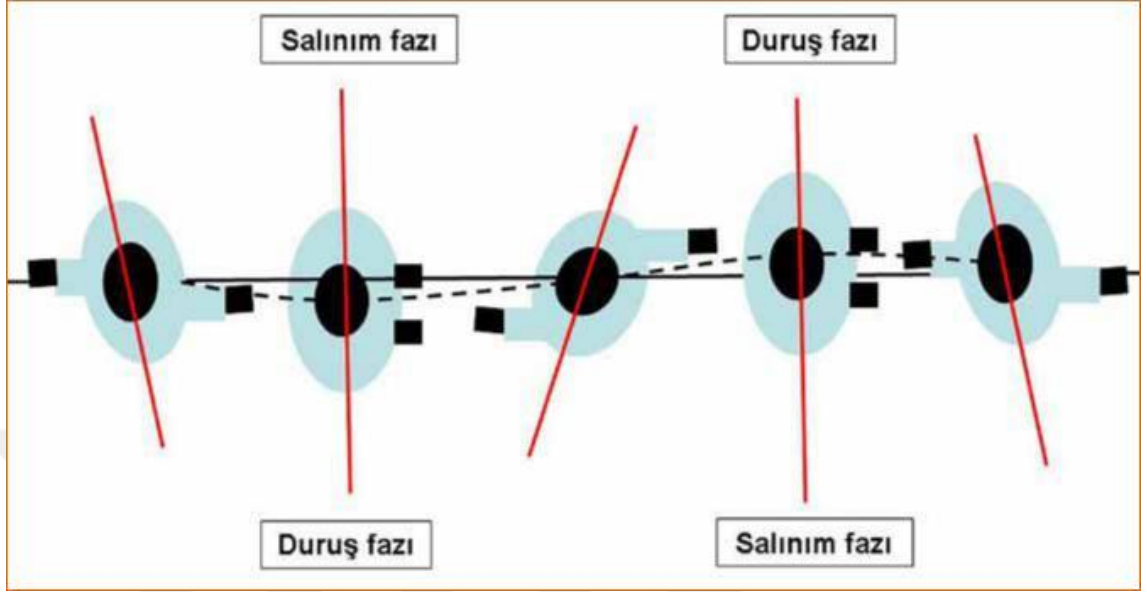
D6. Gövdenin lateral yer değiştirmesi: Adım genişliğinin dar olması ağırlık merkezinin lateral yer değiştirmesini en az seviyede tutar. Dizin yürüme esnasında hafif valgusa gitmesi bu daralmanın korunması açısından önemlidir. Yürüme siklusunda duruş fazındaki uzuv tarafında pelvis yatay düzlemde dışa kayar. Burada amaç ağırlık merkezini duruş fazındaki tarafa yanaştırmak ve ona ait abduktörlerin salınım fazı tarafına doğru pelvik eğimi dengelemesini kolaylaştırmaktır. (Şekil 2.5) Duruş ortası fazında lateral yer değiştirme yaklaşık 4,5 cm kadardır. Buna yanıt olarak kalçanın göreceli olarak adduksiyona gitmesi de diz valgusu ile tolere edilerek değişim miktarı azaltılır.

Daha sonraları bu altı belirtece üç yeni belirteç daha eklenmiştir. Bunlar, sırasıyla;

D7. Ayağın subtalar ekleminden inversiyon-eversiyon-inversiyonu

D8. Gövdenin lateral fleksiyonu

D9. Gövdenin ön-arka fleksiyonu

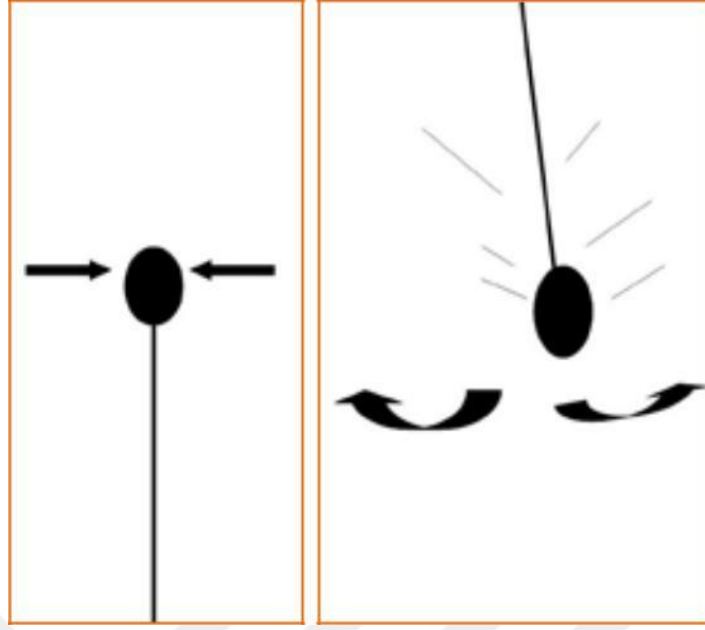


**Şekil 2.5.**Altı belirteç teorisinde D1-pelvik rotasyon (kırmızı çizgi) ve D6-gövdenin lateral yer değiştirmesi (kesik çizgi)

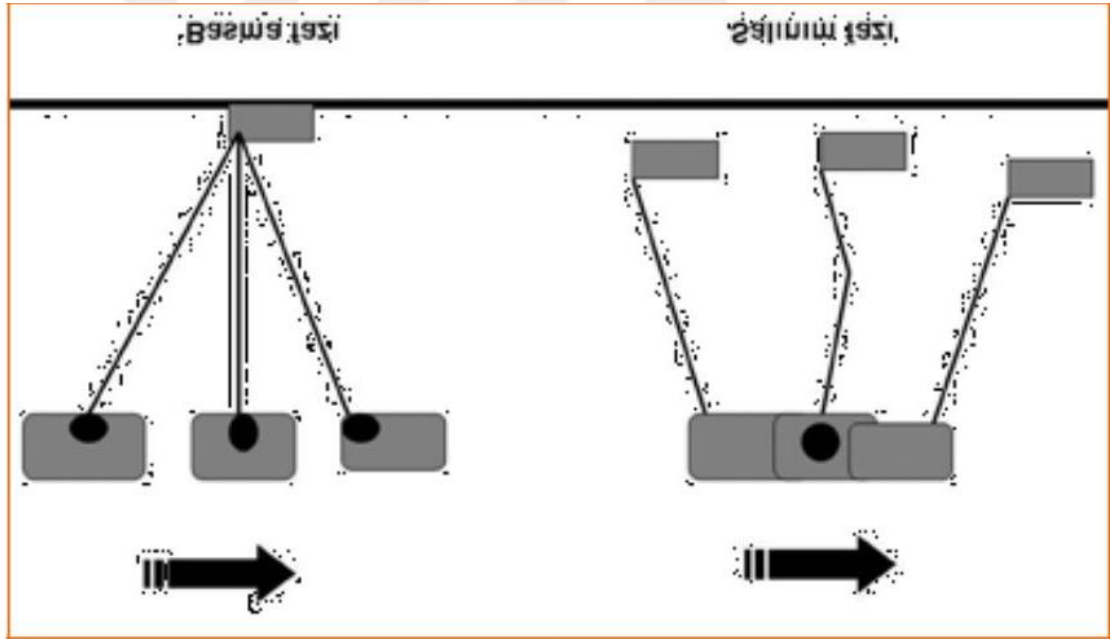
Ancak yapılan çalışmalarda, her ne kadar Saunders'in belirteçleri yürüyüş esnasında gerçekten oluşsa da, enerji tasarrufunda gerçekte vurguladıkları kadar önemli olmadıkları iddia edilmektedir. (35-38) Buna ek olarak ağırlık merkezinin bu tarz düze yakın hareket yörüngesine sahip olmasının, kasların iş yükünü, ihtiyaç duyulan kuvvetin miktarını ve enerji maliyetini arttırdığı iddia edilmektedir. Kerrigan ve arkadaşları aslında sadece D5 belirtecinin ağırlık merkezinin yüksekliğinin optimizasyonunda rol oynadığını göstermişlerdir. (36) Bu düşünceye sahip kişilerin destelediği "Dinamik yürüme düşüncesi" yürüme esnasında yapılan iş ve harcanan enerjiyi farklı şekilde açıklar. (28,29) Bu görüşe göre enerji maliyeti aslında ilerleme ve kontrol kadar önemli değildir. Kinetik, kinematik ve dinamik etkenlerin enerji maliyeti ve kontrol ile olan ilişkileri de düşünülmelidir. Baker ve arkadaşları ağırlık merkezinin yüksekliğinin düşürülmesinin, enerji maliyetinin optimizasyonu ile ilişkili olmadığını iddia etmekte; asıl önemli etkenin vücudun yerçekimsel ve kinetik enerji büyüklüklerinin ve fazların ilişkilerinin korunabilmesi olduğunu vurgulamaktadırlar. (39)

#### 2.1.4. Dinamik Yürüme

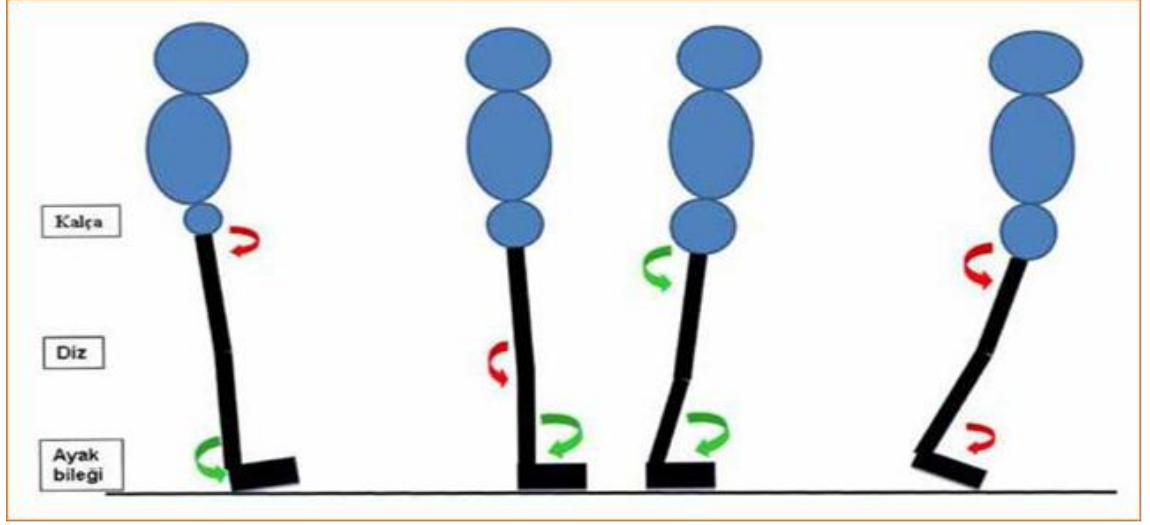
2000’li yılların başında kendilerini “Dinamik Yürüme Grubu” olarak adlandıran bir grup araştırmacı yürüyüşü “ters sarkaç” (inverted pendulum) modeli üzerinden açıklamaya çalıştılar. Buna göre yürüyüş esnasında gövde tek bacak destek döneminde ters sarkaç, çift bacak destek döneminde sarkaç gibi hareket eder. (40) Bu noktada ters sarkaç kavramını açıklamak gerekir: Bilindiği gibi sarkaç bir ip veya çubuğa bağlı bir kütlelen oluşan sisteme verilen addır. Bu sistem destek noktasının altında yer alan ağırlık merkezi yer çekiminin etkisiyle hareketsiz durur. Herhangi bir kuvvetin etkisiyle periyodik hareket başlar. Ters sarkaçta ise destek noktası ağırlık merkezinin altında yer alır. Bu durumda yer çekimi sistemi durdurmak yerine hareket ettirme eğilimindedir. (Şekil 2.6) Yürümenin ters sarkaç modelinde, tek bacak destek döneminde durma fazındaki bacak ters sarkaç gibi davranır. Sarkacın avantajı mekanik enerjiyi koruması ve bir ark üzerinde hareket oluşturmak için mekanik işe ihtiyaç duymamasıdır. Mekanik enerji değiş-tokuşu ve tek bacak destek pozisyonunda bacak uzunluğundaki değişimin gözlenmesi, sarkaç benzeri davranış için güçlü bir endikasyondur. (41,42) Ters sarkaç mekanik enerji değiş-tokuşunu öngörür. Buna göre, kinetik enerjideki herhangi bir değişiklik, kas tarafından mekanik iş oluşturulmasına gerek duymadan, buna karşı gelen yerçekimsel potansiyel enerji değişimi tarafından dengelenir. Bu iki tip enerji arasındaki dalgalanmalar, tek bacak destek evresinde duruş fazındaki uzuv tarafından az bir mekanik iş yaparak, birbirleriyle karşılıklı hareket ettiklerini doğrular. Kuo’ya göre, tek bacak destek dönemi ağırlık merkezini az iş ve kas gücüyle (“altı belirteç” teorisine oranla daha az bir miktarla) taşıyabilmek için ters sarkaç gibi davranır. (28) Bu şekilde yürüyebilmek için adımdan adıma geçiş gerekmektedir. Bu geçişler duruş fazının evrelerine göre şu şekilde özetlenebilir (Şekil 2.7);



Şekil 2.6. Sarkaç ve ters sarkaç



Şekil 2.7. Salınım sarkaç, basma fazında ise ters sarkaç modeli işlemektedir.



**Şekil 2.8.** Kuo'ya göre adım geçişleri ve iş yükü. Yeşil oklar negatif işi, kırmızı oklar pozitif işi temsil etmektedir.

### 2.1.5. Vücudun Yürüme Birimleri

Yürüme esnasında vücut işlevsel olarak yolcu ve lökomotor birim olmak üzere ikiye ayrılır:

**1) Yolcu birim:** Baş, gövde ve kollardan oluşur ve lökomotor birim tarafından taşınır. Hareket esnasında kendisine ait duruşsal bütünlükten sorumludur. Ancak yürüyüş esnasındaki dizilimi lökomotor sistem içindeki kas hareketlerinin temel belirleyicisidir. Bu noktada baş ve gövdedeki kas hareketleri normal yürüyüş esnasında en az postüral değişikliklerle omurganın nötral dizilimini sağlamayı amaçlar. Kolların sallanması ise aktif ve pasif alt evrelerden oluşur ancak normal yürüyüş için gerekli değildir. Yapılan çalışmalar bu hareketlerin kısıtlanmasının enerji tasarrufuna yol açmadığını göstermiştir. (43) Yolcu birimi kütleli olarak vücut ağırlığının yaklaşık %70'ini oluşturur. Bu birimin ağırlık merkezi 10. torasik omurganın hemen önünde yer alır. Bu durum kalça eklemlerinin yukarısında ortalama bir insan boyu düşünüldüğünde yaklaşık 33 santimetrelük uzun bir kaldıraç koluna denk gelir. Bu nedenle, yolcu biriminin dengesi alt ekstremitelerin anlık dizilimine oldukça bağlı kalır. (Şekil 2.8) (44)

**2) Lökomotor birim:** Pelvis ve iki alt ekstremiteden oluşur. Lumbosakral, ikişer kalça, diz, ayak bileği ve subtalar eklemin yanında iki adet metatarsofalangeal eklemler bütünü olmak üzere toplam 11 eklemi içerir. Her uzva ait hareketin zamanlama ve

büyüklüğü yaklaşık 57 kasın kontrolü altındadır. Kemiksel birimler (pelvis, uyluk, kaval, ayak ve parmak kemikleri) kaldıraç kolu görevi görür. (43) Birçok alt gruba sahip bir birim olarak alt ekstremitelerden herbiri yolcu biriminin desteklenmesi ve ileri taşınmasında sorumluluk alır. Daha sonrasında ise hızla yeni bir pozisyon için salınma geçer ve tekrar destek oluşturmak için hazırlanır. Bu noktada, pelvis iki alt ekstremitte arasında bağlantıyı sağlamasının yanında, kalça eklemleri üzerinde ilerleyen yolcu biriminin alt parçasını da oluşturur. Lökomotor birimden bahsetmişken, kas gruplarının çalışma ilkelerinden de bahsetmek gerekir. Yürüme için, momentum kadar kasların kasılması da gereklidir. İki tip kas kasılması vardır: (45)

**a) Konsantrik kasılma:** Bu tip kasılmada kas boyu kısalır ve enerji üretir. Vücudu ivmelendirir. Basma fazının sonunda iki büyük konsantrik kasılma olur. Gastrosoleus kasılarak topuğu zeminden kaldırır ve push off'u sağlar. İliopsoas ise kasılarak kalçayı fleksiyona getirip basma fazının sonundaki bacağı zeminden kaldırır. Bu iki kas grubu yürümenin iki temel ivmelendiricisidir. Salınım fazında ise tibialis anterior kası konsantrik olarak kasılır, ayak bileğine dorsifleksiyon yaptırır ve salınımdaki ayağı zeminden kaldırır.

**b) Eksentrik kasılma:** Bu tip kasılmada kas boyu uzar. Yürüme esnasında eklem hareketlerini yavaşlatır ve stabilize eder. Böylece enerji ihtiyacını azaltır. Yürümenin ilk temas fazında, tibialis anterior eksentrik olarak kasılarak ayağın yere yumuşak temasını ve vücut ağırlığının kademeli olarak aktarılmasını sağlar. Gastrosoleus, basma fazının ortasında eksentrik olarak kasılarak tibianin ilerleyişi sırasında ayak bileği dorsifleksiyonunu kontrol eder. Aksi durumda zayıf bir itme ve kalkaneus yürüyüşü oluşur. Bunun yanında kalça abduktörleri de basma fazında yükün kabullenilmesi esnasında eksentrik olarak kasılarak pelvisin düşmesini engeller.

## 2.2. Diz Eklemi Anatomisi

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemdir. Diz eklemi femur, tibia ve patella olmak üzere üç kemikten oluşmaktadır. Tek bir boşluk içerisinde femur ve tibia arasında iki “kondiler tip” ve patella ile femur arasında “seller tip” olmak üzere üç ayrı eklem içerir. Bir bütün olarak diz eklemi “ginglimus” (menteşe) tipi bir eklemdir. Mentese tipi eklemler tek eksenlidir. Femur kondillerinden geçen transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketi yapar. Diz eklemi 30° fleksiyona geldiğinde



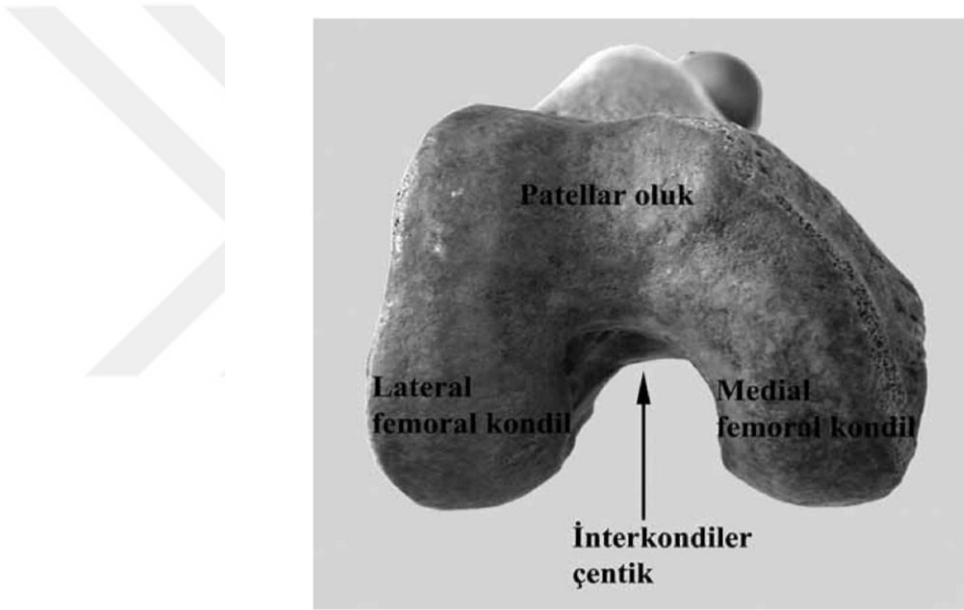
bir miktar rotasyon ve abduksiyon/adduksiyon yapabilir. (46-48) Diz eklemi kemik yapısı nedeniyle instabiliteye müsaittir.

Stabilitesi iç ve dış yan bağlar, çapraz bağlar ve çevre kas dokusu ile sağlanır. Kemik yapısı, menisküsler ve bağlar statik bir stabilite oluştururken, çevre kaslar dinamik bir stabilite oluşturur. Diz eklemi temel hareketi fleksiyon ve ekstansiyondur. Fleksiyon ve ekstansiyon hareketi oldukça serbesttir. Baldır uylukla temas edince fleksiyon hareketi normal olarak sonlanır. Bacağın ekstansiyonu ise dizin ligamanları tarafından sonlandırılır. Diz tam ekstansiyon halindeyken patella önündeki cilt rahatlıkla esnetilebilir. Cildin gevşekliği fleksiyonun yapılmasına olanak sağlar. Tam ekstansiyon yapıldığı zaman, femurun tibia üzerinde medial rotasyonu sonucu diz kilitlenir. Bu kilitlenme sonucu, alt ekstremité rijit bir kolon haline gelir ve yük taşımaya adapte olur. Diz açılması için, popliteus kası kasılır ve femur lateral rotasyon yapar ve böylece fleksiyon başlatılır.

### **2.2.1. Diz Eklemi Yapısına Katılan Kemik Yapılar**

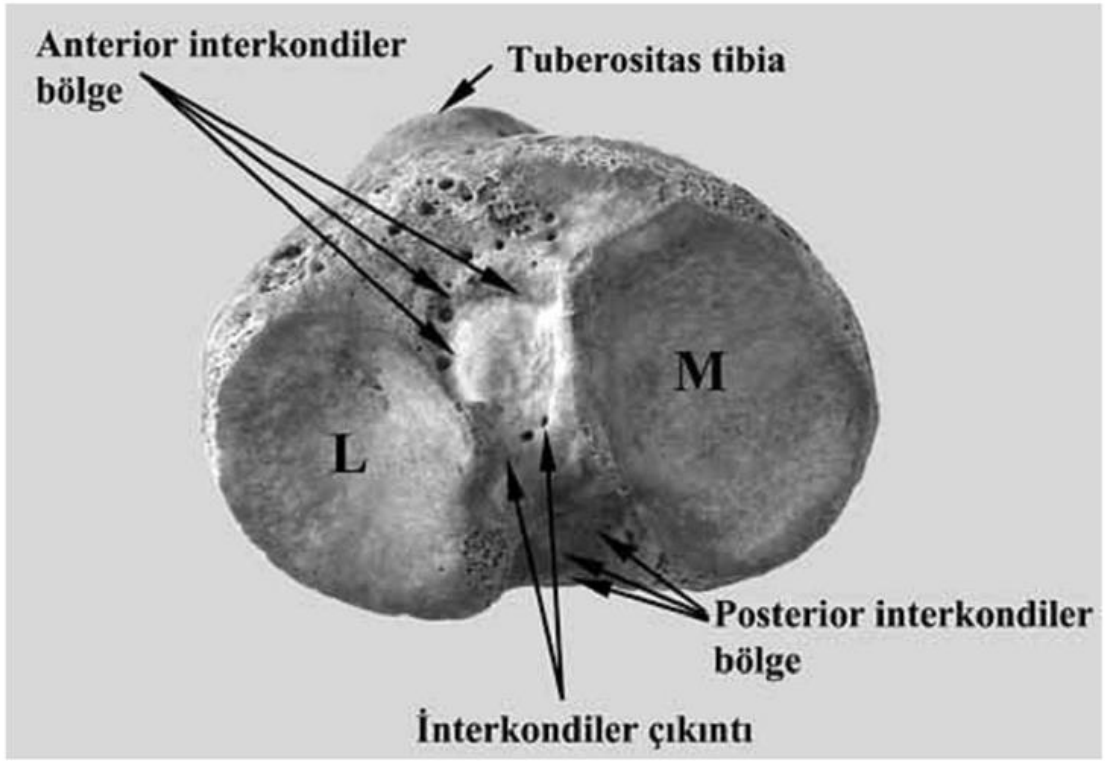
Diz eklemi yapısına katılan kemik oluşumları incelediğimizde femur, tibia, patella ve her ne kadar direkt olarak eklemi yapısına katılmasa da eklemle ilgili birtakım bağların tutunma yeri olması nedeniyle fibula'yı görürüz. Femur'un distal ucu birbirlerinden net şekilde ayrı medial ve lateral kondillerden oluşur (Şekil 2.9). Bu kondiller tibianın proksimal eklem yüzünde kendileri için uygun olan yüzeylere yerleşirler. Lateral kondil frontal planda daha büyükken, sagittal planda medial kondil daha büyüktür. Bu şekil dizin doğal valgus yapısına katkı yapar. Bu yüzden oluşan rotasyon merkezlerinin farkı nedeniyle medial kondil üç eksen boyunca serbestçe rotasyon yapabilirken sadece AP ekseninde minimal translasyon yapabilir. Oysa lateral kondil AP ekseninde daha serbest translasyon yapabilirken, transvers ekseninde sadece tam ekstansiyon pozisyonuna yakın konumda rotasyon yapabilir (49,50). Bu kondillerin şekilleri tibia'nın femur üzerindeki hareketinde oldukça fazla öneme sahiptir. Medial ve lateral epikondilleri incelediğimizde lateral kondilin eklem yüzünün dış tarafında ve proksimalinde yer alan lateral epikondil, lateral kollateral bağın yapışma yeridir. Benzer şekilde medial epikondil de medial kollateral bağın yapışma yeri olup bu iki çıkıntılı noktayı birleştiren epikondiler eksen, total diz artroplastisi ameliyatları sırasında femoral komponentin yerleştirilmesinde referans alınan eksenlerden biridir. Epikondiler

eksen, femoral kondilleri birleştiren çizgiye göre kabaca 3-5 derece dış rotasyondadır ve bu anatomik özellik posterior referanslı kesilerde kullanılmaktadır. Bu aksın tespiti için kullanılan diğer bir anatomik işaret ise 'whiteside' çizgisidir. Whiteside çizgisi femur anterior korteksinin merkezini posterior korteks merkezine birleştiren AP ekseninde uzanan bir hattır ve epikondiler eksenine dik olarak uzandığı kabul edilir. Ancak epikondiler eksenin dizin gerçek fleksiyon-ekstansiyon eksenini yansıtmadığı bilinmektedir. Kondillerin arka kısımları tek bir silindir gibi ön ve arka çapraz bağ yapışma yerlerinden geçen ortak bir rotasyon merkezine sahip iken, ön kısımları farklı morfolojik yapıları ve üç boyutlu hareket nedeniyle tek bir rotasyon merkezine sahip değildir. (51)



**Şekil 2.9.**Femur distal ucu

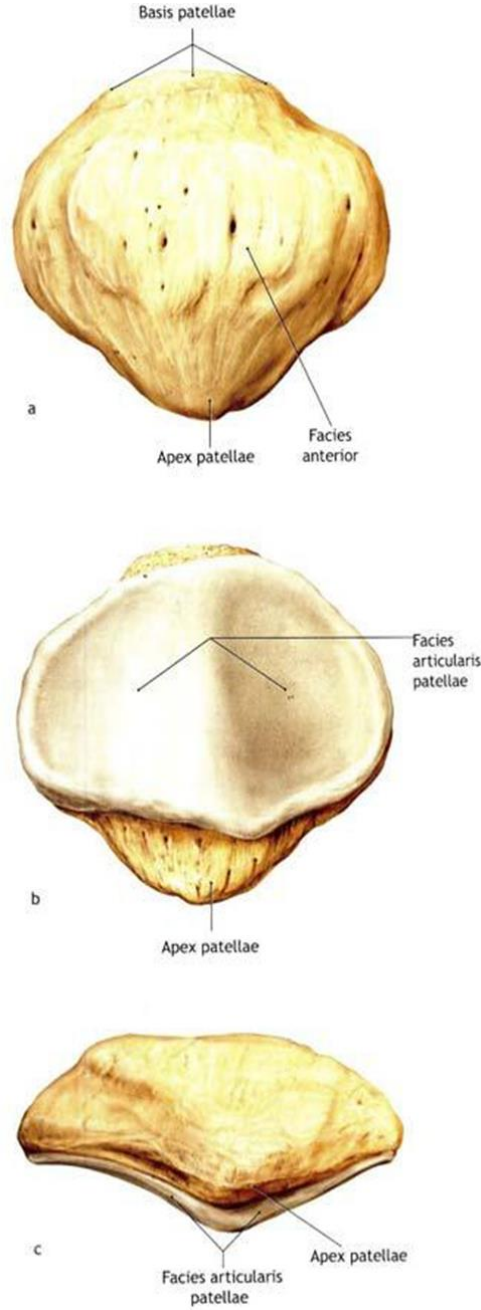
Tibianın proksimal ucunda femurun kondillerinin yerleşeceği medial ve lateral eklem yüzeyleri, interkondiler çıkıntı (eminens) denilen bir yapı ile birbirlerinden ayrılırlar. (Şekil 2.10) Tibia'nın bu eklem yüzeyleri menisküs adı verilen fibrokartilaj yapılarla derinleştirilir ve eklem yaptığı femurun kondilleri için daha uygun yüzeyler haline gelir. Bu menisküslerin sağladığı ekstra derinlik özellikle femur ve tibianın lateral kondillerinin uyumu açısından oldukça fazla önem taşır.



**Şekil 2.10.** Tibia plato (tibia proksimali eklem yüzeyi), L: Lateral plato; M: Medial plato

İnsan vücudunun en büyük sesamoid kemiği olan patella (Şekil 2.11) diz ekleminin ekstansiyonunda oldukça önemli bir yapıdır. Yerleşim yeri sayesinde kuadriceps femoris kasına mekanik destek sağlayarak kasın insersiyon açısını artırır ve ekstansiyon hareketinin çok daha etkili olmasını sağlar. Bu kas aynı zamanda içerisinde gelişen patellanın dinamik stabilizasyonunda da çok önemli bir role sahiptir. Kuadriceps femoris kasının ana tendonu patellanın alt ucundan tuberositas tibia ya doğru uzanarak patellar tendonu oluşturur. Yaklaşık 6-8 cm uzunluğundaki bu güçlü tendon infrapatellar yağ yastığı (fat pad) ve infrapatellar bursa sayesinde sinovyal membrandan ve tibia'dan ayrılır. İnfrapatellar yağ yastığı (Hoffa yağ yastığı) iyi kanlanan ve zengin bir sinir ağına sahip bir yapıdır. Bu yapı alar plika veya infrapatellar plika denilen bir yapı tarafından yerinde tutulur. Eklem kapsülünün içerisinde yer alan ancak ekstrasinovyal bir doku olan Hoffa yağ yastığı dizin aşırı fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde basınç altında kalır ve bu durum gangliyon gelişimine sebep olabilir. Erişkinlerdeki kırıkların yaklaşık %1'ini patella kırıkları oluşturmaktadır. (52) Çevresi kalın bir kıkırdak yapı ile sarılı olduğundan çocuklarda patella kırıklarına daha az rastlanır. Eklem yüzü(faset) bir çukurluk tarafından ayrılan medial ve lateral eklem

yüzlerinden ve toplam yedi yüzden oluşmaktadır. Eklem yüzü ilk 10-20 derecelik fleksiyon esnasında distal kısımda yerleşmişken artan fleksiyon hareketiyle temas noktası proksimale ve laterale doğru kayar. 90 derece fleksiyon sonrası ise temas yüzeyi ikiye ayrılır. Lateral eklem yüzü patellar oluk (troklea) ile daha uyumlu iken medial eklem yüzü daha az uyum gösterir. (53)



**Şekil 2.11.** Patella ve eklem yüzleri

Diz eklemine incelediğimizde karşımıza temel olarak iki eklem çıkar; patellofemoral eklem ve tibiofemoral eklem. (54)

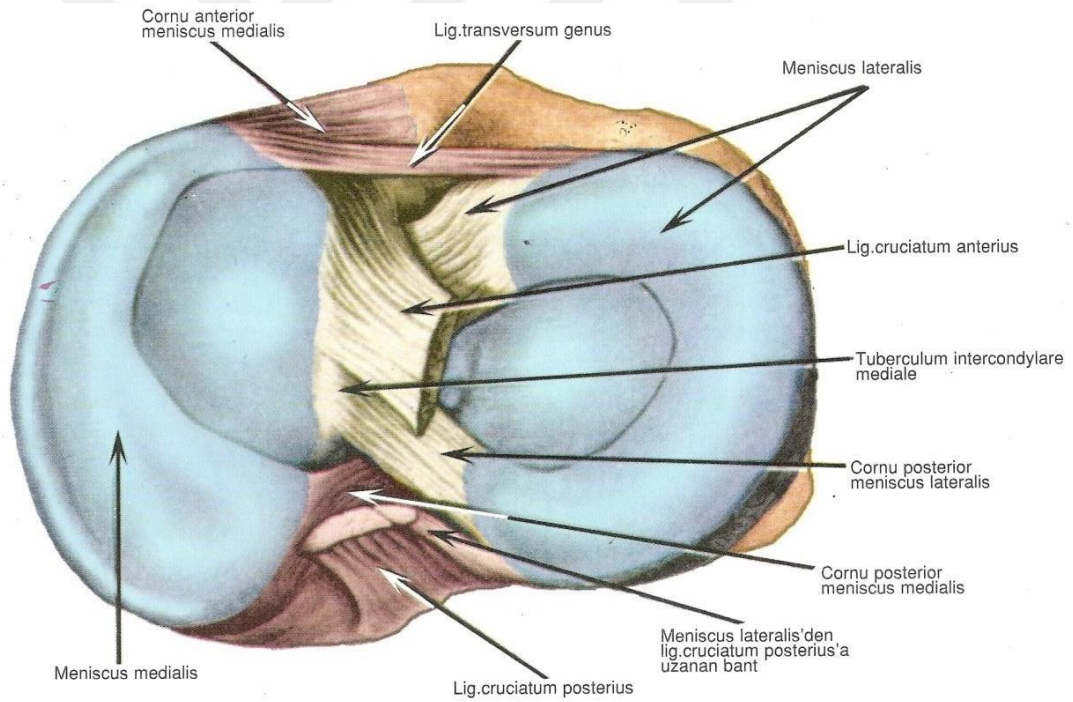
### **2.2.2. Patellofemoral Eklem**

Patellanın eklem yüzü ve femurun distal ucunda bulunan patellar yüzey arasında olan patellofemoral eklem, diz eklemının tamamlayıcı bir kısmıdır. (55) Bu eklemdede kırıkta lezyonları sık görülür ve ön diz ağrısının en önemli nedenlerinden biridir. (56) Patella ve femurun anatomik özellikleri ve birbirleriyle uyumu, dizin fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinin gerçekleştirilmesinde oldukça önemlidir. (57) Patella ve femurdaki anatomik bozukluklar ve bu iki kemik arasındaki uyumun bozulması patellofemoral eklem üzerindeki yükün düzensiz dağılımına ve eklemdede kırıkta sorunlarına yol açabilir. Bu sebeple eklemi oluşturan yapıların normal anatomilerinin iyi bilinmesi tanı ve etyolojinin ortaya konmasında oldukça önem kazanmaktadır. (58,59)

### **2.2.3. Tibiofemoral Eklem**

Diz eklemının ana kısmını oluşturan tibiofemoral eklem oldukça kompleks, sinovyal bir eklemdir. Ekleme katılan yüzeyleri incelediğimizde karşımıza tibianın proksimal yüzeyi (tibial plato), femurun distal bölümünü oluşturan kondilleri ve bunların arasındaki interkondiler çentik, tibia ve femurun eklem yüzeyleri arasındaki uyumluluğu artıran menisküsler temel olarak göze çarpan yapılardır. Tibial plato olarak da adlandırılan tibianın ekleme katılan proksimal yüzeyinde femurun kondilleri ile uyumlu olarak medial ve lateral iki eklem yüzeyi bulunmaktadır. Dış menisküs iç menisküse göre daha küçük ve yuvarlak şekillidir. Bu iki eklem yüzeyi arasındaki bölgeye interkondiler bölge adı verilir ve interkondiler çıkıntı adı verilen yaklaşık olarak ortalarına yerleşmiş bir çıkıntı ile de anterior ve posterior interkondiler bölgelere ayrılır. (Şekil 2.9-2.10) Bu bölgelere menisküslerin ön ve arka boynuzlarının yanı sıra ön ve arka çapraz bağlar tutunur. Femur ve tibia kondillerinin birbirlerine olan uyumluluğunu arttıran intrakapsüler, fibrokırıkta yapılar olan menisküslerin yapısını incelediğimizde iç 2/3 lük kısmının ışınal tarzda, dış 1/3 lük kısmının ise dairesel tarzda uzanan kollajen liflerden oluştuğunu görürüz. (Şekil 2.12) (60) Yaklaşık olarak yarım daire şeklinde olan medial menisküs ön ve arka köşeleriyle tibiaya tutunmuş

olmasının yanısıra, dış kenarı ile de medial kollateral bağa tutunur. Bu sebeple hareket kabiliyeti lateral menisküse oranla çok daha sınırlıdır. Lateral menisküs bir dairenin yaklaşık 4/5'i şeklindedir ve medial menisküse göre daha çok alanı kaplamaktadır. Popliteus tendonu lateral menisküsü fibular kollateral bağdan ayırır. Bir çeşit menisküs şekil bozukluğu olan diskoid lateral menisküs olarak adlandırılan bir varyasyon toplumda oldukça sık (%5) izlenmektedir. Genellikle bilateral gözlenen bu durumun ayırt edici özelliği menisküsün şeklinin yanı sıra özellikle posterior meniskofemoral bağ ile olan posterior taraftaki ligamentöz bağlantıdır. Sıklıkla asemptomatik seyreden diskoid lateral menisküste en sık görülen bulgu ağrıdır. Pek çok olguda şans eseri artroskopi sırasında fark edilebilir. Bu durumun artroskopi sırasında lateral bölgeye ulaşmakta zorluklara yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Diskoid medial menisküs ise çok nadir olarak görülür. (61)



**Şekil2.12.** Eklem içi kemik dışı yapılar

#### 2.2.4. Diz Eklemine Bağları

Medial menisküsün ön boynuzu ile lateral menisküsün ön boynuzu arasında transvers (intermeniskal) bağ olarak adlandırılan bir bağ yer alabilir. (Şekil 2.12) Bazı anatomik ve radyolojik çalışmalarda bu bağın menisküslerin ön boynuzlarının

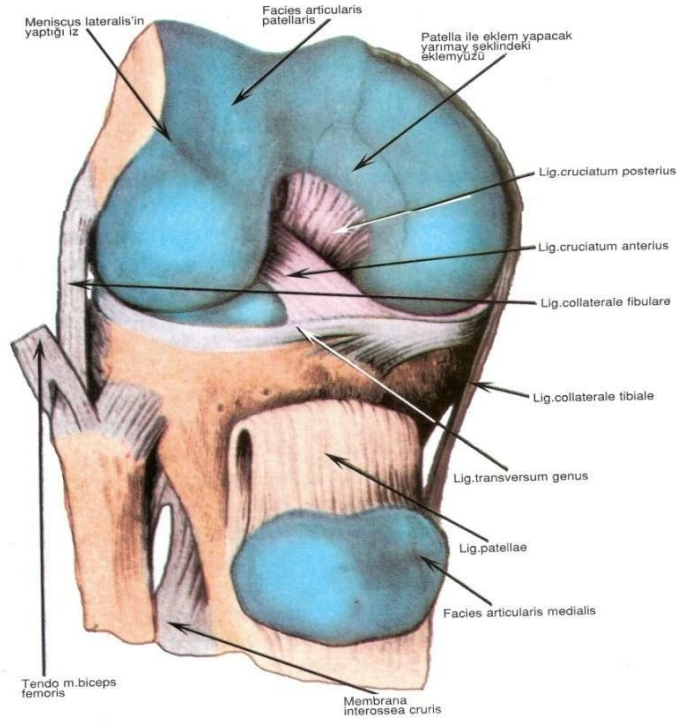
stabilizasyonunda önemli rolü olduğundan söz edilse de görevi net olarak ortaya konulamamıştır. (62) Bu bağın dışında lateral menisküsün posterior boynuzunu femurun medial kondilinin iç yüzüne bağlayan iki ayrı bağ bulunmaktadır. Bu bağlardan öndeki (anterior meniskofemoral bağ) arka çapraz bağın önünden, arkadaki (posterior meniskofemoral bağ) ise arka çapraz bağın arkasından geçerek arka çapraz bağın proksimal bölümüne tutunur. Arkadaki bağa Wrisberg, öndeki bağa Humphry bağı da denilmektedir. (63) Bu bağların arka çapraz bağı destekledikleri ve fleksiyon sırasında lateral menisküsün hareketini kontrol ettikleri düşünülmektedir. Ayrıca bu bağların posterior laksitenin kontrolünde yardımcı rol oynadığı ortaya konduğundan özellikle arka çapraz bağ rekonstrüksiyonu ameliyatlarında meniskofemoral bağların korunmasına dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir. (63,64)

#### **2.2.4.1. Çapraz Bağlar**

Diz ekleminin önemli bağlarını incelediğimizde karşımıza ilk olarak çapraz bağlar çıkar. (Şekil 2.13-2.14) Çapraz bağlar çok güçlü, intrakapsüler bağlardır ve tibia üzerindeki tutunma yerlerine göre adlandırılırlar. (65) Çapraz bağlar aynı zamanda propriosepsiyonda da önemli rol alırlar.

#### **2.2.4.2. Ön Çapraz Bağ**

Ön çapraz bağ 'eminentia interkondilaris'in önünden ve dışından başlar, femur dış kondilinin iç yüzeyinin arkasına yelpaze halinde yapışır. Ön çapraz bağ ön-iç (anteromedial), orta (intermediate) ve arka-dış (posterolateral) olmak üzere 3 kısımdan meydana gelmiştir. Ön-iç kısmı daha ince olup, arka-dış kısmı daha hacimlidir. Fleksiyonda ön-iç bölüm, ekstansiyonda ise arka-dışbölüm gerilir. Ön çapraz bağ, tibianın öne kaymasını önler. Varus, valgus streslerine, diz ekstansiyonda iken de rotasyon streslerine karşı koyar. Ortalama uzunluğu 35 mm. ve ortalama genişliği 11 mm'dir

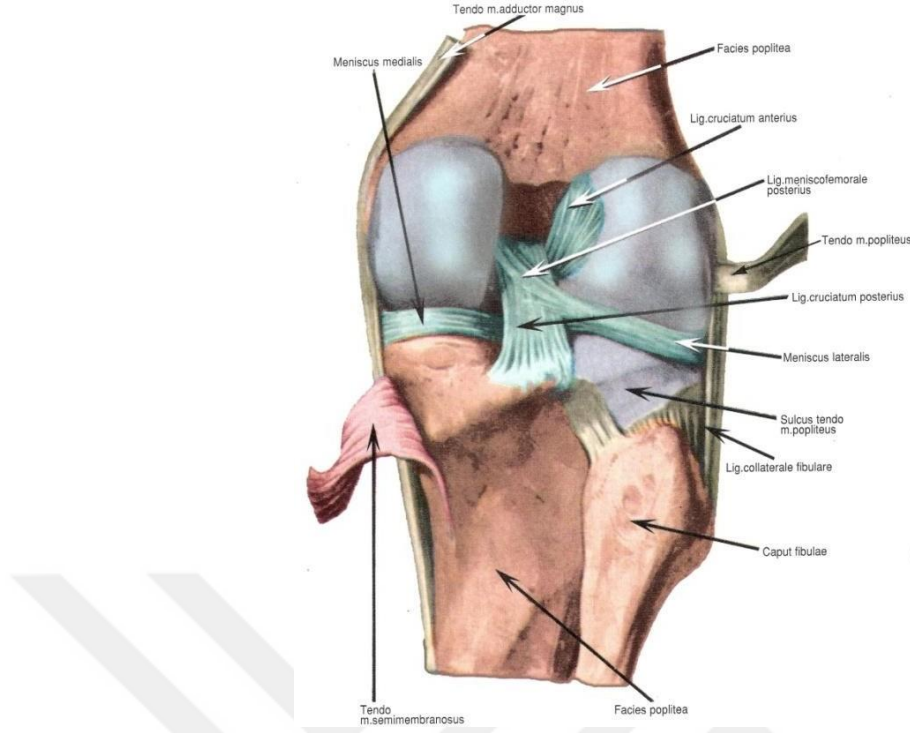


**Şekil 2.13.**Ön ve arka çapraz bağlar (önden görünüm)

### 2.2.4.3. Arka Çapraz Bağ

Arka çapraz bağ, daha kuvvetli ve daha az obliktir. İç menisküs arka boynuzunun hemen arkasında, tibia interkondiler fossanın arkasından başlar. Yukarıya, öne ve içe doğru giderek ön çapraz bağı çaprazlar, iç femoral kondilde, interkondiler yüzeyin arka dış kısmına yapışır. Ön-dış (anterolateral) ve arka-dış (posterolateral) olmak üzere iki bölüme ayrılır. Ortalama uzunluğu 38mm ve ortalama genişliği 13mm'dir. (66)Ana görevi, tibiyanın arkaya kaymasını engellemektir. Aynı zamanda femurun tibia üzerinde rotasyonu sırasında, menisküsleri stabilize eder, eksternal rotasyonel kuvvetlere karşı koyar ve dizin fleksiyonu sırasında, femurun tibia üzerinde kayarken, yuvarlanma hareketinin oluşmasını sağlar. (67) Fleksiyondaki dize yüklenme esnasında femurun ana destek bağıdır.

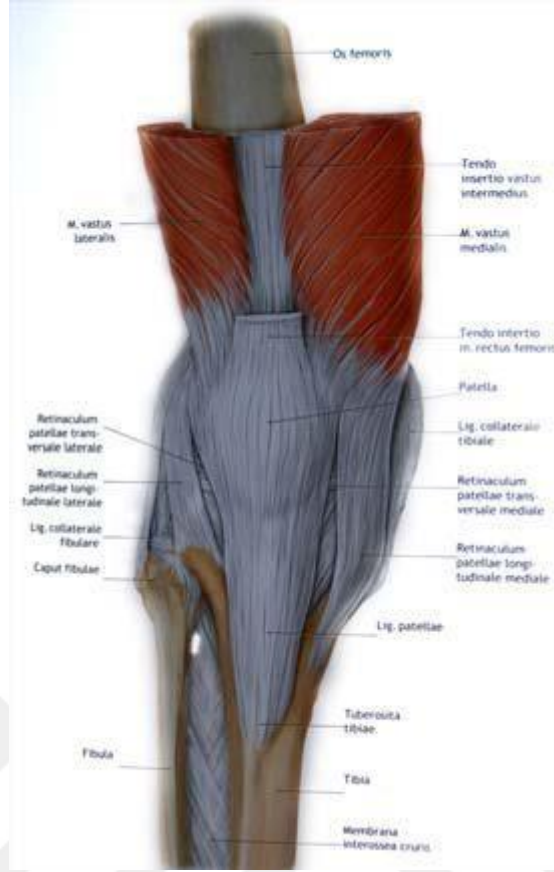




**Şekil2.14.** Ön ve arka çapraz bağlar (arkadan görünüm)

#### 2.2.4.4. Kapsül Dışı Bağlar

Dizin eklemine kapsülü fibröz yapıda ve oldukça güçlüdür. Özellikle lokal olarak kalınlaştığı bölgelerde ligamanları oluşturur ve bu noktalar en güçlü olduğu yerlerdir. Kapsül femurda kondillerin kenarlarına, patellanın kenarlarına, Lig. Patella'ya ve tibia kondillerinin kenarlarına yapışır. Ligamentum patella'nın her iki yanında medial ve lateral retinakulum uzanarak anteromedial ve anterolateraldeki kapsülün zayıf noktalarını destekler. Medial retinakulum vastus medialisin oblik aponevrozunun distal uzantısıdır. Lateral retinakulum vastus lateralisin distal aponevrozundan meydana gelmektedir. Fibröz kapsül 5 adet intrinsik (kapsülün kalınlaşması ile oluşan) bağ tarafından güçlendirilir. Bu bağlar; patellar ligaman, fibular kollateral ligaman, tibial kollateral ligaman, oblik popliteal ligaman ve arkuat ligamandır. (Şekil 2.15-2.16)



Şekil 2.15. Kapsül dışı bağlar (önden görünüm)

#### 2.2.4.5. Patellar Ligaman

Kuadriceps femoris kasının devamıdır. Çok kalın ve güçlü bir bağıdır. Patellar ligaman dizin fibröz kapsülü ile devamlılık gösterir ve ekstansiyonda kolayca palpe edilip hissedilebilir.

#### 2.2.4.6. Fibular Kollateral Ligaman

Yuvarlak ve yaklaşık 5 cm uzunluğunda bir ligamandır. Femur lateral epikondilinden fibula başının lateraline uzanır. Medialinde popliteus tendonu uzanır ve bağı lateral menisküsten ayırır. Biceps femoris kasının tendonu bu ligaman tarafından ikiye bölünür. Süperiorda, fibular kollateral ligaman eklem kapsülüne yapışmıştır ve bu nedenle bu kısmı intrinsiktir. İnferiorda, yağlı bir doku tarafından kapsülden ayrılır ve bu kısmı ekstrinsiktir.

#### **2.2.4.7. Tibial Kollateral Ligaman**

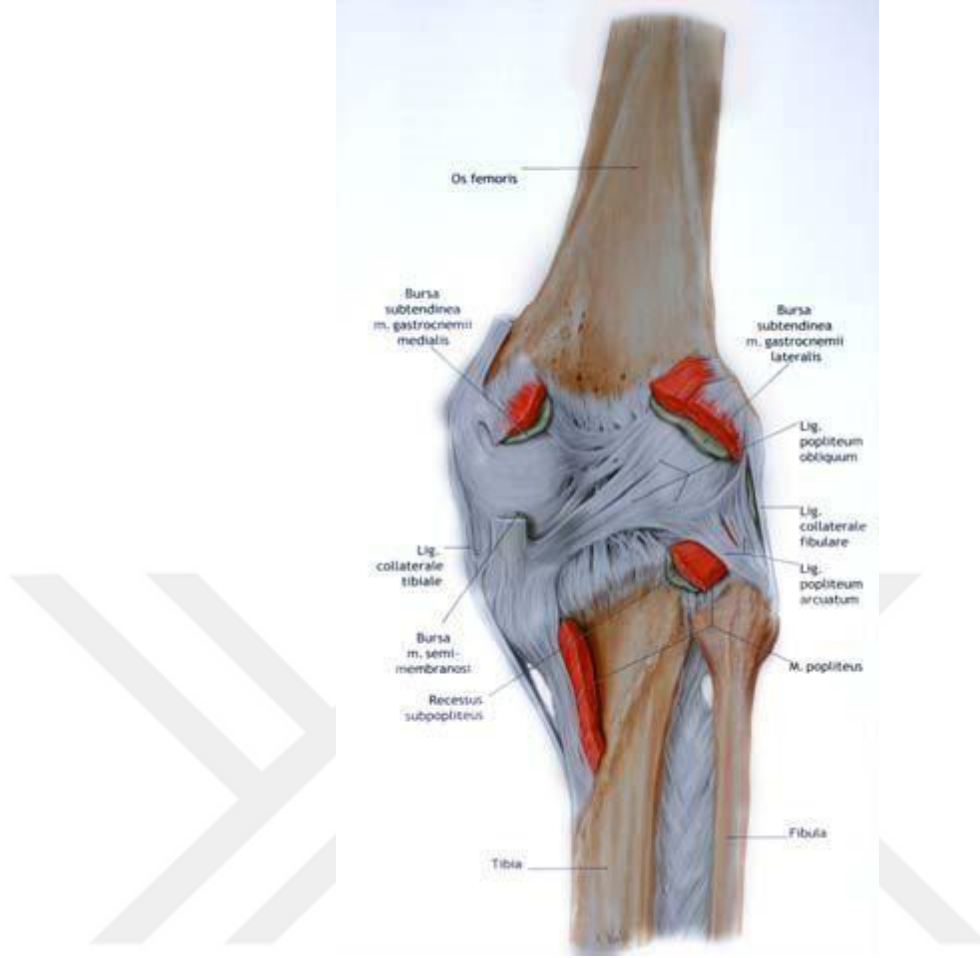
Bu bağ güçlü, düz, yaklaşık 8-9 cm uzunluğunda, femur medial epikondilinden tibiyanın medial kondiline ve medial yüzeyinin süperioruna yapışır. Tibial kollateral ligamanın derin lifleri medial menisküs ve fibröz kapsüle güçlü şekilde yapışır.

#### **2.2.4.8. Oblik Popliteal Ligaman**

Semimembranöz kasının genişlemesiyle oluşur. Dizin fibröz kapsülünü posteriordan destekler. Tibiyanın medial kondilinin posteriorundan başlar ve superolaterale doğru dizin fibröz kapsülünün posterioruna ve ortasına yapışır.

#### **2.2.4.9. Arkuat Popliteal Ligaman**

Bu Y şeklindeki bağ, kapsülü posteriordan güçlendirir. Fibula başının posteriorundan başlar, popliteus tendonunun üzerinden süperomediale doğru dizin fibröz kapsülünün posterioruna uzanır. Tibiyanın interkondiler alanına ve femurun lateral epikondilinin posterioruna yapışır.



**Şekil2.16.** Kapsül dışı bağlar (arkadan görünüm)

### 2.2.5. Dizin Tabakaları

Warren ve Marshall dizin medial ve lateral destekleyici yapılarını 3 tabakada incelemişlerdir. (46,68)

#### Medialde;

1. Tabaka: Sartorius kasının derin fasya tabakasıdır. Medial retinakulumdan posteriora gastrocnemius kasına dek uzanan bu tabaka distalde tibia periostunda sonlanmaktadır.

2. Tabaka: Superficial medial ligament tabakasıdır. Oblik ve paralel liflerden oluşur. Anteriorda paralel lifler femur medial kondil ile pes anserius arasında, posteriora ise medial kondil ve 3. tabakanın lifleri arasında uzanır. Fleksiyon sırasında yüzeysel bağın ön kenarı, ekstansiyonda ise arka kenarı gerilir. 45° fleksiyonda iken bağ en uzun şeklini alır. 30° fleksiyonda iken bağ en gevşek halini alır ve bu konumda

tibiyanın rotasyonuna mücadele eder. Yüzeysel iç yan bağın paralel olan lifleri dizin valgus zorlanmalarına karşı ana destekleyicisidir.

3. Tabaka: Diz eklemının kapsülüdür. Eklem kapsülü bu mesafede menisküse sıkıca yapışmıştır. Eklem yüzeyinin hemen altında, tibiaya, koronal bağ ismini alarak yapışır. Medial kollateral bağ valgus streslerinin yanında ikincil olarak eksternal rotasyon kuvvetlerine de karşı koyar.

#### Lateralde:

1. Tabaka: Lateral retinakulum ile iliotalibial banttan uzanan lifler bulunur. Dış tarafta uzunlaşmasına seyreden lifler 'Gerdy çıkıntısı'na yapışır.

2. Tabaka: Lateral kollateral bağ, fabellofibuler bağ ve arkuat bağ bulunur. Lateral kollateral ligament varus streslerine karşı primer stabilizasyondan sorumludur. Fabellofibuler ligament, gastroknemius kasının lateral başından fibula styloidine uzanan lateral ve arkuat ligament liflerinin birleşmesinden oluşur. Popliteus tendonu, dış yan bağın altından geçerek femurun dış epikondiline yapışır.

3.Tabaka: Eklem kapsülü tarafından oluşturulur. Posteriorde lateral kondilden semimembranosus tendonuna doğru uzanan, popliteal oblik bağ tarafından güçlendirilir.

### **2.2.6. Muskulotendinoz Yapılar**

Kuadriseps kası; dizin ana ve en kuvvetli ekstansörüdür. Rektus femoris, vastus medialis, lateralis ve intermedius olmak üzere 4 kas grubundan oluşmaktadır. Rektus femoris kasının uzun başı spina iliaca anterior inferiordan, yansıyan başı ise asetabulumdan başlar. Vastus lateralis trokanter majorden, vastus intermedius linea intertrokanterikadan, vastus medialis ise trokanter minörün altında linea asperadan başlar. Bu kaslar distalde birleşip kuadriseps tendonunu oluştururlar. Kuadriseps kası, femur cismi ile olan konumundan dolayı, patellar tendonla aynı doğrultuda değildir. Vastus lateralisin kas lifleri, patellaya, 14° lik bir açı ile yapışırken, vastus medialisin kas lifleri 55° lik bir açıyla yapışır. Patellar tendon ile kuadriseps tendon eksenleri arasında açı meydana gelir. Bu açıya "Q açısı" denir. Bu açı, kadınlarda yaklaşık 12°, erkeklerde ise 15° dir. Q açısı büyük olanlarda, patella laterale sublukse olma eğilimindedir. Patella, fleksiyonun başlangıcında, troklea ile temas etmediğinden, laterale sublukse olmasını engelleyebilecek tek yapı, vastus medialisin oblik kas lifleridir. Fleksiyon arttıkça, troklea devreye girerek luksasyonu engeller. 69)

Hamstring kasları; sartorius, gracilis ve semitendinosus tarafından oluşturulur. Gracilis kası pubis arkından, sartorius kası spina iliaca anterior superiorından, semitendinosus kası tuber ischiadicumdan başlarlar. Aşağıda bu üç kas pes anserinusu oluşturarak, tibianın iç kondiline yapışırlar. Bu kaslar, dizi hem rotasyonel zorlamalardan, hem de valgus zorlamalarından korurlar. Bacağa fleksiyon ve biraz da iç rotasyon hareketi yaptırırlar. Gastrocnemius kası; her iki başı femoral kondillerden başlayıp, soleus kasını da içine alarak, distalde aşil tendonunu oluşturup kalkaneusa yapışır. En kuvvetli bacak kasıdır. Kapsül ile sıkı bir ilişkisi vardır.

Plantaris kası; femur kondilinin üst dış kısmından başlayıp, ince bir tendon halinde gastrocnemius kasının içteki başı altında ilerler.

Semimembranöz kas; tuber ischiadicumdan başlar, tibianın iç kondilinin arka alt kısmında sonlanır. Tendonundan ayrılan kalın liflerin bir kısmı, dizin arka oblik bağıny meydana getirir. Bacağa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır.

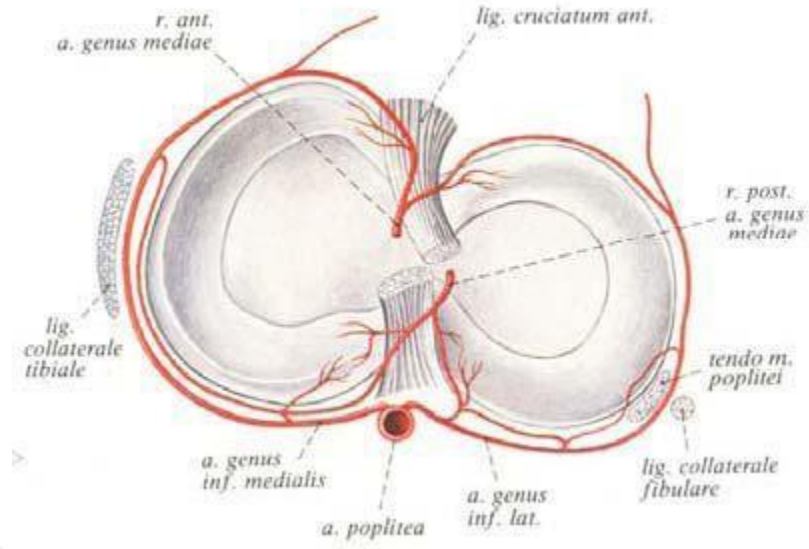
Biceps femoris kası; uzun başı tuber ischiadicumdan, kısa başı linea asperadan başlar ve her iki baş distalde birleşerek fibula başında sonlanır. Bacağa fleksiyon ve dış rotasyon yaptırır. Dizi rotasyonel ve varus streslerine karşı korur.

Dizi pelvise sabitleyen içteki kaslar sartorius, gracilis ve semitendinosus, dıştaki kas ise iliotibial banttir. (69)

### **2.2.7. Dizin Kanlanması ve İnnervasyonu**

Femoral arter hiatus adductorius (Hunter kanalı) tan geçtikten sonra popliteal arter adını alır. Femurun 1/3 alt kısmında adduktor magnustaki delikten geçerek popliteal fossaya girer. Bu arter distalde tibialis anterior ve tibialis posterior olmak üzere iki uç dala ayrılır. Diz eklemi çevresinde ise 5 adet yan dal verir; (Şekil 2.17-2.18-2.19)

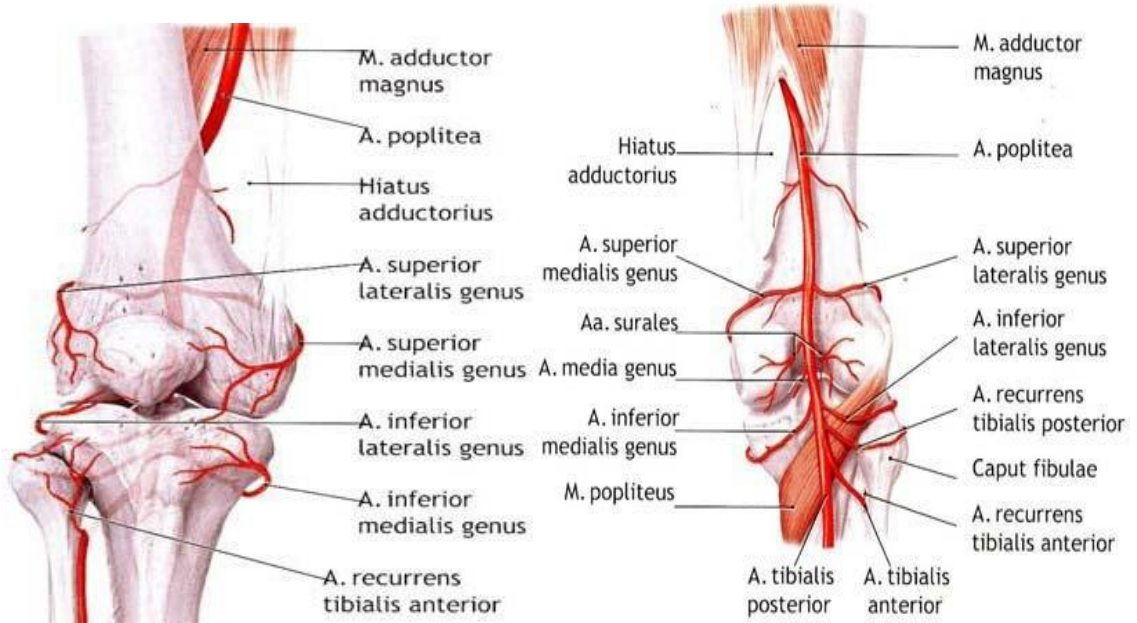
- A.genu superior lateralis
- A.genu superior medialis
- A.genu media
- A.genu inferior lateralis
- A.genu inferior medialis



**Şekil2.17.** Popliteal arterin eklemeye verdiği dalları

Bu beş geniküler arter; geniküler arterin inen dalı, dış sirkumfleks femoral arterin inen dalı ve ön tibial arterin rekurren dalları ile diz etrafında anastomoz oluşturur.

Patellar kanlanma büyük ölçüde, a. genu superior lateralis tarafından sağlanır. Dolayısı ile bu arterin dikkat edilmeyip kesilmesi, patellanın avasküler nekroza uğramasına neden olur.



**Şekil 2.18-2.19.** Dizin kanlanması

Dizin innervasyonunu femoral, tibial, peroneal ve obturator sinirler sağlamaktadır. Tibial sinir siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal fossaya girer. Burada gastroknemius, soleus, plantaris ve popliteus kaslarına motor dallar verir. Peroneal sinir ise siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal mesafede biceps femoris kası boyunca yakın komşulukta ilerler.

Fibula başının arkasından dolanarak distale uzanır. Patella çevresindeki nöral pleksus uyluğun dış, orta ve iç femoral duysal siniriyle, femoral sinirin arkasından ayrılan safen sinirin patella altındaki dalları arasındaki çok sayıda bağlantı ile oluşur. Safen sinirden sartorius ile gracilis kasları arasındaki fasyayı delerek ayrılan 'infrapatellar' dal, sartoriusu çaprazlayarak anteromedial kapsül, patellar tendon ve anteromedial taraftaki cildin duyusunu sağlar. Safen sinir ise dizin iç kısmından distale doğru uzanır. (46,68)

Alt ekstremitenin derin venlerinden tibialis anterior ve posterior venleri birleşerek popliteal veni oluşturur. Popliteal fossada safen ven popliteal venin yapısına katılır. Popliteal ven popliteal fossaya, poplitealarterin lateralinden girer. Arteri yüzeysel olarak çaprazlar ve fossanın alt kısmında mediale doğru seyrederek. Popliteal ven, fossadan sonra femoral ven adını alır. (70)

### **2.2.8. Dizin Biyomekaniği**

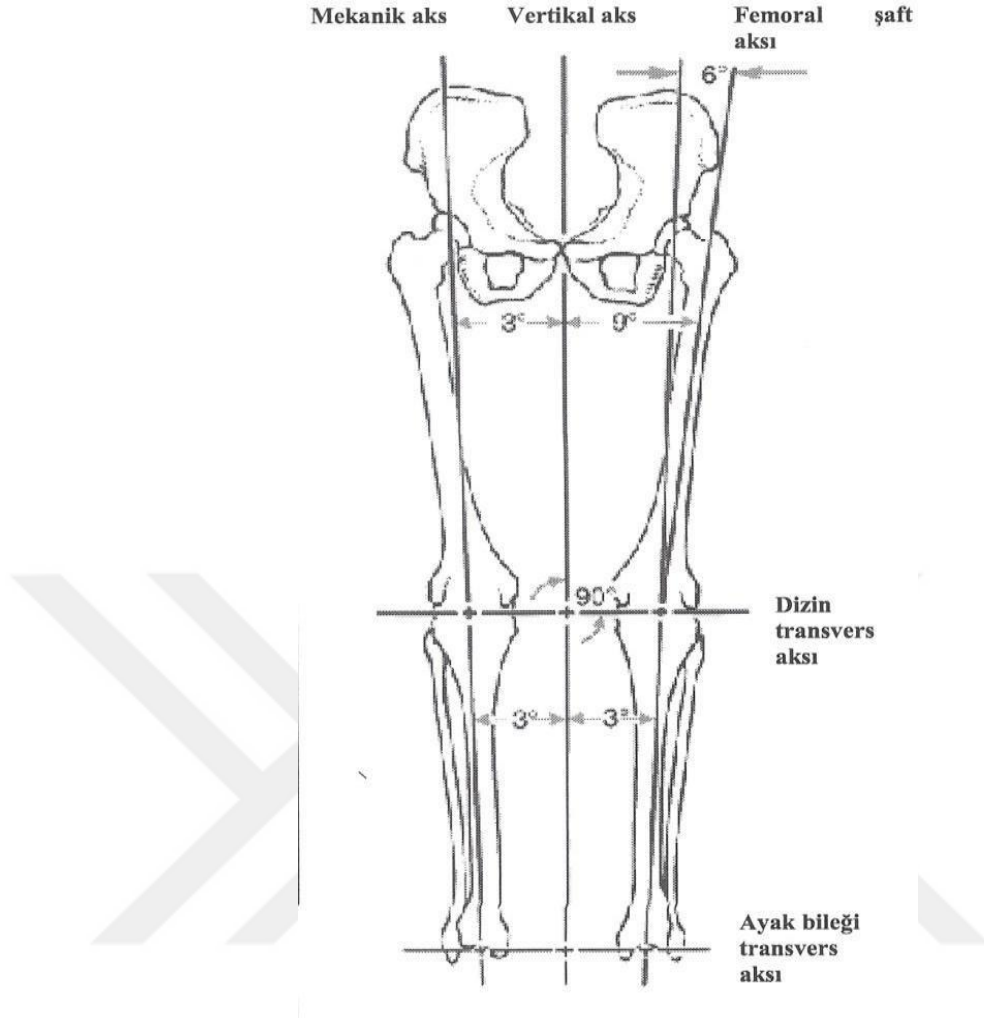
Diarthrodial menteşe (hinge) tipi bir eklem olarak tanımlanan diz eklemi femurun ovoid kondillerinin varlığı sebebiyle farklı özelliklerde gösterir. Kondillerin tam paralel olmaması ve tibiyanın interkondiler yapısının da etkisiyle diğer menteşe tipi eklemlerde kısmen görülen lateral hareket bu eklemden ileri derecede sınırlanmıştır. Bu eklemden temel hareket fleksiyon ve ekstansiyondur. Sınırlı bir derecede rotasyon yapabilir. En az hareket ise aksial kompresyon-distraksiyon ve medial-lateral translasyon yönünde olur. Anteroposterior yer değiştirme ve addüksiyon-abdüksiyon yönündeki hareketler ise çapraz ve yan bağların sağlam olup olmamasına, sağlamsa gerginliğine bağlı olarak değişiklik gösterir. Diz eklemi stabilitesi bağlar, eklem kapsülü, menisküsler ve çevre kaslar tarafından oluşturulur. Bu eklemden hareketin yanı sıra özellikle yürüyüş, koşu ve merdiven inip çıkma sırasında oluşan fonksiyonel yüklerin aksiyel yönde aktarılması sözkonusudur. Bu nedenle diz eklemi



biyomekaniği; kalça ayak bileği ve ayak eklemleriyle bir bütün olarak değerlendirilmelidir. (71)

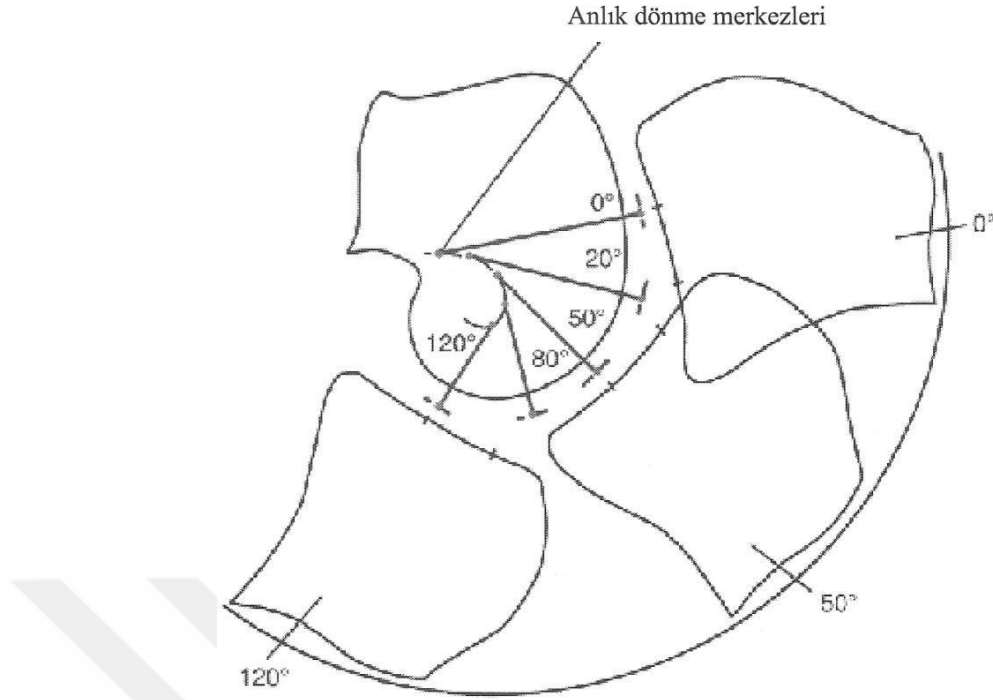
Femurun mekanik aksı ile anatomik aksı çakışmaz. Kalça eklemının merkezinden dizin merkezine çizilen çizgi ile femur şaftının arasında 6-9 derecelik bir açı vardır. Mekanik aks genellikle normal bir dizin merkezinden geçer. (Şekil 2.20) Genu varum veya genu valgum durumunda mekanik aksta ciddi sapmalar görülür. Lateral femoral kondilin yarıçapı, medial kondilden daha büyüktür, bunun sonucu fleksiyon hareketi ile tibiada iç rotasyon, ekstansiyon hareketi ile dış rotasyon meydana gelir. Bu burgu şeklindeki harekete dizin “screw home” mekanizması denir. Diz tam ekstansiyondayken rotasyon mümkün değildir. Kompleks fleksiyon ve ekstansiyon hareketi; sallanma ve kayma hareketlerinin bileşimidir.

Sallanma hareketi ilk 20derecede görülür. 20 dereceden sonraki derecelerde hareket kayma ile gerçekleşir.



**Şekil 2.20.** Alt ekstremitenin mekanik ve anatomik aksları

Doğal olarak tibiyanın femur üzerinde dışa kayması femurun lateral kondiline medial kondile oranla daha fazla stres getirmektedir. Medial kondil laterale oranla daha çok öne hareket ettiğinden, rotasyonun vertikal aksı medial kondile daha yakındır. İç rotasyon kapasitesi her zaman dış rotasyon kapasitesinden daha büyüktür. Rotasyon, femur ve tibia eklem yüzlerinin geometrik yapısı sayesinde, diz fleksiyonu arttıkça femurda arkaya doğru bir yer değiştirme hareketi meydana gelir. Femurun bu arkaya doğru olan kayma-yuvarlanma hareketine “femoral roll-back” adı verilir. (Şekil 2.21) Femoral roll-back’ ten birinci derecede arka çapraz bağ sorumludur.



**Şekil 2.21.** Anlık dönme merkezleri

Bağlaşık dört bar sistemi ile, geriye kayma esnasında femurun tibianın gerisine düşmesi engellenir. 0 ile 90 derece fleksiyon hareketi arasında femoro-tibial temas noktası 14 mm geriye doğru kayar. Ön ve arka çapraz bağların kesişme noktasındaki anlık rotasyon merkezi, diz fleksiyonu ile posteriora doğru giderek femoral roll-back'i sağlar. (69) Yürümenin fazına göre değişmekle birlikte, normal yürüme sırasında, dize vücut ağırlığının 2 ila 5 katı yük biner, bu yükler koşma esnasında vücut ağırlığının 24 katına kadar ulaşabilir. Erişkin bir erkek için, yürüme sırasında dize gelen yükler 1400–3500 Newton arasındadır. Kalça ekstansiyondayken dizde 0 ile 120 derece arasında aktif hareket vardır. Bu hareket, kalça fleksiyona geldiğinde hamstringlerin etkinliğinin artması ile 140 dereceye kadar çıkar. Normal dizlerde pasif olarak 160 dereceye kadar fleksiyon elde edilebilir.

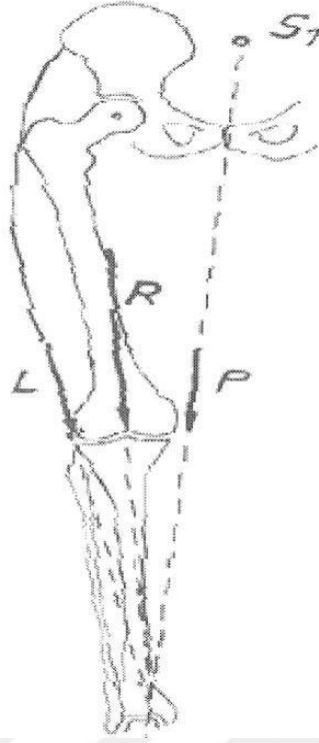
Patella, quadriceps kasının kaldıraç kolunu uzatarak etkinliğini artırır. Troklea karşısında, bir temas yüzeyi oluşturarak yük altında fonksiyonel stabiliteyi artırır. Diz fleksiyondayken femur kondillerini koruyan bir kalkan görevi görür. Otururken yapılan diz hareketinde eklem gelen yükler ile merdiven çıkarken gelen yükler arasında ciddi farklar vardır. İkinci durumda patello-femoral eklem binen yükler, vücut ağırlığının 4–5 katı olabilir. Diz ekstansiyonda iken patella eklem yüzüne gelen kuvvet minimumdur. Fleksiyonun artması ile birlikte bu kuvvet de artar ve 60–90 derece fleksiyon arasında

maksimuma çıkar. Dizin 10–20 derece fleksiyonu ile birlikte patella alt ucu ile femur trokleası arasında temas başlar. 90 dereceden sonra quadriceps tendonu ve troklea arasında temas meydana gelir. Patello-femoral eklemin stabilitesi kaslar, medial ve lateral retinaküler yapılar, bunların oluşturduğu bağlar ve kemik yapının şekli ile sağlanır. Tam ekstansiyon ile 30 derece fleksiyon arasında dinamik stabiliteyi vastus medialis obliquus kası sağlar. Bu sırada statik stabiliteyi sağlayan en önemli yapı, laterale doğru olan güçlerin yarısından fazlasını karşılayan medial patellofemoral ligamanttir. Daha ileri fleksiyon derecelerinde patella troklear oluk içine girer ve stabilite kemik yapı tarafından sağlanır.

Diz biyomekaniği içinde alınması gereken başka bir konuda, alt ekstremitenin akslarıdır. Başlıca akslar şunlardır;

- Vücudun ağırlık taşıma merkezi, frontal planda 2. sakral vertebranın merkezidir.
- Femur anatomik aksı, femur diafizi ortası ile femur interkondiler oluk orta noktasını birleştiren hattır.
- Femur mekanik aksı, femur başı orta noktasından femur interkondiler çentiğe çekilen hattır.
- Tibia anatomik aksı, eminensia orta noktasından ayak bileğinde talus orta noktasına çekilen çizgidir. Bu aynı zamanda tibianın mekanik aksıdır.
- Alt ekstremitenin anatomik aksı, femur ve tibia anatomik akslarının birleşmesiyle ortaya çıkar.
- Alt ekstremita mekanik aksı, femur başı orta noktası ile, ayak bileği orta noktasını birleştiren çizgidir.
- Transkondiler aks, diz ekleminde medial ve lateral femur kondillerinin uçlarına teğet çizilen hattır.
- Transtibial aks, medial ve lateral tibia platolarına teğet çizilen hattır.

Mekanik aks vertikal aksa göre 3 derece valgusdur. Kapandji ve Moreland'a göre femur anatomik aksı mekanik aksa göre 6 derece ve vertikal aksa göre 9 derece valgusdur. Tibianın anatomik aksı vertikal aksa göre 2-3 derece varusdur. (Şekil 2.22)



Şekil 2.22. Dize etkiyen kuvvetler (Maquet)

### 2.3. Osteoartrit

#### 2.3.1. Kıkırdak Dokunun Histolojisi

Kıkırdak dokuyu; kondrosit hücreleri, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlardan zengin hücre dışı matriks oluşturur. Matriks içerisindeki makromoleküller kollajen ve elastik lifler ile bütünleşmiştir. Hücre dışı matriksteki değişikliklere göre 3 tip kıkırdak dokusu vardır. (72)

Kıkırdak, matriks dokunun bir formudur. Matriks yapısından dolayı kıkırdak doku mekanik streslere dirençlidir. Kıkırdağın ana fonksiyonu; yumuşak dokulara destek sağlamaktır. Düzgün yüzeyli ve dayanıklı olmasından dolayı, kıkırdak doku eklem şok absorbe eden kaygan yüzeyini oluşturur.

Eklem kıkırdağı, su dolu bir makromoleküler ağdan oluşan ekstrasellüler matriks içine yerleşmiş olan kondrositlerden meydana gelir. Ekstrasellüler matriks bileşenleri, %65-80 su ile beraber proteoglikanlar, kollajen ve daha düşük oranda bulunan diğer proteinler ve glikoproteinlerdir.

Kondrositler hücre dışı matriksi sentezlerler ve salgırlar. Kondrositler matriks dokusunun içinde laküna adı verilen boşluklarda bulunurlar. Kollajen, hiyaluronik asit, proteoglikanlar ve birkaç glikoprotein tüm kıkırdak matrikslerde bulunan temel makromoleküllerdir.

Elastik kıkırdağın matriksinin içinde yoğun miktarda elastin bulunur. Kollajen ve elastin esnektir. Bu esneklik kıkırdağın jel kıvamındaki yapısından kaynaklanır. Kıkırdağın jel kıvamındaki içeriği; kollajen lifleri ile glikozaminoglikanların içeriğinde bulunan proteinlerin oluşturduğu negatif yük ile su molekülü arasındaki bağlar sayesinde oluşur.

Farklı fonksiyonel gereksinimlere göre 3 tip kıkırdak mevcuttur. Her birinin matriks yapısı farklılıklar içerir. Hyalin kıkırdak yoğun olarak bulunur, yapısında tip 2 kollajen vardır. Elastik kıkırdak; yapısında tip 2 kollajen ve elastik lifler vardır. Fibrokıkırdak; vücudun büyük streslere maruz kalan bölgelerinde bulunur ve yapısında tip 1 kollajen vardır.

Her 3 tipte de kıkırdak avaskülerdir. Perikondriumu besleyen damarlardan sinovyal sıvıdan difüzyonla beslenirler. Kıkırdak dokusunun lenfatik drenajı ve sinirsel yapısı yoktur. Kondrositlerin metabolizması yavaştır.

Perikondrium sert kapsül şeklinde yapısal bir dokudur ve birçok bölgede kıkırdağı sarar. Perikondriumda damarsal dolaşım bulunmaktadır. Kemiklerin yüzeyini kaplayan eklem kıkırdaklarında perikondrium yoktur. Oksijen ve besleyici yapılar yalnızca sinovyal sıvıdan difüzyonla gelir.

### **2.3.1.1. Hyalin Kıkırdak**

Hyalin kıkırdak, diartrodial eklemlerde kemik uçlarını çevreleyen, yük taşıyan ve deforme olabilen, sinir, damar ve lenf damarı içermeyen hiposellüler özellikte bir dokudur. Birçok bölgede çok ince olmasına rağmen yüklenme sırasında oluşan kompresyona karşı önemli bir sertlik göstererek gelen kuvvetleri subkondral kemiğe dağıtır ve stresi azaltır. Eklem hareketlerini stabilize ederek yön verir ve eklem lubrikasyonuna katılır, sürtünmeyi azaltarak ağrısız hareketi sağlar. Çoğu insanda 80 yıl ve daha uzun süre sağlamlığını koruyabilmektedir. Erişkin memelilerde; hyalin kıkırdak hareketli eklemlerin yüzeyinde, solunum sisteminin duvarlarında, kaburgaların sternum ve omurlarla eklemleştigi yüzeylerde bulunur.

### **2.3.1.2. Matriks**

Hyalin kıkırdağın kuru ağırlığının %40'ını oluşturur. Kollajenin hücreler arası dokuyu oluşturan maddelerin arasına gömülmesi ile oluşur. Yüksek miktardaki su oranı şoku absorbe etmede ve biyomekanik dayanıklılıkta önemlidir.

### **2.3.1.3. Kondrositler**

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

## **2.3.2. Kıkırdak Dokunun Histofizyolojisi**

Kan dolaşımı olmadığından, kondrositler düşük oksijen basıncı altındadırlar. Hyalin kıkırdak genellikle anaerobik glikoliz yapar ve laktik asit üretir. Besleyici faktörler difüzyonla hücrelere ulaştığı için kıkırdağın kalınlığı çok sınırlıdır.

Kondrosit fonksiyonu uygun hormonal dengeye de bağlıdır. Büyüme hormonu, Tiroksin, Testesteron, sülfatlanmış glikozaminoglikan sentezini hızlandırır. Kortizon, Hidrokortizon ve Estradiol bu sentezi yavaşlatır. Kıkırdağın büyümesinden sorumlu esas hormon Somatotropindir. Bu hormon karaciğerde Somatomedin C sentezini uyararak kıkırdak hücrelerine etki eder. Somatomedin C kıkırdak hücrelerinin büyümesini uyarır. Eklem kıkırdağının yapısı, derinliği boyunca değişkenlik gösterir. Buna göre, kıkırdak 4 tabakaya ayrılır: Yüzeyel zon, Geçiş (orta) zonu, Derin zon, Kalsifiye Kıkırdak zonu.

1. Yüzeyel zon, kıkırdağın kaygan yüzeyini oluşturur ve eklem yüzüne paralel yerleşim gösteren kollajen fibriller ile elonge ve düz kondrositleri içeren lamina splend tabakasını barındırır. Kıkırdağın proteoglikan içeriği en düşük, su içeriği en yüksek olan bu tabakasının korunması, daha derin tabakalar açısından kritik öneme sahiptir ve sinovyal sıvı ile kıkırdak arasında, büyük moleküllerin geçişini sınırladığı düşünülmektedir. Bu tabakada yer alan kollajen fibrillerinin görevi makaslama

kuvvetlerine karşı gelmektir. Hücre içeriği bu tabakada en yoğunken derine gittikçe 1/3 oranında azalma gösterir.

2. Kıkırdağın en kalın tabakası olan geçiş zonundaki kollajen fibriller, daha büyük çaplı olup kondrositler yuvarlak yapıdadır. Bu tabaka oblik dizilim gösteren kollajen fibriller, primer olarak kompresif yüklere direnç gösterirler.

3. Derin zondaki kondrositler ve kollajen fibriller, eklem yüzeyine dik yerleşim gösterirler ve kompresif yüklere karşı direnç sağlarlar. Bu zonda, yüzeyel zonun tersine, su içeriği en düşük, proteoglikan içeriği en yüksektir.

4. En derin tabaka olan kalsifiye kıkırdak tabakası ise, hyalin kıkırdağı subkondral kemikten ayırır ve kıkırdağın kemiğe bağlantısını sağlayan özellikler taşır. Bu ara tabaka 'tidemark' olarak adlandırılır.

### **2.3.2.1. Büyüme**

Kıkırdağın büyümesi iki şekilde olur. Kondrositlerin mitozla bölünmesiyle interstisyel büyüme olur. Perikondrial hücrelerin farklılaşmasıyla da apozisyonel büyüme olur. Eklem kıkırdağında perikondrium olmadığından büyüme interstisyel olabilir ve bu büyüme yeterli olmadığı için, bu bölgelerde rejenerasyon yetersizdir.

### **2.3.2.2. Rejenerasyon**

Küçük çocuklar dışında, hasarlı kıkırdak yeterince rejenere olamaz. Kıkırdağın avasküler yapısı ve indiferansiye hücre yetersizliği nedeniyle, sadece kıkırdağı ilgilendiren yaralanmalar, kanama ve fibrin pıhtı oluşumunu sağlayamadığından iyileşme potansiyeline sahip değildir. Bu durumda sadece kondrositler, sınırlı oranda proliferasyon olarak yaralanma bölgesinde matriks makromoleküllerinin sentezini arttırırlar, fakat yeni matriks ve hücreler yüzeyi restore edemez. Kısmi kalınlıktaki kıkırdak yaralanmalarında oluşan onarım dokusu, hyalin benzeri bir yapı içermesine rağmen önemli oranda da fibröz doku barındırır. Onarım dokusu, çevre sağlam kıkırdak dokuya bağlantı sağlayamaz ve dokunun normal yapısı ve mekanik özellikleri kazanılamaz.

Subkondral kemiğe uzanan tam kat kıkırdak yaralanmaları teorik olarak daha yüksek iyileşme potansiyeline sahiptir. Travma alanındaki lokal kanama, hematoma gelişimi ve kök hücre göçü ile hyalin kıkırdaktan çok fibröz kıkırdak oluşumuna neden



olur. 6-8 hafta sonunda dokuda yüksek oranda kıkırdak benzeri hücre ile birlikte tip 2 kollajen, proteoglikan, tip 1 kollajen içeren matriks bulunur. 6 ay sonra, subkondral defekt alanı, esas olarak kemik, fibröz doku ve hyalin kıkırdak içeren bir yapı ile onarılmıştır.

### **2.3.3. OA Etyolojisi**

Genellikle yaşlılarda görülen ve enflamasyonsuz seyreden yıkıcı bir eklem hastalığıdır. Eklem kıkırdağının harabiyeti, osteofit oluşumu ve sinovyal zardaki değişiklikler ile karakterizedir. Eklem kıkırdağı ve altındaki kemik bütünlüğünün bozulmasına neden olan çok çeşitli etmenler sonucu ortaya çıkan semptom ve klinik muayene bulgularla karakterize bir hastalıktır.

OA'nın tek bir sebebi yoktur, birçok etkenin sonucu olarak oluşur. Mekanik faktörlerin yanında yaşlanma, matriks yapısındaki değişiklikler, hücresel aktivitedeki değişiklikler, mediatörlerdeki değişiklikler, eklem mekaniğindeki değişiklikler ve immün cevabın rol oynadığı düşünülmektedir. (73) Normal kıkırdak kondrositlerinin ve subkondral kemiğin hücre dışı matriksinin yıkımı ile yapımı arasındaki denge bozulunca artiküler kıkırdak yapısı da bozulur. (74)

OA, bayanları erkeklerden daha çok etkiler. 65 yaşından sonra ve beyaz tenli insanları siyahlardan daha çok etkiler. (75)

Hastalığın sıklığı;

15-44 yaş arası---%5'den az

45-64 yaş arası---%25-30

65 yaş ve üstü----%90

OA ile eklem kullanımı, yaşlanma ve eklem dejenerasyonu arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Yaşlanma ile oluşan eklem değişiklikleri ile OA'daki değişiklikler birbirinden farklıdır. Ömür boyu eklem kullanımının, dejenerasyona sebep olmadığı bilinmektedir. (73)

### **2.3.4. OA Risk Faktörleri**

1-Yaş: Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. (76)

2-Cinsiyet: Genel olarak kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir.  
(77)

3-Obezite: Obezite OA için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür. (78)

4-Genetik faktörler: Heberden Nodülü, Bouchard Nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer jeneralize OA da genetik faktörler etkili bulunmuştur.  
(79)

5-Osteoporoz: Osteoporoz kısa ve ince kadınlarda, OA obez kadınlarda sık görülmektedir.

6-Eklem bozuklukları ve travma

7-Mesleki zorlanmalar: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde gonartrozun daha sık olduğu gözlenmiştir.

8-Spor aktiviteleri

9-Sigara: Sigaranın OA riskini artırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde artırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır. (80,81)

10-Diğer hastalıklar: OA ile hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve diabetes mellitus arasında obeziteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir.

### 2.3.5. OA Sınıflaması

Primer: İdyopatik

Sekonder: Bir nedene bağlı

- Metabolik: Okronosis, akromegali, hemakromatozis, Ca kristal depo hastalığı
- Anatomik: Femoral epifizin kayması, epifizyel displaziler, perthes hastalığı, kalçanın doğumsal çıkığı, bacak boyu farklılığı, hipermobile sendromları
- Travmatik: Major eklem travması, intraartiküler kırık veya osteonekroz, eklem operasyonu (menisektomi), kronik travmalar (mesleki artropatiler vs.)
- İnflamatuvar: Septik artrit, tüm inflamatuvar artropatiler

Primer OA insidansı yaşla birlikte artar. Primer OA, genellikle poliartiküler yıkıcı bir artrittir. Birkaç eklemden birden aktif olan, sebebi bilinmeyen ve 35 yaşından önce çok nadir görülen OA tipidir. (74)

### 2.3.6. OA Patolojisi

Klasik olarak OA ana patolojik özelliği hyalin eklem kıkırdağı kaybı olan bir hastalıktır. Ancak son yıllarda tüm organ hastalığı olarak yeniden tanımlanmıştır. Çünkü periartiküler kas, ligaman, sinovyum, sinir doku ve kemikte de patolojiler saptanmıştır. OA genellikle eklem kıkırdağının ilerleyici karakterde harabiyeti ve buna karşı gelişen eklem kıkırdağını tamir etme çabası, remodelizasyon, subkondral skleroz, birçok durumda subkondral kist oluşumu ve osteofitler ile karakterizedir. (73) OA ilerledikçe eklem kapsülünde ve sinovyada genişlemeler gözlenir.

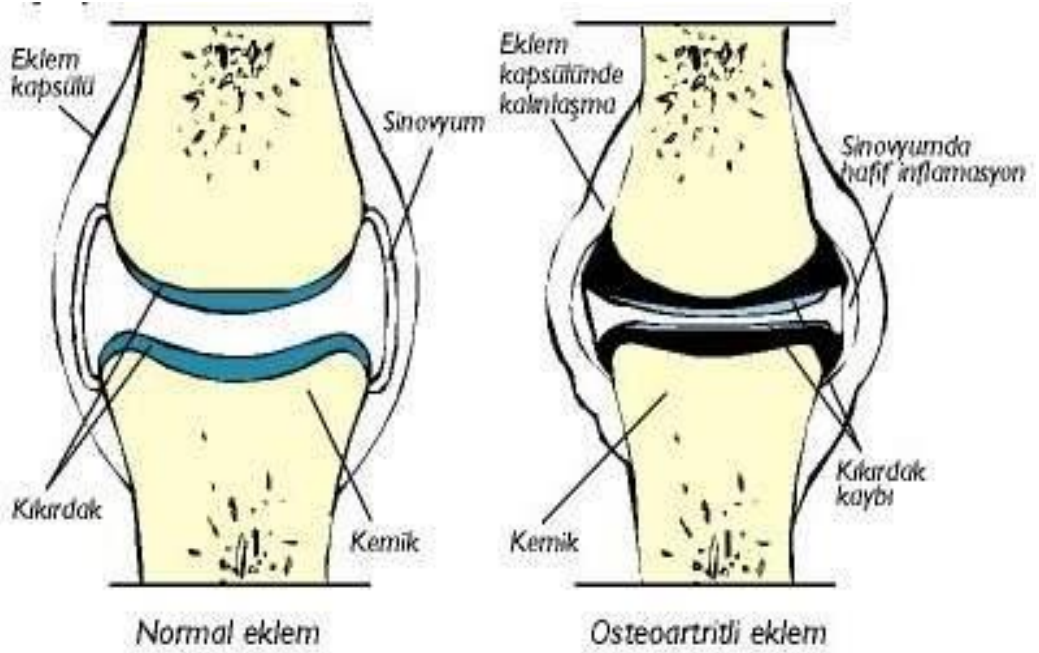
Erken:

- Kartilajda bozulma
- Minimal inflamasyon

Geç:

- Kartilaj fragmanlarında inflamasyon
- Osteofit
- Subkondral skleroz, kemik kisti

Tamir ve remodelizasyon çabalarından dolayı, artiküler kıkırdağın yıkımı her hastada aynı şekilde ilerlemez veya restorasyon ile düzelebilir. (74)



Şekil 2.23. OA da patolojik değişim

### 2.3.7. OA'lı Eklem Kıkırdağındaki Biyokimyasal Değişiklikler

Hücresele düzeyde OA; kondrositlerin zedelenmiş kıkırdağı tamir edememesi sonucu başlayabilir. (85)

OA'lı kıkırdağta; DNA miktarı normale yakın veya hafif artmıştır, su miktarı artmıştır, proteoglikan miktarı azalmıştır, kollajenin dağılımı bozulmuştur, eklem içinde kalsiyum pirofosfat ve alkalele fosfataz artmıştır, hücre içi kalsiyum artmıştır. (73) Proteoglikanın hiyalüronikasite bağlanması (prostaglandin E'nin artması ve bağlayıcı proteinlerin artması sonucu), osteoartritlik kıkırdağta katepsin B ve D, metalloproteinazlar artmıştır. (85) İnterlökin 1 (IL-1) enzim sentezini arttırarak katabolik süreci hızlandırabilir; böylece kıkırdağ yıkımına sebep olabilir. (85) GAG (glikozaminoglikanlar) ve polisülfürik asit koruyucu rol oynar. (85) Eklem yüzeyindeki fazla stres ve yetersiz kondrosit cevabı dejenerasyona yol açar. (74)

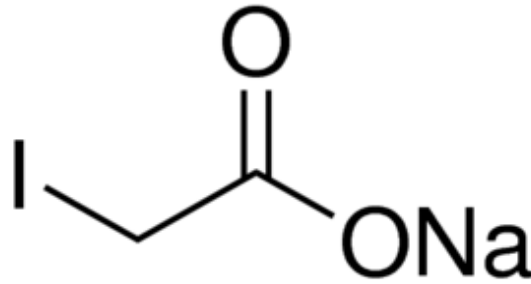
Kıkırdağ yıkımının belirlenmesinde son yıllarda belirteç ölçümü çalışmaları gündemde olup deneysel artroz modelleri ve klinik çalışma grupları ile hangi molekülün belirteç olarak kullanılabileceği yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Eklem patolojilerinde belirteç ölçümünün en önemli amacı kıkırdağ hasarının henüz radyolojik olarak saptanamadığı erken dönemlerde saptanabilmesidir. (84) Radyolojik olarak saptanabilen seviyede eklem dejenerasyonu çoğunlukla ileri evreye ulaşmıştır.

Kıkırdağ yıkımının belirlenmesinde kullanılacak ve üzerinde çalışmalar devam eden parametreler; tip2 kollajen yıkımı ürünleri C2C/CTX-2 (karboksitelepeptid tip 2), pridinolin çapraz bağlantılarının ölçümü (tip 2kollajenin moleküllerini birbirine bağlayarak kıkırdağa tensil özellik kazandırır), proteoglikan yıkım ürünleri ve kıkırdağ glikoproteini olan YKL-40 (kondrosit, sinovyalfibrosit, ve makrofajlarda sentezlenip otoantijen özelliği olan ve T lenfositleri stimüle ettiği görüşü mevcuttur.) ölçümüdür. (82,83)

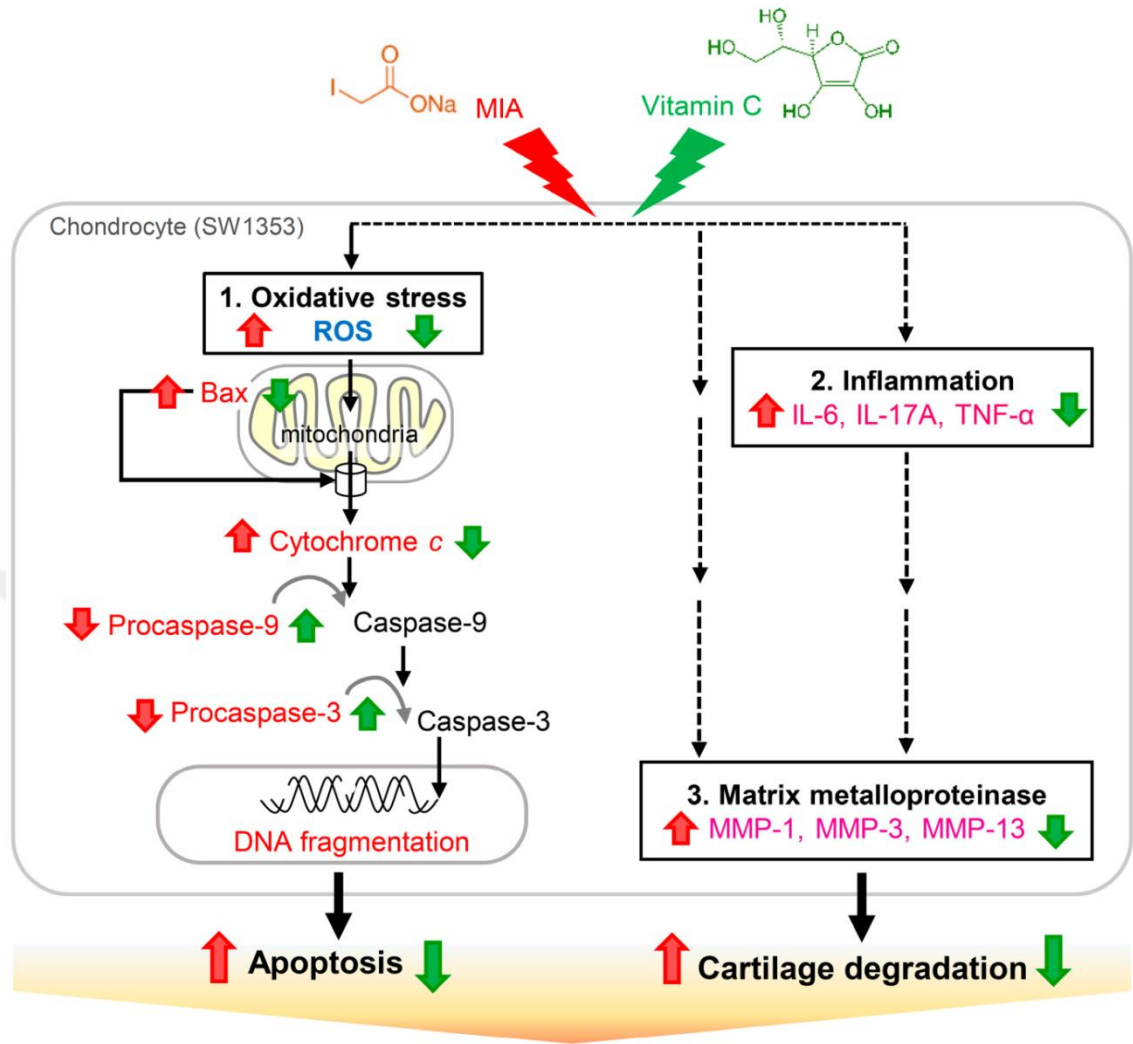
### 2.3.8. Kimyasal (Şimik) OA

Daha önce yapılan birçok çalışmada bilimsel araştırmalar için farklı kimyasal maddelerle de hayvan modelleri üzerinde kimyasal OAoluşturulabildiği görülmüştür. Bu kimyasal maddelerden bir tanesi de monosodyumiodoasetattır (MIA). (86) Bu modellerin en iyilerinden birisi metabolik inhibitör olan MIA, eklem içine enjekte

edilerek kimyasal osteoartrit oluşturulmasında rol oynar. MIA kondrositler içinde bulunan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek hücre içinde glikoliz basamağında bozulmaya ve hücre ölümüne yol açarak kimyasal osteoartrite zemin hazırlar. (87,88) İlerleyici bir şekilde ortamda oksidatif streslerin artışına yol açarak kondrosit kaybına, böylece kıkırdak kalınlığında azalma ve osteoliz yapar. (89-91) Bu değişikliklerle beraber OA hastalarının prognozuna benzer bir şekilde eklem kıkırdağında histolojik ve morfolojik değişikliklere neden olur. (92) Bununla birlikte ağrının neden olduğu davranışların analizi sadece MIA ile indüklenen kimyasal OA modelinde oluşturulmuştur. (91,93,94,95) OA oluşturulan hayvan modellerinde eklemde primer afferent sinirlerinin uyarıldığı gösterilmiştir. (96-98) Bu periferik sinirlerin uyarılması etkilenen eklemde mekanik duyu reseptörlerini duyarlaştırarak allodini, hiperaljezi şeklinde yansımaya neden olur. (89,91,96,97,99,100,101)



Şekil 2.24. Monosodyumiyodoasetat (MIA) moleküler yapısı



## Osteoarthritis

Şekil 2.25. MIA'nın OA oluşumu aşamasındaki patofizyolojisi

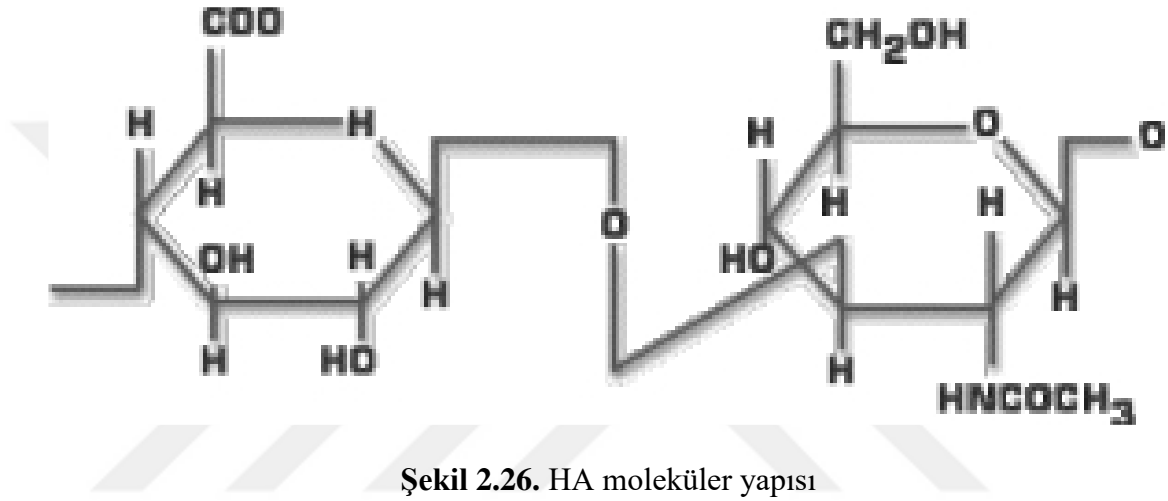
### 2.4. Osteoartrit Tedavisi

OA ağrı ve fonksiyonel kayıplara yol açan, dünyaüzerinde en sık rastlanan kronik eklem hastalığıdır. OA tedavisinin amaçları ağrıyı ve disabileyi azaltarak yaşam kalitesini artırmaktır. (102) Tedavide kullanılan başlıca yöntemler arasında basit analjezikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan oluşan medikal tedaviler, egzersizler, fizik tedavi yöntemleri, steroid ve hyalüronik asit gibi intraartiküler ajanlar, yardımcı cihazlar, iş- uğraşı terapisi, hasta eğitimi, glukozamin-kondroitin sülfat preparatları ve topikal kapsaisin gibi destekleyici yöntemler ve cerrahi

tedavi yöntemleri sayılabilir. (103,104)OA tedavisinde amaç, son dönemde semptomları düzeltmeyeyönelik olmaktan çok dejeneratif gidişi engellemeye yöneliktir.

### 2.4.1. Hyalüronik Asit

HAlineer polisakkaritlerden oluşan bir glikozaminoglikandır. Bu polisakkaritlertekrarlanan bölümler halinde birbirine bağlanmış D-glukuronikasit ve Nasetil-D-glukozaminmonosakkaritlerinin birbiriardısıra dizilmesiyle oluşur. (Şekil 2.26)



HA yaşayan bütün organizmalarda hücreler arasındaki ekstraselüler alanın ana komponentlerinden biridir. Sinovyum, sinovyal sıvı, sinovyal kapsül ve eklem kıkırdağının yüzeyel katmanları (lamina splendens) dahil olmak üzere hemen tüm eklem yapılarının ekstraselüler matriksinde yüksek konsantrasyonda (3-20 mg/ml) bulunan bir glikozaminoglikandır. (105) Bu yüksek elastovisköz polimer kollajen fibriller ağı ile eklemdaki bütün hücreler, kan ve lenf damarları ve nöral yapıları çevreleyen interselüler boşluğu doldurur. HA, kondrositlerden ve sinovyal dokudaki tip B sinoviositlerden sentezlenir, eklem hareketi ve lenf kapillerleri yoluyla sinovyal sıvıya ve interselüler matrikse salgılanır. (105,106)

OA'lı hastalarda etkilenen eklemlerde HA azalmış konsantrasyonlarda bulunmaktadır. (106) Oral yoldan iyi absorbe edilemediği için intraartiküler (İA) yoldan uygulanan HA'nın değişik yollarla etki ettiği düşünülmektedir. İleri sürülen mekanizmalar şöyledir:

- a) Eklem sıvısının bozulan viskozitesinin ve lubrikatif özelliklerinin artırılması,

- b) Sinovyal membran ve eklem yüzeyinde koruyucu birbariyer oluşturarak mekanik şokların absorpsiyonuna yardım etmesi,
- c) Kıkırdak esnekliğinin ve hasara dayanıklılığın artırılması,
- d) Eklem efüzyonunun azaltılması,
- e) Nosiseptörler üzerine direktetki,
- f) Isı şoku protein 72 (Hsp72) ekspresyonunun artırılması,
- g) Sinovyal permeabilite üzerine etki ederek serbest oksijen radikalleri ve matriks metalloproteinazları inhibe etmesi. (105,108-112)

Vücuda dışardan verilen HA'nın sinovyal dokulardaki yarılanma ömrünün 2-8 gün arasında değiştiği bilinmektedir. Buna bağlı olarak nasıl HA'nın uzun dönem etkinlik gösterebildiği araştırılmaktadır ve HA'nın yalnızca bir replasman tedavisi olmadığı düşünülmektedir. (107)

Smith ve ark. (113) ortalama molekül ağırlığı 75.000-4.700.000 Dalton arasında değişen HA moleküllerini in-vitro olarak incelemeye almışlardır. Normal ve patolojik eklemlerden alınan insan sinovyal hücreleri kültüre edilmiş daha sonra ekzojen HA eklenerek ve HA sentezi ölçülmüştür. Hücre kültürüne ekzojen HA eklenmesinin ardından endojen HA sentezinin stimüle edildiği görülmüştür. Ancak bu etki ortalama molekül ağırlığı 540.000 Dalton'dan büyük olan HA moleküllerinde tesbit edilmiş ve güçlü stimülasyon 620.000-3.800.000 Dalton arasındaki molekül ağırlığına sahip ekzojen HA molekülleri ile bulunmuştur.

İA viskosuplementasyon uygulamaları ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde 13'ü randomize kontrollü çalışma olmak üzere 18 çalışma değerlendirmeye alınmıştır. 8 çalışmada yüksek molekül ağırlıklı HA uygulamalarının ağrı ve fonksiyon durumu üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hastaların uygulamanın etkilerini 12 hafta içinde gördükleri tespit edilmiştir. Busonuçlara göre yüksek molekül ağırlıklı HA ile viskosuplementasyon uygulamalarının konservatif tedaviye yanıt vermeyen ya da cerrahi olarak total eklem replasmanına uygun olmayan hastalarda iyi bir tedaviseçeneği olduğu görülmektedir. Viskosuplementasyonun etkisi IA steroid uygulamasından daha geç başlamakta ancak daha uzun süreli olmaktadır. (114)

İA HA endikasyonları için genel olarak; Kellgren-Lawrence skalasına göre evre II veya evre III'de bulunan hafif ya da orta dereceli OA olguları, medikal tedavi ya da



diğer yöntemlerle semptomkontrolü yapılamayan hastalar, yan etkileri nedeniyle uzun sürelinonsteroid antiinflamatuvar kullanımı uygun olmayan hastalar,çok sayıda ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşiminden kaçınılmakamacıyla, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanama riski yüksekolan hastalarda (65 yaş üzerindeki hastalar, peptik ülser anamnezi,daha önce üst GİS kanama öyküsü, antikoagülan kullanımı),ilaç metabolizmasını etkileyecek renal ya da diğer sistemik hastalığı olan hastalarda önerilmektedir. (115,116)

Tüm İA uygulamalarda tedavinin başarısı açısındanenjeksiyon tekniğinin önemi büyüktür. Uygulamayı yapandoktor eklem içinde olduğuna emin olmalıdır. Aksi takdirde uygulananilacın İA etkinliğinden bahsedilemeyeceği gibi,sinovyal membranın içine ya da periartiküler dokulara yapılacakenjeksiyonlar istenmeyen yan etkilere yol açabilir.Bazı yazarlarca İA uygulamaların röntgenografi yada ultrasonografi eşliğinde yapılması gerektiği önerilmesine rağmen pratik olarak bu mümkün değildir. (117,118) Eklemde efüzyonyoksa İA olarak planlanan enjeksiyonlar %20 oranındaekstraartiküler olarak yapılmaktadır. (119) Bir ekleme girmenin çoğunlukla birden fazla yolu olduğu unutulmamalıdır.

Luc ve ark. (120)“geri-akım” tekniği kullanılarak iğnenin eklem içinde olma ihtimalinin artırılabilindiğini kontrast madde kullanarak göstermişlerdir.Her ne kadar aksi ispatlanmamış olsa da İA uygulamalardaideal olan steril olarak yapılan enjeksiyonlardır. Pek çokklinikte uygulama yapılmadan önce lokal anestezi uygulaması veenjeksiyon sonrasında soğuk uygulamalar tercih edilmektedir. Enjeksiyonsonrasında uygulama bölgesine çoğu zaman bandaj yapılması tercih edilmektedir.

#### **2.4.2. Kortikosteroid**

İAkortikosteroid enjeksiyonları, lokalinflamasyonu ve ağrıyı azaltmak amacı ile uzun zamandırkullanılmaktadır. (121,122) İA kortikosteroid enjeksiyonları, AmericanCollege of Rheumatology (ACR) (Tablo 2.1) tarafından da dizOA'nın tedavisini destekleyen bir uygulama olarak bildirilmiştir. (22)Diz OA'lı hastaların ağrılı alevlenmelerinde metilprednisolonve triamsinolon gibi eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarındanfayda sağlanabilir. (122) Diz OA'lı hastalarda, akut alevlenmelerinyanı sıra kronik ağrılarının azaltılmasında İA kortikosteroidenjeksiyonlarından fayda sağlanabileceği yönünde çalışmalar davardır.

(124-128) Ancak hastaların altı ay ve daha uzun süreli takiplerinde İA kortikosteroidlerin hastalar üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar azdır (129).

**Tablo 2.1.** American Collage of Rheumatology (ACR) Kriterleri

<b>ACR KRİTERLERİ</b>	<b>GEREKLİ KRİTERLER</b>
<b>KLİNİK:</b>	
1. Son ay içinde pek çok gün diz ağrısı olması	1,2,3,4 veya
2. Eklem hareketi ile krepitasyon olması	1,2,5 veya
3. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması	1,4,5
4. 38 yaş ve üzerinde olmak	
5. Muayenede eklemlerde büyüme gözlenmesi	
<b>KLİNİK VE RADYOLOJİK:</b>	
1. Önceki ayın pek çok gününde diz ağrısı olması	1,2 veya
2. Radyolojik olarak eklem kenarı osteofitleri	1,3,5,6 veya
3. OA için tipik sinovyal bulguları	1,4,5,6
4. 40 yaş ve üstü olmak	
5. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması	
6. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon alınması	

Şavluk ve ark. yaptıkları çalışmaya göre İA olarak uygulanan kortikosteroidler OA'ya bağlı ağrının ve lokal inflamasyonun hızlı bir şekilde kontrolünde oldukça etkilidirler. Hayvan modellerinde İA steroid enjeksiyonlarının OA patolojik değişikliklerinin bazılarını baskılayarak düzelttikleri gösterilmiştir. (130) Lokal olarak verilen steroidler HA sentezini inhibe ederler, sinovyal permeabiliteyi ve buna bağlı olarak daerfüzyon miktarını azaltırlar. Uygun şartlarda uygun eklem ve uygun dozda yapılan İA steroid enjeksiyonları OA tedavisinde önemli bir yere sahiptir. (131,132) İA triamsinolon uygulamasının hastaların ağrı ve fiziksel aktiviteleri üzerine belirgin bir düzelme olduğunu saptadık. Kortikosteroidlerin OA'da İA kullanımının tedavide faydasının olduğu üzerinde fikir birliği ifade edilmektedir. (132,133)

Dieppe ve ark. tarafından yapılan çalışmada 20 mg triamsinolon heksasetonid kullanmışlar ve steroid enjeksiyonları ağrı ve tutukluluğun gerilemesinde plasebodan daha etkili olduğunu ve bununla birlikte maksimum ağrı azalmasını enjeksiyondan 1 haftasonra olduğunu tesbit etmişlerdir. (134)

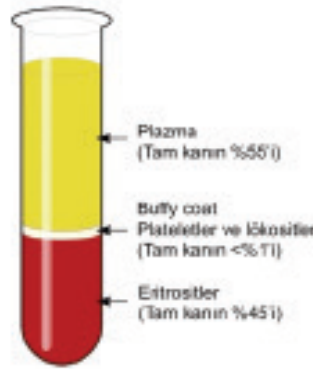
Birçok çalışmada kortikosteroid dozun oldukça yüksek olduğu ve uygulamanın sık aralıkla yapıldığı unutulmamalıdır. Buna rağmen özellikle uzun süreli tedavide tekrarlanan kullanımlarda eklem yapısında bozulma ve doku atrofisine yol açabileceği

bildirilmiştir. (135,136) Buna karşılık Raynould ve ark. nın yaptığı çalışmada semptomatik diz OA'sında uzun süreli İA steroid enjeksiyonunun güvenle kullanılabilirliğini iddia ettiler. Uzun süreli İA steroid kullanımının dizin anatomik yapısında bir bozulmaya neden olmadığını belirttiler. Bunun ötesinde diz OA'sında uzun süreli tedavisinde tekrarlayan steroid enjeksiyonları hastalığın semptomlarını hafifletmekte klinik olarak etkili olduğunu gösterdiler. (137)

Sonuç olarak; diz OA olan hastalarda İA steroid uygulamasının ağrı ve fiziksel aktivite üzerine kısa süreli rahatlama sağladığı, bununla birlikte uygun fizik tedavi ve egzersizlerle kalıcı bir rahatlama ve tedavi sağlanabileceği düşünülmektedir.

### 2.4.3. Platelet Rich Plasma (PRP)

Plateletten zengin plazma (PRP) tam kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma komponentidir. (138) İçeriğinde çok sayıda büyüme faktörü bulundurması çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde PRP enjeksiyonlarının kullanımını getirmiştir. Histopatolojik kanıtlar, kronik yumuşak doku dejenerasyonunda inflamasyondan ziyade tamir mekanizmalarındaki yetersizliğin patolojik süreçte rol oynadığını göstermektedir. (139,140) İyileşme sürecine etkisi olduğu düşünülen büyüme faktörlerinin, lezyon yerine lokal olarak enjekte edilerek tendon ve kıkırdak doku rejenerasyonunu artırıcı etkisi ile tedavide potansiyel olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir. (140) Kas iskelet sistemi hastalıklarında PRP enjeksiyonlarını değerlendiren klinik çalışmalar her geçen gün artmakla birlikte, etkinliği hakkında çelişki sonuçlar bildirilmektedir.



Şekil 2.27. Santrifüj edilmiş tam kan



**Şekil 2.28.** PRP hazırlanışı

PRP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek plateletkonsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. Normalde plazmanın hücresel komponenti; %93 eritrosit, %6 platelet ve %1 lökositte oluşur. PRP’de ise normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda platelet bulunur. PRP olarak tanımlanabilecek plazma için, genel kabul görmüş net bir platelet konsantrasyonu değeri yoktur. Ancak tam kanda 150 000/µl ile 350 000/µl kadar bulunan plateletlerin sayısının, 5ml plazmada 1 000 000/µl üzerinde olduğu zaman iyileşmeyi artırıcı etkisinden bahseden çalışmalar mevcuttur. (142)

PRP, sahip olduğu yüksek platelet konsantrasyonu nedeniyle hiperfizyolojik oranda büyüme faktörü içerir. Bu özelliği ile tendon, ligament, kıkırdak ve kas yaralanmalarında iyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir. (141) Kök hücre, proloterapi, ekstrakorporal şok dalgası (ESWT), sklerozan ajanlar, nitrik oksid gibi rejeneratif tedavilerden biri olan PRP ile amaçlanan vücudun tamir mekanizmalarını harekete geçirmektir. Bu yönüyle geleneksel tedavilerin aksine inflamasyonu “baskılamak” yerine “tetiklemek” temel prensiptir. Dokuların hücre proliferasyonunda, kollajen sentezinde ve vaskularizasyonda artışa yol açarak PRP’nin tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir. (143)

PRP'nin kartilaj dejenerasyonu üzerine etkisine bakıldığında ise, interlökin-1 beta'nın indüklediği inflamatuvar süreci inhibe ettiği ve özellikle OA patojenezinde önemli rolü olan nükleer faktör kappa B aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. (144)

Literatüre bakıldığında PRP enjeksiyonları hakkında OA tedavisinde daha olumlu sonuçlar bulunmaktadır. Patel ve ark. (134) diz OA'da bir kez ve üç hafta ara ile iki kez PRP enjeksiyonu yapılmış iki ayrı hasta grubunu salin enjeksiyonu yapılmış hastalar ile karşılaştırmışlardır. Altıncı ay değerlendirmelerinde PRP enjeksiyonu yapılanlar, ağrı ve Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) skorlarında salin enjeksiyonuna göre anlamlı iyileşme göstermiştir. Bir yada iki defa PRP enjeksiyonu yapılan gruplar arasında ise benzer iyileşme bulunmuştur.

Gene diz OA'da PRP enjeksiyonu ile HA enjeksiyonunu karşılaştıran üç adet randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Haftalık üç ve dört tekrarlayan dozlar uygulanarak yapılmış bu çalışmalarda Spakova ve ark. (145) ile Cerza ve ark. (146) PRP enjeksiyonu lehine olumlu sonuçlar bildirirken, Filardo ve ark. (147) yaptığı çalışmada iki tedavi arasında anlamlı fark gösterilememiştir.

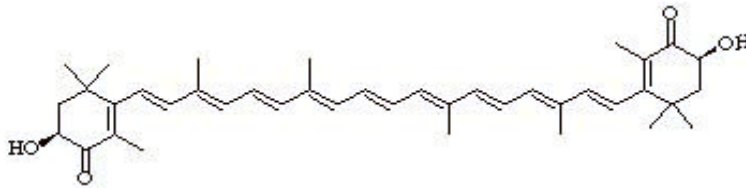
Enjeksiyon sonrası 24-48 saat süre ile hastanın lokal inflamatuvar yanıtı bağlı aşırı ağrısı olursa enjeksiyon bölgesine buz uygulaması, elevasyon ve aktivite modifikasyonu yapması sağlanmalıdır. Enjeksiyon sonrası sıcak uygulamayı öneren yaklaşımlar da bulunmaktadır. Asetaminofen ve narkotik analjezikler ağrıya karşı verilebilirken, NSAİİ'lar sıklıkla 2-4 hafta süre ile yasaklanmaktadır. NSAİİ'ların prostaglandin yolağını inhibe ederek, büyüme faktörlerinin stimule edeceği faydalı etkileri engelleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca sistemik steroid veya immunopresif ilaç alanlarda, son 6 hafta içerisinde lezyon yerine steroid enjeksiyonu yapılanlarda ve son 7-10 gün içerisinde NSAİİ kullananlarda PRP enjeksiyonları tercih edilmemektedir. (141) Erken dönemde oluşacak ağrılı duruma karşı iki gün istirahat sonrası tolerans sınırında eklem hareket açıklığı egzersizleri başlanmalıdır. Takiben germe egzersizleri ve iki ila üçüncü hafta içerisinde egzentrik güçlendirme egzersizleri programa dahil edilmelidir ve 4-6 haftalık egzersiz programı sonrası hastanın yapılacak kontrol muayenesinde ihtiyaç halinde ek enjeksiyonlar önerilebilmektedir.

#### 2.4.4. Astaksantin

Astaksantin (ASTA) çeşitli mikroorganizmalarda ve deniz hayvanlarında bulunan bir ksantofil karotenoiddir. (148) Bazı çalışmalarda, ASTA'nın diğer karotenoidlere göre daha güçlü biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmesine rağmen, insan vücudunda pro-vitamin A aktivitesi olmayan kırmızı yağda çözünen bir pigmenttir.

Haematococcus pluvialis, yüksek tuzluluk, azot eksikliği, yüksek sıcaklık ve ışık gibi stres koşullarında yüksek astaksantin içeriğini biriktiren yeşil bir mikroalgdir.(149-151) H. Pluvialis den üretilen astaksantin insan tüketimi için ana kaynaktır.(152) Ticari astaksantin ise esas olarak Phaffia mayası, Haematococcus ve kimyasal sentez yoluyla elde edilir. Haematococcus pluvialis, doğal astaksantin en iyi kaynaklarından biridir.(155–158)

ASTA ksantofillerin bir üyesidir, çünkü sadece karbon ve hidrojen değil, aynı zamanda oksijen atomları içerir. (Şekil 2.29) ASTA, bir polien zinciriyle birleştirilen iki terminal halkasından oluşur. Bu molekülün, molekülün her iki ucunda hidroksil grubu (-OH) ile  $\gamma$ -iyonon halkasının 3, 3' konumunda bulunan iki asimetrik karbon bulunur. Bir hidroksil grubunun bir yağ asidi ile reaksiyona girmesi durumunda mono-ester oluşur, oysa her iki hidroksil grubu yağ asitleri ile reaksiyona girdiğinde sonuç bir di-ester olarak adlandırılır.ASTA konjuge çift bağ, hidroksil ve keto grupları içerir. Hem lipofilik hem de hidrofilik özelliklere sahiptir.(148) Kırmızı renk, bileşiğin merkezindeki konjuge çift bağlara bağlıdır. Bu tip konjuge çift bağ, elektronları bağışlayarak ve serbest radikallerle reaksiyona girerek güçlü bir antioksidan görevi görür ve daha stabil bir ürün haline dönüşür ve çok çeşitli canlı organizmalarda serbest radikal zincir reaksiyonunu sonlandırır.(153)Hücre zarını içeriden dışarıya bağlayabilme özelliği sayesinde ASTA diğer birçok antioksidana göre daha iyi biyolojik aktivite göstermektedir. (154)



Şekil 2.29. ASTA moleküler yapısı



ASTA güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği nedeniyle son yıllarda birçok hastalığın direk tedavisinde ya da mevcut tedaviye destek olarak kullanılmaktadır. Bu hastalıklardan bir tanesi de dejeneratif OA'dır. Henüz deneme safhasında olmasına rağmen yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda ASTA'nın güçlü antioksidan özelliği sayesinde eklem ağrısı ve dejenerasyonunu yavaşlattığı ve hatta klinik düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. (159) Biz de çalışmamızda ASTA'yı kimyasal OA oluşturduğumuz rat modellerine uygulayarak mevcut İA enjeksiyonlara göre biyoyararlılığını gözlemledik.



**Şekil 2.30.** Diz eklemi içine enjeksiyon uygulama yöntemi

### **2.5. Catwalk XT 10 Yürüme Analizi Sistemi**

Hayvan modelleri, kemirgenler başta olmak üzere, ilaç geliştirme çalışmalarında önemli rol oynamaktadırlar. Moleküller klinik çalışmalarda kullanılmadan önce spesifik bir hastalık için etkisini değerlendirmek ve insanlar için riskleri en aza indirmek için prelinik çalışmalarda kullanılırlar. Bu bağlamda spesifik bir tedaviye cevaben oluşan hayvan hareketleri ve davranışsal modelleri büyük önem taşımaktadır. Örneğin, Fröhlich ve arkadaşları antidepresan ilaçlarla tedavi edilmiş ratları yüzme

davranışlarının video kayıtlarına dayanarak kontrol grubuyla karşılaştırarak sınıflandırmak için destek vektör makinesini kullanmışlardır. (160) Diğer yazarlar hayvan hareketlerinin çoğunlukla video kayıtları ve tek değişkenli klasik istatistiklerin kullanıldığı detaylı çalışmaları içeren yürüyüş analiz sistemlerine odaklanmışlardır. (161,162) Bu akımı takiben, Vandeputte ve arkadaşları Parkinson ve Huntington hastalıkları için kabul edilen rat modelinin ilk yürüyüş analizini göstermişlerdir. (163) Son zamanlarda mekanik öğrenme teknikleri de özellikle insanlarda yürüyüş analizine eklenmiştir. (164-166)



**Şekil 2.31.**Catwalk genel görünüm

Sıçan motor fonksiyonunu değerlendirmek için daha objektif yöntemler genellikle bir alet veya başka ekipmanın bir türünü gerektirir. Catwalk(167,168) yüksek çözünürlüklü bir video kameranın üzerinde bir cam platformlu bir enstrüman kullanır. Catwalk, saniyede 100 kare örnek hızına sahip yüksek hızlı bir kameraya sahiptir. Bu numune oranı, saniyede 50 kare örnek hızına sahip Catwalk Sürüm 7'nin iki katıdır. Buna ek olarak, XT versiyonu, cam levhada yeşil ışık ile aydınlatılmış tavandaki

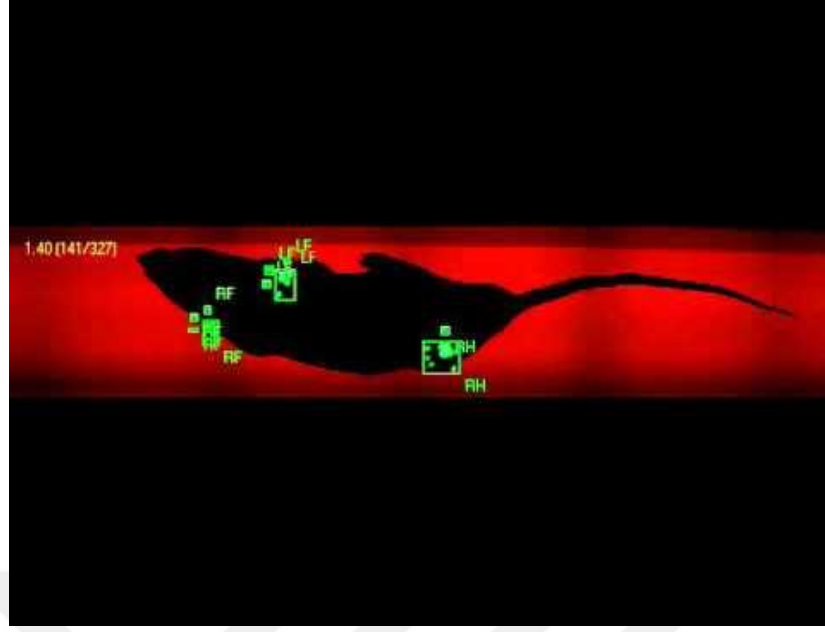


kırmızı ışığın bir kombinasyonunu kullanarak ayak izlerinin keskin bir şekilde çizilmesini sağlar. (169,170) Fare platform boyunca yürürken, farenin camla temas ettiği her yerde bu yeşil ışık cam platformdan kameraya doğru yansıtılır. Yansıyan ışığın yoğunluğu, cama uygulanan basınçla orantılıdır. (171) Özel yazılım, videoları analiz eder ve hız, zamanlama, koordinasyon, vb. dahil olmak üzere hayvanın nasıl yürüdüğüne dair çeşitli açıları tanımlamak için çok miktarda veri üretir. Yazılım, her bir ayak için yaklaşık 25 farklı ölçüm ve yaklaşık 104 parametre üretir. (172)

Catwalk yazılımı tarafından üretilen büyük miktarda veri, her şeyi tek bir yayında makul bir şekilde sunmak için çok fazla olduğundan, bir parametre alt kümesi seçilmelidir. Bu seçim keyfi olabilir ve seçilen parametrelerin belirli bir deney için uygun olmasına göre yapılabilir.

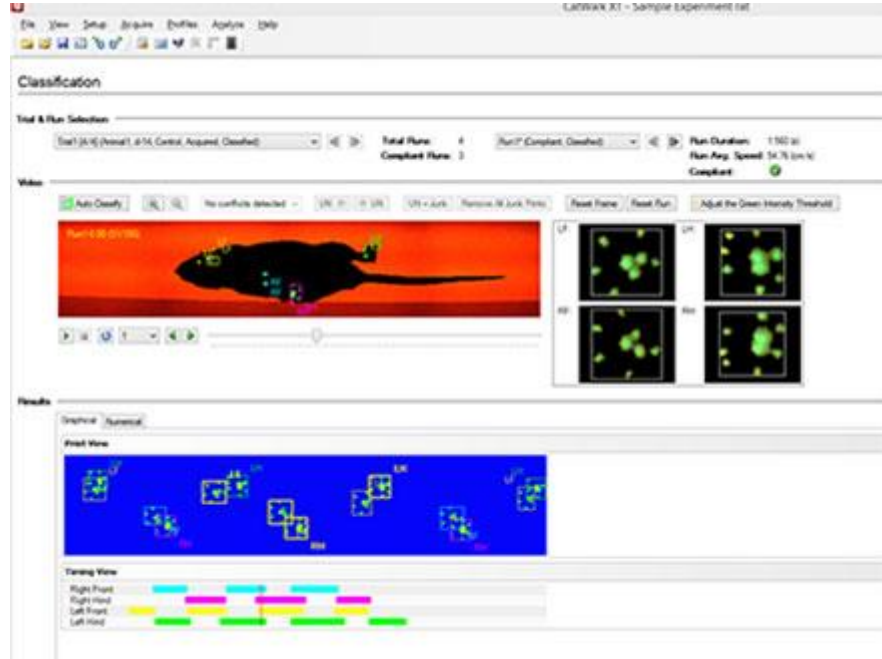


**Şekil 2.32.** Catwalk yürüme platformu

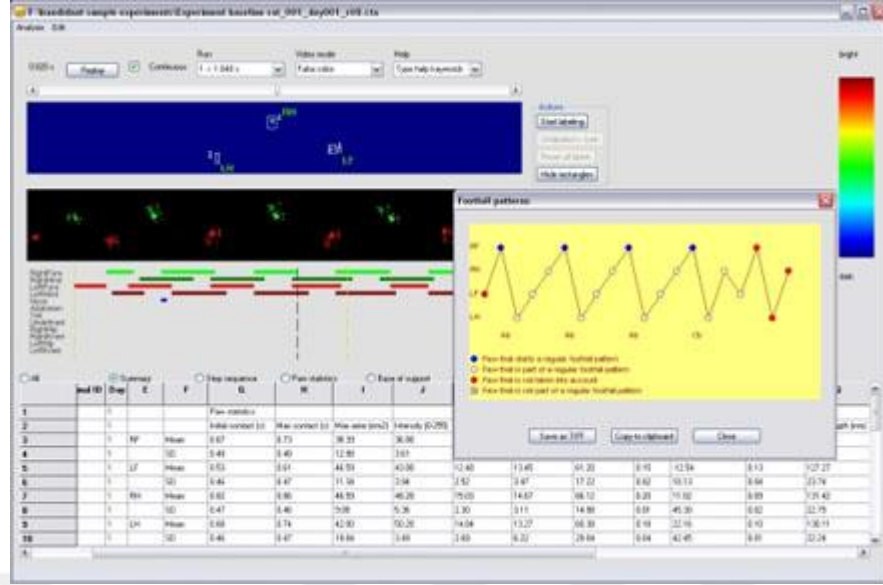


Şekil 2.33. Catwalk sisteminde ayak izlerinin kaydı

Catwalk, dinamik ve statik yürüme parametrelerini algılar. Bu parametreler arasında destek tabanı (BOS), adım uzunluğu, kutu uzunluğu, kutu genişliği, maksimum alan, baskı alanı, ortalama yoğunluk, duruş süresi, salınım süresi, düzenlilik indeksi (RI) ve faz gecikmeleri sayılabilir. (173)



Şekil 2.34. Catwalk sisteminde kaydedilen verilerin analizleri



Şekil 2.35. Catwalk sisteminde veri analizleri ve sınıflandırmalarının ardından elde edilen değerlerin tablo ile sunulması

### 3. MATERYAL VE METOD

Araştırmaya başlamadan önce Kırıkkale Üniversitesi etik kuruluna 02/09/2015 tarihinde başvurularak 54 protokol numarası ile onay alındı. Tüm işlemler Kobay Deneysel Hayvanları Laboratuvarı yerel etik kurul yönergesine uyularak yapıldı. Sıçanlar Hüseyin Aytemiz Kobay Deneysel Hayvanları Laboratuvarı Kırıkkale, Türkiye'den temin edildi.

Çalışma yaklaşık 300 gr ağırlığında ( $\pm 10\%$ ) 12-24 haftalık 36 adet erkek, konvansiyonel Wistar sıçan ile yapıldı, altları plastik, üst kısımları tel olan, su ve besinlere kolaylıkla ulaşabilecek şekilde düzenlenmiş kafesler içerisine konuldu. Kafeslerin içine talaş serpidi. Kafesler haftada 4 kez temizlendi. Sıçanlar oda sıcaklığında (23°C), %60 nem ortamda muhafaza edilip gün ışığını simüle eden 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüde tutuldu. Saatte 12 defa %100 hava değişimi yapıldı. Çalışma boyunca yürütme işlemlerinden ve enjeksiyonlardan 24 saat önce yiyecek, 6 saat önce içecek kısıtlaması yapıldı. Yiyecek olarak pellet diyet, su olarak rafine edilmiş musluk suyu kullanıldı. Su otoklavlanabilir makrolon şişede verildi. Hayvanlara yapılan tüm işlemler hijyenik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Hayvanlar Catwalk cihazında yürümeye alışmaları için haftada üç gün aletin bulunduğu odada güneş ışığı engellenerek cihazın üstten gelen kırmızı ışığına ve alttaki yeşil ışığına alışmaları sağlandı. Yürüme yolunun sonuna kadar gitmeleri durumunda son kısımdaki kutuya çikolata süt ve peynir ile ödüllendirilerek cihazda yürüme alışkanlıkları geliştirildi. Hayvanlar kuyruklarına işaret konularak numaralandırıldı.

Hayvanların 2 tanesi işlem öncesi alışma (2 ay) döneminde herhangi bir işlem uygulanmadan önce öldü. Hayvanlar Catwalk cihazında yürütüldü.

Cihazın kamerasına kaydedilen kısım 70 cm olarak belirlendi. Cihazda kayıt kriterleri olarak minimum ve maksimum yürüme süreklilikleri 0.5 saniye ve 10 saniye, en az 3 tane başarılı yürüyüş olarak belirlendi. Hayvanların yürüyüş yolunda başarılı olmamaları (geri dönmeleri, yürüyüşte durmaları, 70 cm'lik kısmı terk etmemeleri) durumunda 20 saniye sonra yürüyüş geçersiz sayıldı. Her hayvandan sonra yürüyüş yolu silinip temizlendi. Anestezi 30 G enjektör ile 100 mg/kg intramusküler ketamin (alfamine®, Egevet, 100 mg/ml) ve 8 mg/kg xylazine (alfazyne, egevet, 2 %) intramusküler kullanılarak yapıldı. Aynı şekilde NSAİİ (meloksikam, moksicam) 0,25

ml subkütan yapıldı. Sıçanlar anestezi altında sol arka dizleri tıraş edilip 50 µl monosodyumiodoasetat (MIA) enjektör ile verildi. Daha önce yapılan başka çalışmalarda farklı kimyasal maddelerle de hayvan modelleri üzerinde kimyasal OA oluşturulabilinir iken bizim deneyimizde de bunlarda MIA tercih edildi. (174)

Bu modellerin en iyilerinden birisi metabolik inhibitör olan MIA, eklem içine enjekte edilerek kimyasal OA oluşturulmasıdır. MIA, kondrositler içinde bulunan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek hücre içinde glikoliz basamağında bozulmaya ve hücre ölümüne yol açarak kimyasal OA için zemin hazırlar. (175,176) İlerleyici bir şekilde ortamda oksidatif streslerin artışına yol açarak kondrosit kaybına, böylece kıkırdak kalınlığında azalma ve osteoliz yapar. (177-179) Bu değişikliklerle beraber OA hastalarının prognozuna benzer bir şekilde eklem kıkırdağında histolojik ve morfolojik değişikliklere neden olur. (180)

Bununla birlikte ağrının neden olduğu davranışların analizi sadece MIA modelinde oluşturulmuştur. (181-183) OA oluşturulan hayvan modellerinde eklem primer afferent sinirlerinin uyarıldığı gösterilmiş. (184-186) Bu periferel sinirlerin uyarılması etkilenen eklemde mekanik duyu reseptörlerini duyarlaştırarak allodini, hiperaljezi şeklinde yansımasına neden olur. (177,184,185,187,188,189,190)

Üç hafta kimyasal OA oluşması için beklendi. Sıçanlar her gün laboratuvar hayvanları konusunda deneyimli bir veteriner tarafından kontrol edildi ve haftada üç kez kafesleri değiştirildi. Bu sürede 4 tane sıçan öldü. Üç haftadan sonra hayvanlar tekrar Catwalk cihazında yürütüldü ve kimyasal OA sonrası değerler kaydedildi. Bütün hayvanlar işlem öncesi ve işlem sonrası yürütmeden sonra Catwalk cihazı programları ile sınıflandırılıp analiz edildi.

Hayvanların kimyasal OA yapılan sol arka dizlerinin kaydı alındıktan sonra sayıları yaklaşık eşit olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Bu hayvanlardan 1. Gruba ASTA + HA, 2. Gruba ASTA, 3. Gruba Steroid + HA ve 4. Gruba HA tedavileri OA oluşturulan sol arka dizlerine İA enjeksiyon yoluyla uygulandı.

Tedavi uygulanmasından sonra dört hafta beklenerek uygulanan tedavinin etki etmesi beklendi. Dört hafta sonra ratlar tekrardan Catwalk cihazında yürütüldü ve tedavi sonrası değerler kayıt altına alındı.

Cihazla yapılan analizde işlem öncesi yürüme hızı, işlem yapılan dizi kullanım durumu, diğer dizlerle olan karşılaştırılmalar, ortalama yürüme süresi ve hızı,

maksimum temas alanı, adım uzunluğu ve genişliği, adım alanı, salınım hızı, adım devri ve kapasitesi gibi birçok parametre bazal değer, OA sonrası değer ve tedavi sonrası değer olarak üç farklı şekilde kaydedilerek değerlendirildi.

Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca (minimum; maksimum) ve ortalama±standart sapma değerleri verildi.

Gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi (Independent sample t test) ve Mann Whitney U testinden uygun olan yöntem kullanıldı. Kategorik değişkenler ile grup karşılaştırması Pearson Ki kare, Fisher exact testten uygun olan yöntem ile yapıldı.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Tüm veriler alındıktan sonra hepsi Microsoft Office Excel programında sınıflandırıldı. Catwalk programı tarafından 28 adet farklı parametre kayıt altına alındı. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.  $P < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildiği için bu parametrelerden 9 tanesi anlamlı kabul edilerek değerlendirildi.

**Tablo 4.1.** Catwalk analiz sistemine göre bazal ve OA sonrası parametreler

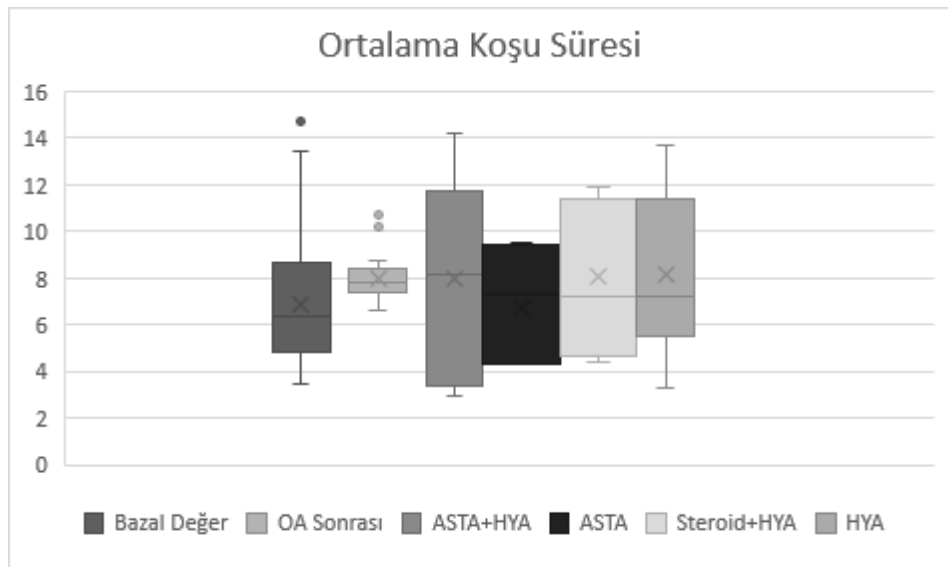
	Bazal Değer	OA Sonrası	P
	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	
<b>Ortalama Koşu Süresi (Sn)</b>	6.63 $\pm$ 0.48	8.79 $\pm$ 0.52	0.017
<b>Ortalama Hız (Cm/sn)</b>	18.80 $\pm$ 1.08	14.43 $\pm$ 1.37	0.001
<b>Ortalama Duruş (Sn)</b>	0.58 $\pm$ 0.04	0.75 $\pm$ 0.05	0.028
<b>Maksimum Temas Yoğunluğu (%)</b>	95.87 $\pm$ 2.08	74.95 $\pm$ 1.88	0.046
<b>Ayakizi Uzunluğu (Cm)</b>	1.76 $\pm$ 0.11	1.21 $\pm$ 0.11	0.002
<b>Ayakizi Genişliği (Cm)</b>	1.47 $\pm$ 0.08	1.36 $\pm$ 0.09	0.029
<b>Ayakizi Alanı (Cm<sup>2</sup>)</b>	2.58 $\pm$ 0.18	1.94 $\pm$ 0.15	0.010
<b>Adım Uzunluğu (Cm)</b>	12.05 $\pm$ 0.40	9.92 $\pm$ 0.49	0.014
<b>Salınım Hızı (Cm/sn)</b>	123.14 $\pm$ 3.98	99.03 $\pm$ 4.26	0.026

**Tablo 4.2.** Catwalk analiz sistemine göre enjeksiyonlar sonrası parametreler

Enjeksiyonlar	ASTA + HA		ASTA		STERÖİD + HA		HA	
	Ortalama ± Standart Sapma	P	Ortalama ± Standart Sapma	P	Ortalama ± Standart Sapma	P	Ortalama ± Standart Sapma	P
Ortalama Koşu Süresi (Sn)	7.98 ± 1.45	0.021	7.12 ± 1.07	0.044	8.09 ± 1.17	0.030	8.15 ± 1.17	0.016
Ortalama Hız (Cm/sn)	16.91 ± 3.33	0.009	16.43 ± 2.47	0.034	17.22 ± 2.44	0.013	17.32 ± 2.06	0.004
Ortalama Duruş (Sn)	0.65 ± 0.05	0.048	0.67 ± 0.06	0.014	0.61 ± 0.06	0.025	0.71 ± 0.05	0.043
Maksimum Temas Yoğunluğu (%)	78.20 ± 5.15	0.063	92.37 ± 2.43	0.036	94.78 ± 1.37	0.007	87.41 ± 4.30	0.009
Ayak izi Uzunluğu (Cm)	1.59 ± 0.30	0.013	1.58 ± 0.20	0.007	1.33 ± 0.21	0.017	1.32 ± 0.11	0.003
Ayak izi Genişliği (Cm)	1.42 ± 0.16	0.019	1.41 ± 0.10	0.016	1.38 ± 0.11	0.016	1.39 ± 0.13	0.009
Ayak izi Alanı (Cm <sup>2</sup> )	2.22 ± 0.25	0.010	2.19 ± 0.23	0.003	1.99 ± 0.27	0.005	2.01 ± 0.18	0.008
Adım Uzunluğu (Cm)	10.10 ± 1.55	0.010	11.06 ± 1.05	0.038	10.52 ± 0.61	0.024	10.12 ± 0.63	0.049
Salınım Hızı (Cm/sn)	103.16 ± 14.15	0.030	115.01 ± 15.76	0.043	105.04 ± 4.07	0.047	101.19 ± 8.02	0.035

Ortalama koşu süresi bazal ölçümde  $6.63 \pm 0.48$  sn iken MIA kullanılarak yapılan kimyasal OA sonrası bu değer  $8.79 \pm 0.52$  sn değerine kadar yükseldi. Yapılan enjeksiyonlar sonrası ise en iyi düzelme  $7.12 \pm 1.07$  sn ile İA ASTA enjeksiyonu yapılan grupta elde edilirken ASTA+ HA grubunda  $7.98 \pm 1.45$  sn, Steroid+HA grubunda  $8.09 \pm 1.17$  sn ve HA grubunda  $8.15 \pm 1.17$  sn değerleri ile enjeksiyon yapılan tüm gruplarda OA sonrası değerlere göre pozitif yönde değişim görüldü.

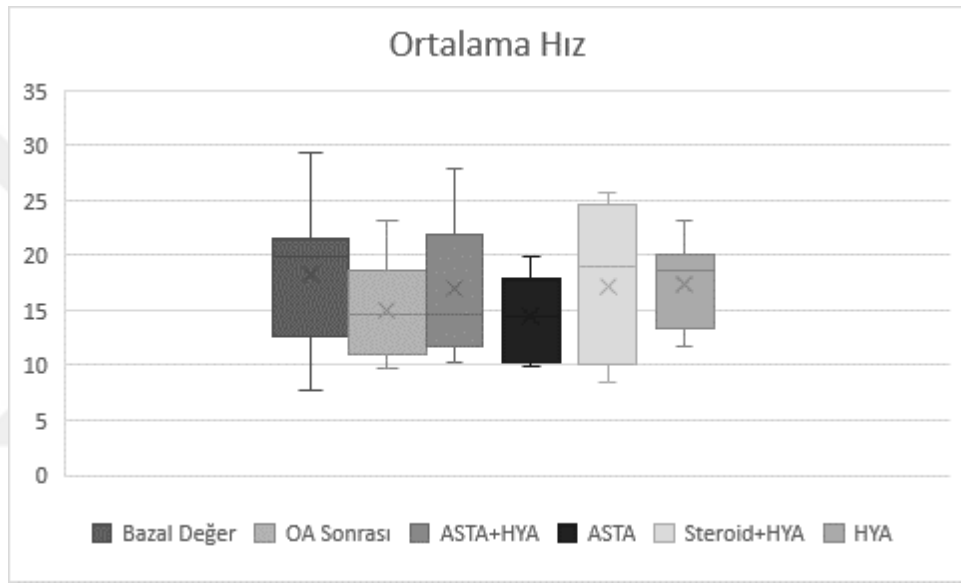
**Grafik 4.1.** Ortalama koşu süresi gruplara göre dağılımı





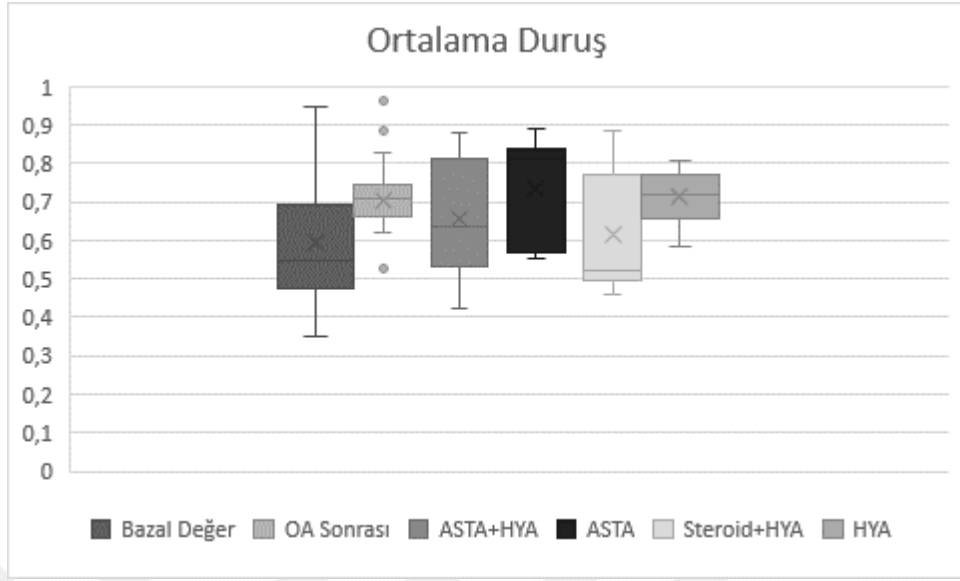
Ortalama hız değeri ise cm/sn değeri cinsinden hesaplandı. Bazal ölçümde  $18.80 \pm 1.08$  olarak bulunan değer MIA ile kimyasal OA sonrası  $14.43 \pm 1.37$  değerine düştü. Enjeksiyonlar sonrası ise  $17.32 \pm 2.06$  ile en yüksek artış HA grubunda görüldü. İkinci olarak  $17.22 \pm 2.44$  değeri ile Steroid+HA grubunda, üçüncü sırada  $16.91 \pm 3.33$  ile ASTA+HA grubunda ve son sırada  $16.43 \pm 2.47$  süresi ile ASTA grubunda değerler kaydedilmiş olup yine tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düzelme görülmüştür.

**Grafik 4.2.** Ortalama hız gruplara göre dağılımı



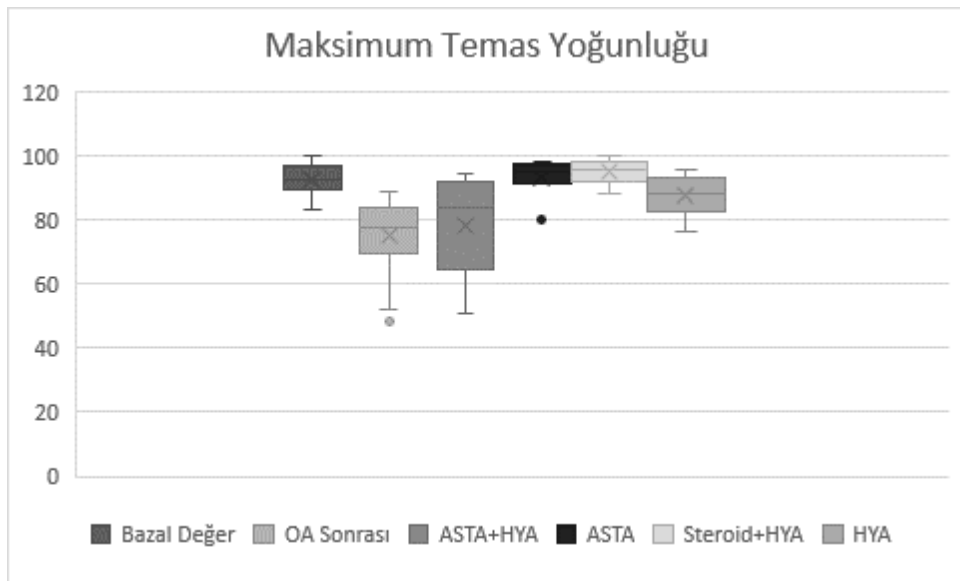
Bir başka parametre olan ortalama duruş süresi yürüme esnasında sol arka bacağın yere temas süresini göstermekte olup sn cinsinden ölçülmüştür. Bazal değerde  $0.58 \pm 0.04$  sn iken MIA ile elde edilen kimyasal OA sonrası  $0.75 \pm 0.05$  sn ye yükselmiştir. Yapılan enjeksiyonlar sonrası ise en iyi değer  $0.61 \pm 0.06$  ile Steroid+ HA grubunda görülürken ASTA grubunda  $0.65 \pm 0.05$ , ASTA+HA grubunda  $0.67 \pm 0.06$  ve HA grubunda ise  $0.71 \pm 0.05$  değerleri saptanmış ve yine tüm tedavi gruplarında düzelme görülmüştür.

**Grafik 4.3.** Ortalama duruş gruplara göre dağılımı



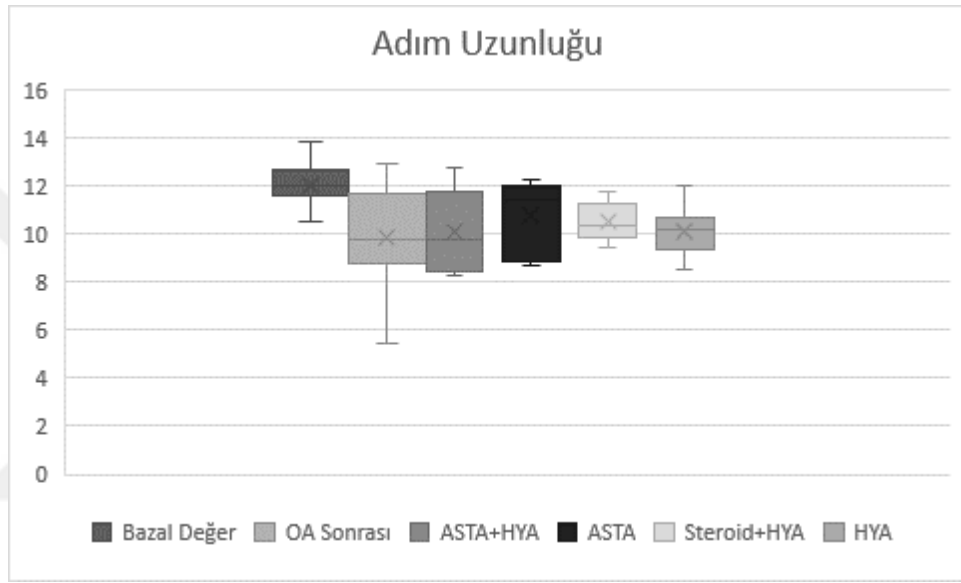
Başka bir parametre olarak da ayağın yere maksimum temas yoğunluğu ayak yüzeyinin % si cinsinden ele alınmıştır. Temas yoğunluğu bazalde  $95.87 \pm 2.08$  değerinde iken MIA ile oluşturulan kimyasal OA sonrası bu değer  $74.95 \pm 1.88$  e düşmüştür. Tedavi sonrası ölçümlerde ise  $94.78 \pm 1.37$  değeri ile en iyi gelişme Steroid + HA grubunda gözlenirken ASTA grubunda bu değer  $92.37 \pm 2.43$ , HA grubunda ise  $87.41 \pm 4.30$  ve son olarak ASTA+HA grubu  $78.20 \pm 5.15$  değeri ile tedavi gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı düzelme elde edilmiştir.

**Grafik 4.4.** Maksimum temas yoğunluğu gruplara göre dağılımı



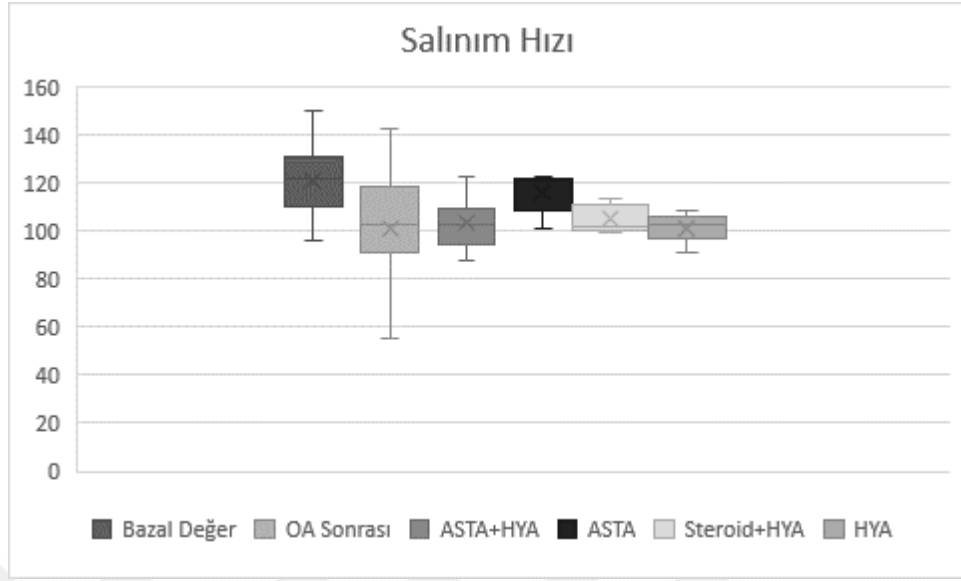
Bir diğerk parametre olan adım uzunluğu ise cm cinsinden ölçüldüp sıçanın yürürkenki iki sol arka bacak arasındaki mesafe hesaplanmıştır. Adım uzunluğu bazal değer olarak  $12.05 \pm 0.40$  cm olarak bulunmuş, MIA ile oluşturulan kimyasal OA sonrası bu değer  $9.92 \pm 0.49$  e gerilemiştir. Tedavi sonrası ise  $11.06 \pm 1.05$  cm ile bazale en yakın değer ASTA grubunda görülmüştür. Bu grubu  $10.52 \pm 0.61$  cm ile Steroid+HA,  $10.12 \pm 0.63$  cm ile HA ve  $10.10 \pm 1.55$  cm ile ASTA+HA grupları takip etmiştir.

**Grafik 4.5.** Adım uzunluğu gruplara göre dağılımı



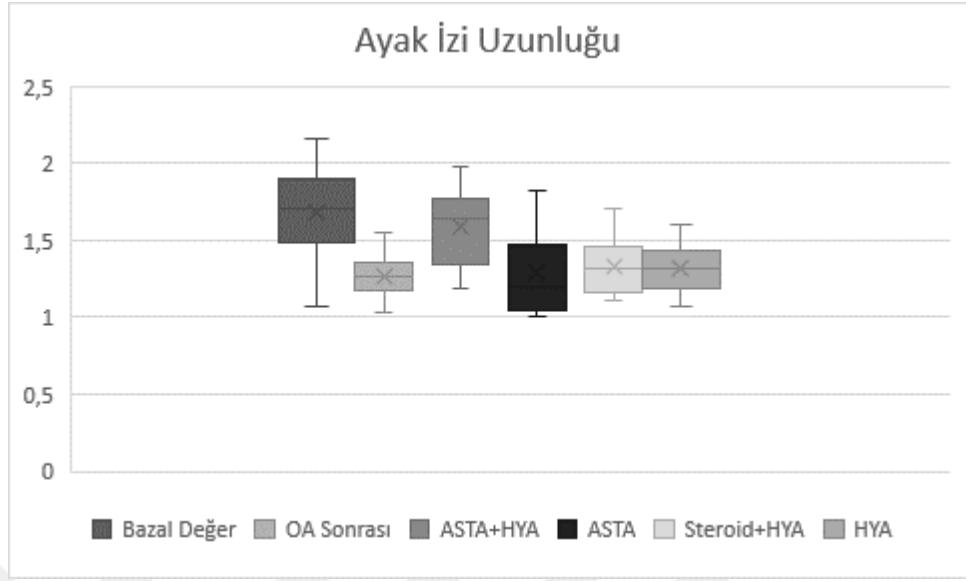
Anlamalı bir başka parametre ise sıçanın sol arka bacağının salınım hızı olup cm/sn cinsinden değerlendirmeye alınmıştır. Salınım hızı bazal değer olarak  $123.14 \pm 3.98$  cm/sn olarak bulunmuş, MIA ile oluşturulan kimyasal OA sonrası bu değer  $99.03 \pm 4.26$  cm/sn ye düşmüştür. Yapılan İA enjeksiyonlar sonrası ise en iyi düzelme  $115.01 \pm 15.76$  cm/sn ile ASTA grubunda bulunmuştur. Bu grubun ardından  $105.04 \pm 4.07$  cm/sn ile Steroid+HA,  $103.16 \pm 14.15$  cm/sn ile ASTA+HA ve  $101.19 \pm 8.02$  cm/sn ile HA grupları gelmekte olup tüm gruplarda anlamalı yönde artış bulunmaktadır.

**Grafik 4.6.** Salınım hızı gruplara göre dağılımı

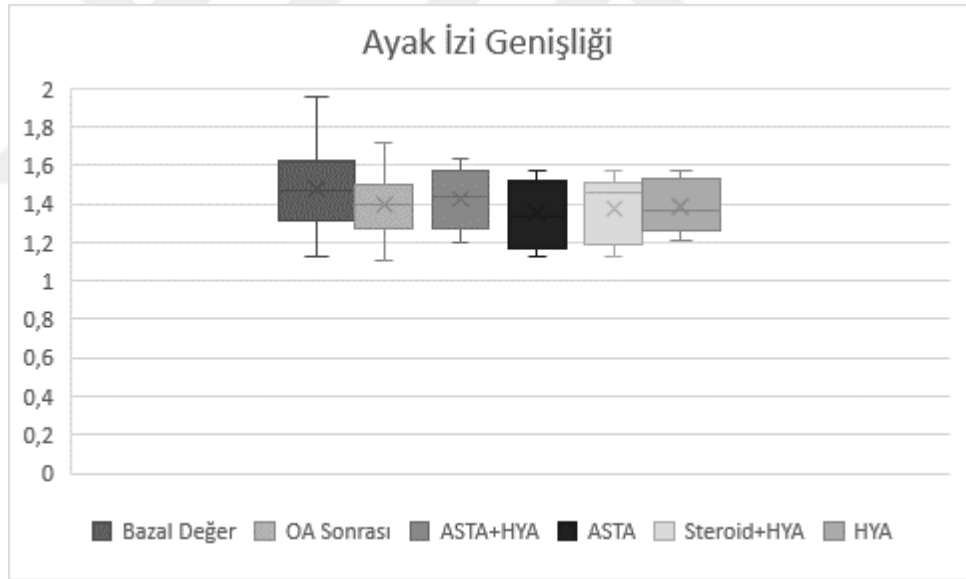


Son olarak anlamlı parametrelerden birkaç tanesi ise sıçanların platformda bıraktıkları ayak izi ile ilişkili olarak görüldü. Ayak izi uzunluğu ve genişliği santimetre cinsinden, ayak izi alanı santimetrekare cinsinden ölçüldü. Bazal değer olarak ayak izi uzunluğu  $1.76 \pm 0.11$  cm, ayak izi genişliği  $1.47 \pm 0.08$  cm ve ayak izi alanı ise  $2.58 \pm 0.18$  cm<sup>2</sup> olarak kaydedildi. Bazal değerler alındıktan sonraki yapılan ölçümlerde MIA ile oluşturulan kimyasal OA sonrası tüm değerlerde (ayak izi uzunluğu  $1.21 \pm 0.11$  cm, ayak izi genişliği  $1.36 \pm 0.09$  cm ve ayak izi alanı  $1.94 \pm 0.15$  cm<sup>2</sup>) düşüş görülmekte olup sıçan değerlendirilen sol arka ayağı üzerine daha az temas etmiştir. Yine uygulanan enjeksiyon sonrası ölçümlerde ayak izi uzunluğu, ayak izi genişliği ve ayak izi alanı parametrelerinde en çok düzelme ASTA+HA grubunda (ayak izi uzunluğu  $1.59 \pm 0.30$  cm, ayak izi genişliği  $1.42 \pm 0.16$  cm ve ayak izi alanı  $2.22 \pm 0.25$  cm<sup>2</sup>) görülmekle birlikte diğer 3 grupta ölçülen değerlerin hepsi ASTA+HA grubunun gerisinde kalsa dahi tüm gruplarda bazal grubun değerleri üzerinde anlamlı ve olumlu değerler ölçülmüştür.

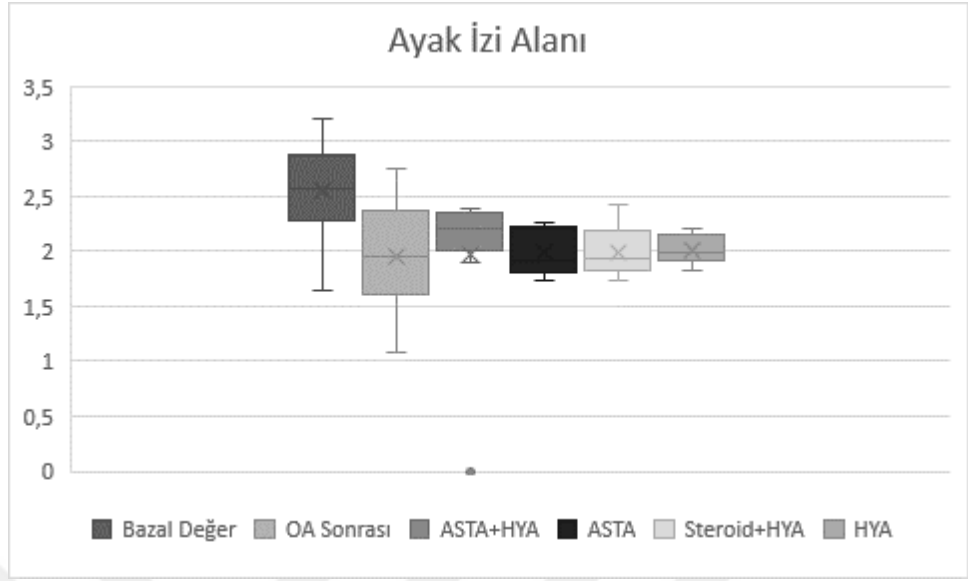
**Grafik 4.7.** Ayak izi uzunluğu gruplara göre dağılımı



**Grafik 4.8.** Ayak izi genişliği gruplara göre dağılımı



**Grafik 4.9.** Ayak izi alanı gruplara göre dağılımı



## 5. TARTIŞMA

Öncelikle Catwalk programı diz OA modellemesi yapılan ratlarda uygun bir deney model ve materyalidir. Mevcut literatürler tarandığında Catwalk programında nöroloji ve nöroşirurji dallarında çeşitli çalışmalar yapıldığı görülmekle birlikte diz OA modellemesinde daha önce uygulanmadığı görüldü. Bantta yürüyen farelerin bıraktıkları ayak izlerini kayıt altına alarak bunları otomatik olarak sınıflandırıp onlarca parametre oluşturarak birçok faktörün aynı anda ele alınmasına olanak sağlamaktadır. (172) Bu elde edilen veriler kaydedildikten sonra istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı olan veriler kendi içinde karşılaştırılabilmektedir. Ayrıca basit ve kolay ulaşılabirliliği nedeniyle birçok çalışmada kullanılan mevcut manuel yürüme platformlarına göre çok daha fazla veri içerdiği, verilerin bilgisayar programında otomatik kaydedilmesi, uygulamanın hızlı ve kolay olduğu gözlemlenmiştir. Bu açıdan Catwalk cihazının yürüme analizi açısından diğer yöntemlere göre bariz üstünlükleri bulunduğu izlenmiştir. Mekanik yürüme analizi yapılacak deney hayvan modellemelerinde Catwalk yürüyüş analiz sistemi birçok veriyi hızlı ve kolay elde ederek analiz etmek amacıyla kullanılabilir uygun bir cihazdır. Yapılan hayvan deneyi çalışmalarındaki hareket şemalarını anlamaya yardımcı olmaktadır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde ilk olarak göze çarpanlardan bir tanesi Catwalk platformunda kaydedilen, MIA ile oluşturulan kimyasal OA sonrası değerler çalışmanın başında elde edilen bazal değerlere göre olumsuz yönde etkilenmiştir. Örneğin ratlar, OA'e bağlı ağrı sonrası sol arka bacakları üzerine basmaktan kaçınmışlar; salınım hızı, bırakılan ayak izinin eni, boyu, alanı ve maksimum temas yoğunluğu gibi değerler azalırken, bu yavaşlamaya ve basma gücünde azalmaya sekonder yürüme süreleri artmıştır. Bu da kimyasal OA modeli oluşturmak için kullandığımız MIA'nın etkinliğini kanıtlamaktadır.

MIA uygulanan tüm ratlarda sol arka bacakta OA bulguları geliştiği izlendi. En önemlisi ise bu gelişen OA modelinin dejeneratif OA ile benzer patolojide ilerlemesidir. (92) Bu sebeple MIA molekülü, kimyasal OA modeli oluşturulmasında etkili bir metottur. (86)

Sonrasında kimyasal OA gelişen ratlara 4 farklı İA tedavi uygulanmış, elde edilen enjeksiyon sonrası değerlerin hepsi, bir önceki değerlere göre anlamlı olarak

düzelmiştir. Örneğin salınım hızı, bırakılan ayak izinin eni, boyu, alanı ve maksimum temas yoğunluğu gibi değerler tekrar artarken, buna sekonder olarak yürüme süreleri tekrar azalmıştır. Fakat değerler ele alındığında, 4 tedavi grubunda da anlamlı bulunan 9 farklı parametrenin hiç birisinde bazal değerlerden daha iyi sonuçlar elde edilememiştir.

Bu veriler değerlendirildiğinde İA tedavide kullanılan tüm moleküllerin tedaviye olumlu yönde katkılarının bulunduğunu, fakat hiç birisinin OA bulgularını tamamen kür edecek kadar etkili olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki amaçlarımızdan bir tanesi de antioksidan bir molekül olan ASTA'nın günümüz dejeneratif OA tedavisinde İA enjeksiyon olarak mevcut kullanılan HA ve steroid tedavilerine alternatif olup olamayacağıdır.

Yaptığımız çalışma sonrası elde edilen veriler değerlendirildiğinde 9 parametrenin 3 tanesinde ASTA grubu, 3 tanesinde ASTA+HYA grubu, 2 tanesinde Steroid+HYA grubu ve 1 tanesinde de HYA grubu en iyi düzelmeyi sağlayarak bazal değere en yakın sayısal değere ulaşmıştır.

Bu veriler ele alındığında aynı zamanda bir antioksidan olan ASTA molekülünün, OA tedavisinde mevcut olarak kullanılan HA ve Steroid tedavilerine iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Catwalk cihazı, birçok veriyi aynı anda kayıt altına alıp otomatik olarak sınıflandırdığı ve bunları karşılaştırmaya imkan sağladığı için ratlarda diz OA deney modellemesinde uygun bir yöntemdir.

2. MIA molekülü, kıkırdaklarda meydana getirdiği kondroliz etkisiyle dejeneratif OA hastalığına benzer etkiler oluşturduğu için, deneysel OA modeli oluşturmak için uygun bir yöntemdir.

3. Dejeneratif OA tedavisinde İA enjeksiyon olarak kullanılan Steroid, HA ve ASTA tedavileri, mevcut OA bulgularını düzeltmekle beraber hiçbir zaman küratif etki oluşturmamaktadır.

4. Tedavi grubunda uyguladığımız, henüz deney aşamasında bulunan, güçlü antioksidan özelliği bulunan ASTA molekülü, tedavide mevcut kullanımda olan HA ve Steroid tedavilerine alternatif olarak kullanılabilir bir yöntemdir.



## ÖZET

Gelişen tıp ile birlikte günümüzde insan ömrü ve yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. İnsan ömrünü uzatabilmenin yanında bu uzun ömür boyunca kişilerin fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak sağlıklı ve konforlu kalabilmeleri de tıp biliminin amaçlarındandır.

Yaşlanmayla kişilerde kronik hastalıkların sayısı artmakla birlikte kişinin fiziksel güç ve performans kapasitesi azalmaktadır. Yürüme, bir yerden bir yere hareket etmek amacıyla, en az biri her zaman yer ile temas halinde olacak şekilde, destek ve ilerlemek için iki bacağın birlikte kullanılması eylemdir. Yaşlanma sonucu fiziksel kapasitenin azaldığı insan bedeninde yürüme süresi, yürüme mesafesi ve yürüyüş döngüsünde olumsuz yönde değişiklikler olması kaçınılmazdır. Bu olumsuz değişimlere bazı dejeneratif hastalıklar direkt olarak etki etmektedir.

OA yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan yaygın bir eklem hastalığıdır. En sık etkilenen eklem diz eklemidir ve bu hastalığın diz ekleminde neden olduğu ileri derece gonartroz hastalarda hayat standartlarını çok düşürmekte, büyük bir ağrı kaynağı olmakla birlikte hastaların dengeli ve rahat şekilde hareket edebilme yeteneklerini ellerinden almaktadır. Bunu hem yarattığı deforme ve ağrılı eklem hareket açıklığını kaybetmesiyle hem de eklemdaki propriyosepsiyon hissinin azalmasıyla gerçekleştirmektedir.

OA tedavisinde günümüzde öncelikli olarak konservatif yöntemler kullanılmakta olup bu yöntemlerin önemli bir kısmını ise İA enjeksiyonlar oluşturmaktadır. Mevcut kullanımda olan kortikosteroid, hyalüronik asit, PRP gibi ajanlara ek olarak çalışmamızda ASTA molekülü de, MİA ile indüklenen OA'lı rat modelleri üzerinde denenmiştir. Tüm bu uygulamaların öncesi ve sonrasında Catwalk cihazı üzerinde ratlar yürütülerek veriler kayıt altına alınmıştır.

Sonuçlar ele alındığında öncelikle Catwalk cihazının OA'lı rat deney modellerinde uygun bir yöntem olduğunu gördük. Sonrasında ise MİA'nın fizyopatolojik olarak dejeneratif OA'ı taklit etmesi nedeniyle rat OA modellemesinde uygun bir kimyasal ajan olduğunu tespit ettik. Çalışmamızın başka bir sonucu ise, OA sonrası yapılan tüm İA enjeksiyon gruplarında klink olarak düzelme olduğunu gördük.

Son olarak güçlü bir antioksidan olan, OA tedavisinde İA enjeksiyon olarak kullanımı henüz deneme aşamasında olan ASTA molekülünün rat OA modelleri üzerinde anlamlı düzelmeler sağladığı görüldü. Bunu sonucunda ileride ASTA tedavisinin, mevcut olarak kullanılan tedavilere alternatif olarak kullanılabileceği tahmin edilmektedir.



## KAYNAKLAR

- 1- Güler HC: Yürüyüş Analizi: Temel kavramlar ve uygulama. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y Güneş Kitabevi. Ankara, 2000: 401-426, 478-480
- 2- Barr AE: Biomechanics and Gait. In: Orthopaedic Knowledge Update 7, 31-37
- 3- Biomechanics and Gait. Orthopaedic Knowledge Update 6 2001, 37-43
- 4- Kay RM Dennis S.. et al: The effect of preoperative gait analysis on orthopaedics decision making. Clinical Orthopaedics and Related Research 2000, 372: 217-222
- 5- Simon SR: Quantification of human motion: gait analysis-benefits and limitations to its application to clinical problems. J Biomechanics 2004 37:1869-1880
- 6- Trost J: Physical Assessment and Observational Gait Analysis. In The Treatment of Gait Problems in Cerebral Palsy. Ed Gage JR, Mc Keith Press, Suffolk, UK, 2004, pp. 71-89.
- 7- Hurkmans H.L.P. ve ark. Techniques for measuring weight bearing during standing and walking, Clinical Biomechanics 2003, 18: 576-589
- 8- Chambers HG, Rose J: Dynamic Electromyography. In The Treatment of Gait Problems in Cerebral Palsy. Ed Gage JR,
- 9- DeLuca PA, Davis RB...et al: Alternations in surgical decision making in patients with cerebral palsy based on three-dimensional gait analysis. J Ped Orthop 1997, 17:608-614
- 10- LitwicA.,Edwards MH.,DennisonEM.,Cooper C.: Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br. Med. Bull. 10, 185-199 (2013)
- 11- Allen KD, Golightly YM, State of The Evidence. Curr. Opin. Rheumatol. 27(3), 276-283 (2015)
- 12- Rafanan BS Jr, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C, TseLF,Luong TK. Consensusre commendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific.Pain Manag. 2017 Dec 18. doi: 10.2217/pmt-2017-0047. [Epubahead of print]
- 13- Symmons D, Mathers C, Pflieger B: Global burden of osteoarthritis in the year2000. Geneva: World Health Organization; 2003.http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf.
- 14- Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ: TheAustralian burden of disease study: measuring the loss of health from diseases, injuries and risk factors. Med J Aust 2000, 172:592–596.

- 15- Piscitelli P, Iolascon G, DiTanna G, Bizzi E, Chitano G, Argentiero A, Neglia C, Giolli L, Distante A, Gimigliano R, Brandi ML, Migliore A: Socioeconomic burden of total joint arthroplasty for symptomatic hip and knee osteoarthritis in the Italian population: a 5-year analysis based on Hospitalization records. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64:1320–1327.
- 16- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin. Geriatr. Med.* 26(3), 355–369 (2010)
- 17- Arnstein PM. Evolution of topical NSAIDs in the guidelines for treatment of osteoarthritis in elderly patients. *Drugs Aging* 29(7), 523–531 (2012)
- 18- Güler-Uysal et al. Diz Osteoartriti Turk J Phys Med Rehab 2009; 55 Suppl 1; 1-7
- 19- Chambers H.G. ve ark. A Practical Guide to Gait Analysis. *J Am Acad Orthop Surg* 2002,10:222-231
- 20- Bermann G, Graichen F, Rohlmann A, Linke H: Hip Joint Forces During Load Carrying. *Clin Orthop* 1997, 33: 190-201
- 21- Khazzam M, Long JT, Marks RM, Harris GE: Preoperative gait characterization of patients with ankle arthrosis. *Gait Posture* 20 2005.
- 22- Minns R.J. The role of gait analysis in the management of the knee. *The Knee* 12 2005, 157- 162
- 23- Bernardes D, Oliveira ALR. ‘Comprehensive catwalk gait analysis in a chronic model of multiple sclerosis subjected to treadmill exercise training.’ *BMC Neurol.* 2017 Aug 22;17(1):160. doi: 10.1186/s12883-017-0941-z.
- 24- Herold S, Kumar P, Jung K, Graf I, Menkhoff H, Schulz X, Bähr M, Hein K. ‘CatWalk gait analysis in a rat model of multiple sclerosis.’ *BMC Neurosci.* 2016 Nov 30;17(1):78.
- 25- Ozkaya N, Nordin M. *Fundamentals of Biomechanics: Equilibrium, Motion, and Deformation*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1999.
- 26- Zajac FE, Neptune RR, Kautz SA. Biomechanics and muscle coordination of human walking. Part I: introduction to concepts, power transfer, dynamics and simulations. *Gait Posture* 2002;16(3):215–32.
- 27- Saunders JB, Inman VT, Eberhart HD. The major determinants in normal and pathological gait. *J Bone Joint Surg Am* 1953;35-A(3):543–58.
- 28- Kuo AD, Donelan JM, Ruina A. Energetic consequences of walking like an inverted pendulum: step-to-step transitions. *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33(2):88–97.
- 29- Kuo AD. The six determinants of gait and the inverted pendulum analogy: A dynamic walking perspective. *Hum Mov Sci* 2007;26(4):617–56.

- 30- Rose J and Gamble JG, Human Walking, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- 31- Whittle MW, Gait Analysis: An Introduction, 4th ed. Edinburgh, UK: Butterworth Heinemann; 2007.
- 32- Baker R. Clinical Gait Analysis. In: Winkelstein BA, editor. Orthopaedic Biomechanics. Taylor & Francis Group; 2012. p.419–44.
- 33- Tiberio D, Gray GW. Kinematics and kinetics during gait. In: Donatelli R, Wooden MJ, editors. Orthopedic Physical Therapy. New York: Churchill Livingstone; 1989.
- 34- Donelan JM, Kram R, Kuo AD. Mechanical work for step-to-step transitions is a major determinant of the metabolic cost of human walking. *J Exp Biol* 2002;205(Pt 23):3717–27.
- 35- Della Croce U, Riley PO, Lelas JL, Kerrigan DC. A refined view of the determinants of gait. *Gait Posture* 2001;14(2):79–84.
- 36- Kerrigan DC, Riley PO, Lelas JL, Della Croce U. Quantification of pelvic rotation as a determinant of gait. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(2):217–20.
- 37- Gard SA, Childress DS. The effect of pelvic list on the vertical displacement of the trunk during normal walking. *Gait Posture* 1997;5:233–8.
- 38- Gard SA, Childress DS. The influence of stance-phase knee flexion on the vertical displacement of the trunk during normal walking. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(1):26–32.
- 39- Baker R, Kirtley C, Pandy M. Minimizing the energy cost of walking does not necessarily require minimizing the vertical excursion of the centre of mass. 8th International Symposium on the 3-D Analysis of Human Movement, Tampa, Florida, USA; 2004. p.101–4.
- 40- Zijlstra W, Hof AL. Displacement of the pelvis during human walking: experimental data and model predictions. *Gait Posture* 1997;6(3):249–62.
- 41- Cavagna GA, Heglund NC, Taylor CR. Mechanical work in terrestrial locomotion: two basic mechanisms for minimizing energy expenditure. *Am J Physiol* 1977;233(5): R243–61.
- 42- Lee CR, Farley CT. Determinants of the center of mass trajectory in human walking and running. *J Exp Biol* 1998;201(Pt 21):2935–44.
- 43- Perry J. Gait Analysis: Normal and Pathological Function. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated; 1992.
- 44- LeVeau BF. Williams and Lissner Biomechanics of Human Motion, 2nd edition, Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 1977.

- 45- Karol LA. Gait Analysis. In: Herring JA, editor. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics, 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014. p.71-8.
- 46- Ege R. Diz Anatomisi. Diz sorunları, Editör Ege R 1998: 3:27-54
- 47- Magee DJ. Orthopaedic Physical Assessment Knee, 2002 Fourth Edition: 12: 661-764
- 48- Müezzinoğlu S. Ön Çapraz Bağ Anatomisi. Ön Çapraz Bağ Cerrahisi, Editör Tandoğan R 2002 1:1-10
- 49- Goldblatt JP, Richmond JC. Anatomy and biomechanics of the knee. Operative techniques in sports medicine 2003;11:172-86
- 50- Martelli S, Pinskerova V. The shapes of the tibial and femoral articular surfaces in relation to tibiofemoral movement. J bone joint surg. (br) 2002;84:607-13
- 51- Eckhoff D, Hogan C, DiMatteo L, Robinson M, Bach J. Difference between the epicondylar and cylindrical axis of the knee. Clin orthop relat res 2007;461:238-44
- 52- Silski JM. Traumatic disorders of the knee. New york: springer-verlag:1994
- 53- Hunziker EB, Staubli HU, Jakob RP. Surgical anatomy of the knee joint. In: Jakob RP, Staubli HU, editors. The knee and cruciate ligaments. Heideberg: springer-verlag; 1992.p.31-47.
- 54- Blackburn TA, Craig E. Knee anatomy: a brief review. Phys ther 1980;60:1556-60.
- 55- Tecklenburg K, Dejour D, Hoser C, Fink C. Bony and cartilaginous anatomy of the patellofemoral joint. Knee surg sports traumatol arthrosc 2006;14:235-40
- 56- Yang B, Tan H, Yang L, Dai G, Guo B. Correlating anatomy and congruence of the patellofemoral joint with cartilage lesions. Orthopedics 2009;32:20
- 57- Arendt E. Anatomy and malalignment of the patellofemoral joint: its relation to patellofemoral arthrosis. Clin orthop relat res 2005;436:71-5
- 58- Grelsamer RP, Dejour D, Gold J. The pathophysiology of patellofemoral arthritis. Orthop clin North am 2008;39:269-74
- 59- Maenpaa H, Lehto MU. Patellofemoral osteoarthritis after patellar dislocation. Clin orthop relat res 1997;339:156-62
- 60- Ghadially Fn, Lalonde JM, Wedge JH. Ultrastructure of normal and torn menisci of the human knee joint. J anat 1983;136:773-91
- 61- Rao PS, Rao SK, Paul R. Clinical, radiologic and arthroscopic assesment of discoid lateral meniscus. Arthroscopy 2001;17:275-277

- 62- Tubbs RS, Michelson J, Loukas M, Shoja MM, Ardalán MR, Salter EG, et al. The transvers genicular ligament: anatomical study and review of the literature. *Surg radiol anat* 2008;30:5-9
- 63- Amis AA, Gupte CM, Bull AM, Edwards A. Anatomy of the posterior cruciate ligament and meniscofemoral ligaments. *Knee surg sports traumatol arthrosc* 2006;14:257-63
- 64- Gupte CM, Bull AM, Thomas RD, Amis AA. The meniscofemoral ligaments: secondary restraints to the posterior drawer. Analysis of anteroposterior and rotary laxity in the intact and posterior-cruciate-deficient knee. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003;85:765-73
- 65- Standring S. *Gray's anatomy* 39th edition. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone;2005.
- 66- Aydın AT. Diz eklemi anatomisi. In: Tandoğan NR, Alparslan AM, editors. *Diz Cerrahisi*. 1st edition Ankara:HEV; 1999. p. 5-18
- 67- Insall JN. *Surgery of the Knee*. Insall J. *Knee*. Total knee replacement. 587-695. New York, Churchill Livingstone, 1984 p.587-695.
- 68- Henry DC, Scott N. *Anatomy. Surgery of the knee*. 3rd edition New York, Churchill Livingstone 2001 :2:13-71
- 69- Guyton JL. *Arthroplasty of ankle and knee*. Campbell's Operative Orthopaedics. 9th edition, St. Louis, Mosby-Year Book, inc. 1998:232295
- 70- Jojima H, Whiteside LA, Ogata K. Anatomic considerations of nerve supply to the vastus medialis in the knee surgery. *Clin Orthop. Rel. Res.* 2004;423: 60-157
- 71- Korkusuz F. Bölüm 5, Diz biyomekanik özellikleri. *Ege R. Diz Cerrahisi ve Sorunları*, 80. Kitap, Ankara 1998: 91
- 72- Erginer R, Erdoğan F. Bölüm 33, Diz çevresi osteotomileri. *Ege R. Diz cerrahisi ve sorunları*, 80. kitap, Ankara, 1998: 1158-1164
- 73- Buckwalter J.A. Einhorn T.A. Simon SR, *Orthopaedic basic science, biology and biomechanics of musculoskeletal system*, second edition: 1998 477-486
- 74- Dutkowsky JP, Chapter 23: Miscellaneous Nontraumatic Disorders. Canale ST, MD, editor, *Campbell's Operative Orthopaedics*. Volume: 1, 9th Edition, 1998, Mosby inc; 801-811
- 75- Greenspan A, foreword by Chapman M.W. *Orthopedic radiology*, third edition, 1999, 432-435.
- 76- Dennison, E.and Cooper, C. *Osteoarthritis: epidemiology and classification*, in *Rheumatology*, Mosby, (2003).

- 77- Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM, Hauck WW: Sex differences in osteoarthritis of the knee: the role of obesity, *Am J Epidemiol*, 1988 vol.127no:5, 1019-1030
- 78- Karaaslan Y: Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000.
- 79- Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol* 1994;21:181-183
- 80- Gullahorn L, Lippiello L, Karpman R: Smoking and Osteoarthritis: differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005 may 19 96
- 81- Kaan E. Total diz artroplastisi uygulanacak olan gonartrozlu hastaların radyografik ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması (uzmanlık tezi) izmir 2010
- 82- Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994; 331: 889-95
- 83- Minas T, Nehrer S. Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. *Orthopedics*. 1997; 20: 525-38
- 84- Curl WW, Krome j, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31536 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997; 13: 456-60
- 85- Miller M.D, Section 2: joints, Review of orthopaedics, third edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-Pennsylvania 2000: 50.
- 86- Bendele AM: Animal models of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001,1:363-376.
- 87- Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K: Monoiodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol* 2003, 31:619-624.
- 88- Kalbhen DA: Chemical model of osteoarthritis – a pharmacological evaluation. *J Rheumatol* 1987, 14:130-131.
- 89- Pomonis JD, Boulet JM, Gottshall SL, Phillips S, Sellers R, Bunton T, Walker K: Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain. *Pain* 2005, 114:339–346.
- 90- DiCesare Mannelli L, Bani D, Bencini A, Brandi ML, Calosi L, Cantore M, Carossino AM, Ghelardini C, Valtancoli B, Failli P: Therapeutic Effects of the Superoxide Dismutase Mimetic Compound Me2DO2A on Experimental Articular Pain in Rats. *Mediat Inflamm* 2013. doi:10.1155/2013/905360.



- 91- Kobayashi K, Imaizumi R, Sumichika H, Tanaka H, Goda M, Fukunari A, Komatsu H: Sodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis and associated pain model in rats. *J VetMedSci* 2003, 65:1195–1199.
- 92- Van der Kraan PM, Vitters EL, van de Putte LB, van den BergWB: Development of osteoarthritic lesions in mice by “metabolic” and “mechanical” alterations in the knee joints. *Am J Pathol* 1989, 135:1001–1014.
- 93- Bove SE, Calcaterra, Brooker RM, Huber CM, Guzman RE, Juneau PL, Schrier DJ, Kilgore KS: Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003, 11:821-830.
- 94- Combe R, Bramwell S, Field MJ: The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *Neurosci Lett* 2004, 370:236-240.
- 95- Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P: Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose–response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum* 1997, 40:1670-1679.
- 96- Schaible HG, Schmidt RF. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiol.* 1985; 54:1109–1122.
- 97- Schaible HG, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol.* 1988; 60:2180–2195.
- 98- Schuelert N, McDougall JJ. Electrophysiological evidence that the vasoactive intestinal peptide receptor antagonist VIP6-28 reduces nociception in an animal model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14:1155–1162.
- 99- Chandran P, Pai M, Blomme EA, Hsieh GC, Decker MW, Honore P. Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis. *Eur J Pharmacol.* 2009; 613:3945.
- 100- Honore P, Chandran P, Hernandez G, Gauvin DM, Mikusa JP, Zhong C, Joshi SK, Ghilardi JR, Sevcik MA, Fryer RM, Segreti JA, Banfor PN, Marsh K, Neelands T, Bayburt E, Daanen JF, Gomtsyan A, Lee CH, Kort ME, Reilly RM, Surowy CS, Kym PR, Mantyh PW, Sullivan JP, Jarvis MF, Faltynek CR. Repeated dosing of ABT-102, a potent and selective TRPV1 antagonist, enhances TRPV1-mediated analgesic activity in rodents, but attenuates antagonist-induced hyperthermia. *Pain.* 2009; 142:27–35.
- 101- Vonsy JL, Ghandehari J, Dickenson AH. Differential analgesic effects of morphine and gabapentin on behavioural measures of pain and disability in a model of osteoarthritis pain in rats. *Eur J Pain.* 2008
- 102- Ettinger WH, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomised trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health

- education program in older adults with knee osteoarthritis. *JAMA* 1997;277:25-31.
- 103- Dieppe PA, Buckwalter JA. Management of limb joint osteoarthritis. Osteoarthritis and related disorders. In: Klippel JH, Dieppe PA. (Eds) *Rheumatology*, Second Edition. London: Mosby; 1998. p. 8.9.3.
- 104- Pap G, Machner A, Awiszus F. Measuring knee joint kinesthesia for determining proprioceptive deficits in varus gonarthrosis. *Z Rheumatol* 1998;57:5-10.
- 105- Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hyalan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res* 1997;116:3-9.
- 106- Griffin LY. (Ed) *Complementary and alternative therapies for osteoarthritis in essentials of musculoskeletal care*. Third Ed. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Rosemont IL 2005. p. 91-2.
- 107- Neustadt DH. Intra-Articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med* 2006;73:897-8, 901-4, 906-11.
- 108- Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta (IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:182-90.
- 109- Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW. Intra-articular hyaluronans in knee osteoarthritis: rationale and practical considerations. *Am J Orthop* 2004;33(2 Suppl):15-22.
- 110- Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1-year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:97-103.
- 111- Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol* 1998;61:125-35.
- 112- Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:216-24.
- 113- Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987;7:113-22.
- 114- Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician* 2004;50:249-56.

- 115- Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW. Intra-articular hyaluronans in knee osteoarthritis: rationale and practical considerations. *Am J Orthop* 2004;33(2 Suppl):15-22.
- 116- Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug Safety* 2000;23:115-30.
- 117- Qvistgaard E, Kristoffersen H, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S et al. Guidance by ultrasound of intra-articular injections in the knee and hip joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:512-7.
- 118- Waddell D, Estey D, Bricker D, Marsala A. Viscosupplementation under fluoroscopic control. *Am J Med Sports* 2001;4:237-41.
- 119- Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ* 1993;307:1329-30.
- 120- Luc M, Pham T, Chagnaud C, Lafforgue P, Legre V. Placement of intra-articular injection verified by the backflow technique. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:714-6.
- 121- Balch HW, Gibson JM, El-Ghobarey AF, Bain LS, Lynch MP. Repeated corticosteroid injections into knee joints. *Rheumatol Rehabil* 1977; 16(3): 137-40.
- 122- Valtonen EJ. Clinical Comparison of triamcinolone hexacetonide and betamethasone in the treatment of osteoarthritis of the knee-joint. *Scand J Rheumatol Suppl* 1981; 41: 1- 7.
- 123- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update, American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 1905.
- 124- Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(5): 379-81.
- 125- Reuben SS, Sklar J. Pain management in patients who undergo outpatient arthroscopic surgery of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A (12):1754-66.
- 126- Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized, controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26:755-70.
- 127- Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheum* 1999;11(1):417-21.

- 128- Romsing J, Moiniche S, Ostergaard D, Dahl JB. Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anesthesiol Scand* 2000; 44(6): 672-83.
- 129- Raynould JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):370-7.
- 130- Eymontt MJ, Gordon GV, Schumacher HR. The effect of synovial permeability and synovial fluid leukocyte count in symptomatic osteoarthritis after intraarticular corticosteroid administration. *J Rheumatol* 1982; 9(2): 198.
- 131- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis rheum* 2000; 43(7): 1905- 15.
- 132- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a Task Force of the Standing Committee for international Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12): 1145- 55.
- 133- Beyazova M., Kutsal YG.: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi, İkinci Cilt. 2000.
- 134- Dieppe PA, Sathapatayavongs B, Jones HE, Bacon PA, Ring EFJ. Intra-Articular Steroids in Osteoarthritis. *Rheumatology* 1980;19 (4); 212-17.
- 135- Behrens F, Shepard N, Mitchell N. Alterations of rabbit articular cartilage by intra- articular injections of glucocorticoids. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(1): 70- 6.
- 136- Papachristou G, Anagnostou S, Katsorhis T. The effect of intra- articular hydrocortisone injection on the articular cartilage of rabbits. *Acta Orthop Scand* 1997;57(1): 132- 4.
- 137- Raynould JP, Buckland-Wright C., Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):370-7.
- 138- Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. *Clin J Sport Med* 2011;21:37-45.
- 139- Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:508-21.
- 140- Rees JD, Maffulli N, Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009;37:1855-67.

- 141- Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K. A Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R* 2011;3:226-50.
- 142- Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-8.
- 143- Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Med* 1999;27:393-408.
- 144- Van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 2011;39:2362-70.
- 145- Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:411-7.
- 146- Cerza F, Carnì S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012;40:2822-7.
- 147- Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorder* 2012;13:229.
- 148- Higuera-Ciapara, I.; Felix-Valenzuela, L.; Goycoolea, F.M. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2006, 46, 185–196.
- 149- Sarada, R.; Tripathi, U.; Ravishankar, G.A. Influence of stress on astaxanthin production in *Haematococcus pluvialis* grown under different culture conditions. *Process Biochem.* 2002, 37, 623–627.
- 150- Ranga Rao, A. Production of astaxanthin from cultured green alga *Haematococcus pluvialis* and its biological activities. Ph.D. Thesis, University of Mysore, Mysore, India, 15 May 2011.
- 151- Sarada, R.; Ranga Rao, A.; Sandesh, B.K.; Dayananda, C.; Anila, N.; Chauhan, V.S.; Ravishankar, G.A. Influence of different culture conditions on yield of biomass and value added products in microalgae. *Dyn. Biochem. Proc. Biotechnol. Mol. Biol.* 2012, 6, 77–85.
- 152- Kidd, P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Altern. Med. Rev.* 2011, 16, 355–364.

- 153- Guerin, M.; Huntley, M.E.; Olaizola, M. Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol.* 2003, 21,210–216.
- 154- Yuan, J.P.; Peng, J.; Yin, K.; Wang, J.H. Potential health promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, 55, 150–165.
- 155- Ranga Rao, A.; Raghunath Reddy, R.L.; Baskaran, V.; Sarada, R.; Ravishankar, G.A. Characterization of microalgal carotenoids by mass spectrometry and their bioavailability and antioxidant properties elucidated in rat model. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 8553–8559.
- 156- Ranga Rao, A.; Sarada, R.; Baskaran, V.; Ravishankar, G.A. Identification of carotenoids from green alga *Haematococcus pluvialis* by HPLC and LC-MS (APCI) and their antioxidant properties. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2009, 19, 1333–1341.
- 157- Lorenz, R.T. A Technical Review of *Haematococcus* Algae; NatuRose™ Technical Bulletin #060; Cyanotech Corporation: Kailua-Kona, HI, USA, 1999; pp. 1–12.
- 158- EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the request from the European commission on the safety of use of colouring agents in animal human nutrition. *EFSA J.* 2005, 291, 1–40.
- 159- Minatelli, J.A.; Thomas, S.; Rajendran, L.; Moerck, E. Composition and method to alleviate joint pain. Patent US20130004582, 3 January 2013.
- 160- H.Fröhlich,A.Hoenselaar,H.Fichner,H.Rosenbrock,G.Birkand, A.Zell: “Automated Classification of the Behavior of Rats in the Forced Swimming Test with Support Vector Machines”*Neural Networks*,vol.21,no.1,pp.92-101,2007.
- 161- K.A.Clarkeand,J.Still:“Gait analysis in the mouse”*Physiology and Behavior*vol.66, no.5, pp.723-729,Jul.1999.
- 162- P.Yu,H.S.Matloub,J.R.Sagnerand, P.Narini:“Gait analysis in rats with peripheral nevre injury” *Muscleand Nerve*,vol.24,no.2,pp.231-239,Feb.2001.
- 163- C.Vandeputte,J.M.Taymans,C.Casteels,F.Coun,Y.Ni,K.VanLaereand, V.Baeklandt: “Automated quantitative gait analysis in animal models of movement disorders” *BMC Neuroscience*, vol.11.p.92.Aug.2010.
- 164- Q.Riaz,A.Vögele,B.Krügerand, A.Weber: “One Small Step for a Man:Estimation of Gender,Age and Height from Recordings of One Step by a Single Inertial Sensor”*Sensors*, vol.15,no.12,pp.31999-32019,Dec.2015

- 165- R.Joyseeree,R.Abou Sabhaand H.Mueller: “Applying machine learning to gait analysis data for disease identification”*Studies in Health Technology and Informatics*, vol.210,pp.850-854,2015.
- 166- T.Shirakawa,N.Sugiyama,H.Sato,K. SakuraiandE.Sato: “Gait analysis and machine learning classification on healthy subjects innormal walking,” in *AIP Conference Proceedings*, vol.1648. AIP Publishing, Mar.2015,p.580009.
- 167- Hamers FPT, Lankhorst AJ, van Laar TJ, Veldhuis WB, Gispen WH. Automated quantitative gait analysis during overground locomotion in the rat: its application to spinal cord contusion and transection injuries. *J Neurotrauma*. 2001;18:187–201. doi: 10.1089/08977150150502613.
- 168- Hamers FPT, Koopmans GC, Joosten EAJ. CatWalk-assisted gait analysis in the assessment of spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2006;23:537–548. doi: 10.1089/neu.2006.23.537
- 169- Scheff S, Roberts KN. Infinite horizon spinal cord contusion model. In: Chen J, Xu ZC, Xu XM, Zhang JH, editors. *Animal models of acute neurological injuries*. Totowa: Humana Press; 2009.
- 170- Lankhorst AJ, ter Laak MP, van Laar TJ, van Meeteren NL, de Groot JC, Schrama LH, et al. Effects of enriched housing on functional recovery after spinal cord contusive injury in the adult rat. *J Neurotrauma*. 2001;18:203–215. doi: 10.1089/08977150150502622.
- 171- Koopmans GC, Deumens R, Honig WMM, Hamers FPT, Steinbusch HWM, Joosten EAJ. The assessment of locomotor function in spinal cord injured rats: the importance of objective analysis of coordination. *J Neurotrauma*. 2005;22:214–225. doi: 10.1089/neu.2005.22.214.
- 172- Singh A, Murray M, Houle JD. A training paradigm to enhance motor recovery in contused rats: effects of staircase training. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25:24–34. doi: 10.1177/1545968310378510.
- 173- Chen Y-J, Cheng F-C, Sheu M-L, Su H-L, Chen C-J, Sheehan J, et al. Detection of subtle neurological alterations by the Catwalk XT gait analysis system. *J Neuroeng Rehabil*. 2014;11:62. doi: 10.1186/1743-0003-11-62.
- 174- Bendele AM: Animal models of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001,1:363-376.
- 175- Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K: Monoiodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *ToxicolPathol*2003, 31:619-624.
- 176- Kalbhen DA: Chemical model of osteoarthritis – a pharmacological evaluation. *J Rheumatol*1987, 14:130-131.

- 177- Pomonis JD, Boulet JM, Gottshall SL, Phillips S, Sellers R, Bunton T, Walker K: Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain. *Pain* 2005, 114:339–346.
- 178- DiCesareMannelli L, Bani D, Bencini A, Brandi ML, Calosi L, CantoreM,Carossino AM, Ghelardini C, Valtancoli B, Failli P: Therapeutic Effects of the SuperoxideDismutase Mimetic Compound Me2DO2A on Experimental ArticularPain in Rats. *Mediat Inflamm*2013.doi:10.1155/2013/905360.
- 179- Kobayashi K, Imaizumi R, Sumichika H, Tanaka H, Goda M, FukunariA, Komatsu H: Sodiumiodoacetate-induced experimental osteoarthritis and associated pain model in rats. *J VetMedSci* 2003, 65:1195–1199.
- 180- Van der Kraan PM, Vitters EL, van de Putte LB, van den BergWB: Development of osteoarthritic lesions in mice by “metabolic” and “mechanical” alterations in the knee joints. *Am J Pathol* 1989,135:1001–1014.
- 181- Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, Huber CM, Guzman RE,Juneau PL, Schrier DJ,Kilgore KS: Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compoundsin a model of monosodiumiodoacetate-induced osteoarthritis. *OsteoarthritisCartilage*2003, 11:821-830.
- 182- Combe R, Bramwell S, Field MJ: The monosodiumiodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *NeurosciLett*2004, 370:236-240.
- 183- Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, GilletP: Monoiodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose–response study of lossof mobility, morphology, and biochemistry. *ArthritisRheum*1997, 40:1670-1679.
- 184- Schaible HG, Schmidt RF. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiol.* 1985; 54:1109–1122. [PubMed: 4078610]
- 185- Schaible HG, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol.* 1988; 60:2180–2195. [PubMed:3236065]
- 186- Schuelert N, McDougall JJ. Electrophysiological evidence that the vasoactiveintestinalpeptide receptor antagonist VIP6-28 reduces nociception in an animal model of osteoarthritis. *OsteoarthritisCartilage.* 2006; 14:1155–1162. [PubMed: 16740398]
- 187- Chandran P, Pai M, Blomme EA, Hsieh GC, Decker MW, Honore P. Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis. *Eur J Pharmacol.* 2009; 613:3945. [PubMed: 19376109]



- 188- Combe R, Bramwell S, Field MJ. The monosodiumiodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *NeurosciLett*. 2004; 370:236–240. [PubMed: 15488329]
- 189- Honore P, Chandran P, Hernandez G, Gauvin DM, Mikusa JP, Zhong C, Joshi SK, GhilardiJR,Sevcik MA, Fryer RM, Segreti JA, Banfor PN, Marsh K, Neelands T, Bayburt E, Daanen JF, Gomtsyan A, Lee CH, Kort ME, Reilly RM, Surowy CS, Kym PR, Mantyh PW, Sullivan JP, Jarvis MF, Faltynek CR. Repeated dosing of ABT-102, a potent and selective TRPV1 antagonist, enhances TRPV1-mediated analgesic activity in rodents, but attenuates antagonist-induced hyperthermia. *Pain*. 2009; 142:27–35. [PubMed: 19135797]
- 190- Vonsy JL, Ghandehari J, Dickenson AH. Differential analgesic effects of morphine and gabapentin on behavioural measures of pain and disability in a model of osteoarthritis pain in rats. *Eur J Pain*. 2008



## EKLER

### EK-1. Etik Kurul Kararı

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi:02.09.2015

Toplantı Sayısı:15/07

Karar No:15/ 54

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik 02.09.2015 Pazartesi günü saat 13:30'da Prof.Dr.Siyami KARAHAN'ın başkanlığında toplanarak gündemdeki konuları görüştü.

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr.Mahmut UĞURLU tarafından yürütülen " Astaksantin yüklü mikropartiküllerin kıvırdak doku dejenerasyonu açısından değerlendirilmesi " isimli projesi incelenerek Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İkelere uygun olduğuna karar verilmiştir.

PROJEDE GÖREVLİ PERSONEL			
Sıra	Proje Görevi	İsim	Kurum
1	Yürütücü	Doç.Dr.Mahmut UĞURLU	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
2	Araştırmacı	Doç.Dr.MustafaTÜRK	Kırıkkale Üniversitesi Müh. Fak.
3	Araştırmacı	Prof.Dr.Siyami KARAHAN	Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fak.
4	Araştırmacı	Yrd.Doç.Çetin IŞIK	Yıldırım Beyazıt Ün.Tıp Fak.
5	Araştırmacı	Seval BIRDANE	K.Ü. Sağlık Bilimleri Ens.Yüksek Lisans

Prof.Dr.Siyami KARAHAN

Başkan

Prof.Dr.Hakan KALENDER

Başkan Vekili

Prof.Dr.Ümut TEKİN

Üye

Yrd.Doç. Dr.Serap YÖRÜBULUT

Üye

Mustafa AKIN

Üye

Prof.Dr.Zuhal AKTUNA

Üye

Yrd.Doç.Dr.Nahit PAMUKOĞLU

Üye

Vet.Hek. Ümit ÖZGÜB

Üye

Yrd.Doç.Dr.Özlem BOYBEYL

Üye