

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTİS TEDAVİSİNDE İNTRAARTİKÜLER
KİTOSAN UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

FATMA YİĞİT GÖK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-23043 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahisi Yüksek Lisans Programı öğrencisi Fatma YİĞİT GÖK tarafından hazırlanan “Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Osteoartritis Tedavisinde İntraartiküler Kitosan Uygulamasının Etkinliğinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/04/2025

Üye (T.D.) : (ünvan, adı soyadı) (üniversite) (imza) ...

Üye : (ünvan, adı soyadı) (üniversite) (imza) ...

Üye : (ünvan, adı soyadı) (üniversite) (imza) ...

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan numaralı Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ'e çok teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ali BELGE, Prof. Dr. Murat SARIERLER, Prof. Dr. İbrahim AKIN, Doç. Dr. Rahime YAYGINGÜL, Doç. Dr. Büşra KİBAR KURT ve Doç. Dr. Zeynep BOZKAN ÜNAL'a teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek Lisans tez sürecim boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Murat BOYACIOĞLU'na teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel analiz için yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İhsan GÜRSEL ve sevgili yüksek lisans öğrencisi İrem EVCİLİ'ye teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli meslek büyüğüm Dr. Öğr. Gör. Eser ÇAKMAKÇI ve Araş. Gör. Dr. Meriç DÜMBEK ve sevgili meslektaşlarım, Vet. Hekim Ceyda ÇAKAR, Vet. Hekim Ege ERDOĞAN, Vet. Hekim Ilgın ERDOĞAN'a teşekkür ederim. Bu süreçte bilgi ve deneyimlerini eksik etmeyen saygıdeğer büyüğüm Av. Tuncay AKINCI ve sevgili eşi Sengül KALELİ'ye teşekkür ederim.

Lisansüstü eğitime başladığım günden bugüne birlikte çalıştığım Yüksek Lisans ve Doktora öğrencilerine, kıymetli meslektaşlarıma ve fakültemizin güzide çalışanlarına teşekkür ederim. Ömür boyu bana gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için sevgili aileme ayrıca teşekkür eder, minnetlerimi sunarım. En çok da "Dünyada her şey için, maddiyat için, maneviyat için, muvaffakiyet için en hakiki yol gösterici ilimdir, fendir, ilim ve fennin haricinde yol gösterici aramak gaflettir, cehalettir, delalettir." sözleriyle bize ışık tutan ülkemizin kurucusu ulu önderimiz Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK' e ve silah arkadaşlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Eklemlerin Genel Yapısı	2
2.2. Hareketli (Sinovyal/Diartrodial) Eklemlerin Anatomisi	3
2.3. Eklem Kıkırdağı	4
2.3.1. Eklem Kıkırdağının Bileşimi.....	4
2.3.2. Eklem Kıkırdağının Yapısı.....	6
2.3.3. Fibröz Kapsül, Ligamentler ve Tendonlar.....	8
2.3.4. Sinovyal Membran	9
2.3.5. Sinovyal Sıvı	9
2.3.6. Menisküs.....	9
2.4. Eklem Kıkırdağı Hasarı.....	10
2.4.1. Mikrohasar.....	10
2.4.2. Kondral Hasar.....	11
2.4.3. Osteokondral Hasar	12
2.5. Eklem Kıkırdağının Hasara Verdiği Yanıt	12
2.6. Eklem Kıkırdağının İyileşme Potansiyeli.....	14
2.7. Osteoartritis	15
2.8. Osteoartritis'in Tedavi Seçenekleri	17
2.8.1. Medikal Tedavi.....	18
2.8.1.1. Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar	18
2.8.1.2. Kortikosteroidler.....	20

2.8.1.3. Hiyaluronik Asit (HA) Uygulaması	22
2.8.1.4. Polisülfatlanmış Glikozaminoglikan (PSGAG)	23
2.8.1.5. Glikozamin Sülfat, Kondroitin Sülfat.....	24
2.8.1.6. Omega-3 Yağ Asiti.....	25
2.8.1.7. Avokado/Soya Fasülyesinin Sabunlaşmayan Ekstresi (ASE).....	25
2.8.1.8. Piyosiyanin	26
2.8.1.9. İnsülin Büyüme Faktörü-I	26
2.8.1.10. Doksisiklin.....	26
2.8.2. Medikal Olmayan Diğer Tedaviler.....	27
2.8.2.1. Diyet	27
2.8.2.2. Fizik Tedavi.....	28
2.8.2.3. Akupunktur.....	29
2.8.2.4. Kriyoterapi.....	30
2.8.2.5. Termoterapi	31
2.8.2.6. Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi (DSLTL)	31
2.8.2.7. Derin Isı (Kısa Dalga Diatermi ve Ultrason Diatermi)	32
2.8.2.8. Ekstrakorporeal Şok Dalgası Tedavisi	33
2.8.2.9. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS).....	33
2.8.2.10. Manyetik Alan Tedavisi	34
2.8.3. Osteoartritiste Rejeneratif Tıp Uygulaması.....	35
2.8.3.1. Plateletten Zengin Plazma (PRP)	35
2.8.3.2. Kök Hücre	36
2.8.4. Cerrahi Tedavi	38
2.8.4.1. Artroskopik Teknikler	38
2.8.4.1.1. Artroskopik Lavaj.....	39
2.8.4.1.2. Tıraşlama	40
2.8.4.1.3. Debridman	40
2.8.4.1.4. Lazer Abrazyonu	42
2.8.4.1.5. Abrazyon Kondroplastisi.....	42
2.8.4.1.6. Pridie Drilleme	44
2.8.4.1.7. Mikrokırık Tekniği	45
2.8.4.1.8. Spongializasyon.....	47
2.8.4.2. Açık Cerrahi İşlemler	47
2.8.4.3. Transplantasyon, İmplantasyon ve Greft Teknikleri	48

2.8.4.3.1. Osteokondral Transplantasyon	48
2.8.4.3.2. Kondrosit İmplantasyonu	50
2.8.4.3.3. Periosteal/Perikondrial Greftler	51
2.8.5. Kitosan.....	52
3. MATERYAL VE METOT	54
3.1. Hayvan Materyali	54
3.2. Deneme Gruplarının Oluşturulması	54
3.3. Klinik Muayene ve Değerlendirmeler	55
3.3.1. Diz Çevresinin Ölçümü	56
3.3.2. Canlı Ağırlık Takibi	56
3.3.3. Radyolojik Muayene ve Skoring	56
3.4. Makroskopik Muayene	58
3.5. İstatistiksel Analiz	59
4. BULGULAR	60
4.1. Klinik Muayene ve Değerlendirmeler	60
4.2. Radyografik Muayene ve Değerlendirmeler	64
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR.....	74
EKLER	96
BİLİMSEL ETİK BEYANI	97
ÖZ GEÇMİŞ.....	98

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Araşidonik Asit
ADH	: Adipik Asit Dihidrazid
ASE	: Avokado ve Soya Fasulyesi Sabunlaşmayan Ekstraktı
ASU	: Avokado/Soya Fasulyesi Sabunlaşmayan Maddeleri
BPS	: Bacak Postür Skorlaması
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Canlı Ağırlık
COX	: Siklo-Oksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DSL	: Düşük Seviyeli Lazer
DSL T	: Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EKG	: Elektrokardiyografi
EPA	: Eikosapentaenoik Asit
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FGF	: Fibroblastik Büyüme Faktörü
FN	: Fibronektin
GAG	: Glikozaminoglikan
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HA	: Hiyaluronik Asit
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	: İnterlökin
IV	: İntravenöz
LOX	: Lipo-Oksijenaz
MIA	: Monosodyum İodoasetat
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MKH	: Mezenkimal Kök Hücre
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSAİ	: Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar
OA	: Osteoartrit
OKİ	: Otolog Kondrosit İmplantasyonu
PA	: Posterior-Anterior
PG	: Prostaglandin
PGE	: Prostaglandin E
PSGAG	: Polisülfatlanmış Glikozaminoglikan
PRGF	: Platelet-Rich Growth Factor (Trombositten Zengin Büyüme Faktörü)
PRID	: Pridie Drilleme Tekniği
PRP	: Platelet-Rich Plasma (Trombositten Zengin Plazma)
RNA	: Ribonükleik Asit
TGF	: Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bir köpek yavrusunun kafatası kemikleri arasındaki suturalar. 1, os parietale; 2, os frontale; 3, sutura; 4, arcus zygomaticus (Singh, 2017)	2
Şekil 2. Vertebraların corpuslarını birleştiren intervertebral disk (Singh, 2017).....	3
Şekil 3. Kıkırdak Matriksinin Şematik Görünümü (Poole ve diğerleri, 2001)	6
Şekil 4. Eklem kıkırdağı yapısının şematik görünümü (Poole ve diğerleri, 2001)	7
Şekil 5. Eklem kıkırdağının makroskobik değişimi (Browne ve Branch, 2000).	13
Şekil 6. Mozaikplasti tekniği (Nehrer, 2000).	49
Şekil 7. Bacak postür skorlaması	60
Şekil 8. Bacak postür skorlaması	61
Şekil 9. Diz çevresi ölçümü.....	62
Şekil 10. Diz çevresi ölçümü.....	62
Şekil 11. Canlı ağırlık ölçümü.....	63
Şekil 12. Canlı ağırlık ölçümü.....	63
Şekil 13. Eklem aralığı daralma skorlaması	64
Şekil 14. Eklem aralığı daralma skorlaması	65
Şekil 15. Subkondral skleroz skorlaması	65
Şekil 16. Subkondral skleroz skorlaması	66
Şekil 17. Osteofit skorlaması	66
Şekil 18. Osteofit skorlaması	67
Şekil 19. Makroskopik bulgu skorlaması	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bacak postürüne göre OA derecelendirmesi (Sluka ve diğerleri, 1997)	56
Tablo 2. Radyolojik bulgulara göre OA derecelendirmesi (Evans ve diğerleri, 1994; Kashima ve Itoman, 2009).....	57
Tablo 3. Makroskopik bulgulara göre OA derecelendirilmesi (Bennet ve diğerleri, 1942; Byers ve diğerleri, 1970).....	58

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Köpekte eklem kapsülü (Latorre, 2009).	8
Resim 2. Dirsek osteoartritisi olan bir hastada eklem içi metilprednizolon asetat enjeksiyonu (Fox, 2016).	21
Resim 3. Dirsek artriti olan bir hastada eklem içi hiyaluronik asit enjeksiyonu (Fox, 2016)..	23
Resim 4. Fizik tedavide kullanılan merdiven çıkma ve inme egzersizi. Artan adımlar, kuadriseps, hamstring ve gluteal kas gruplarını çalıştıran oldukça karmaşık bir egzersizdir (Fox, 2016).....	28
Resim 5. Su altı koşu bandı tarafından sağlanan kaldırma kuvveti, propriyosepsiyon eğitiminin kolaylaştırılmasını sağlar. Su altı koşu bandı egzersizi sadece fizik tedavi için değil, aynı zamanda ‘rutin fitness’ için de etkilidir (Fox, 2016).	29
Resim 6. Hastanın dengesini ve propriyosepsiyonunu geliştirmeye yardımcı denge tahtası egzersizleri (Fox, 2016)	29
Resim 7. PRP için köpektan kan alınması (Fox, 2016).....	36
Resim 8. Diz eklemine kemik iliği aspirat konsantresi ve trombosit zengin plazma enjeksiyonu (Fox, 2016).....	37
Resim 9. A) Atta tarsocrural ekleme uygulanan punksiyon lavajı B) Tarsocrural ekleme uygulanan artroskopik lavaj (Loftin ve diğerleri, 2016).....	40
Resim 10. İntraoperatif artroskopik görüntü. A)Nekroze kemiğin 3 mm pencereleli etmoid artroskopik rongeur ile debridmanı B) Sağlıklı subkondral kemiğe ulaşılana kadar debridmanın sürdürülmesi (Frietman ve diğerleri, 2018).....	41
Resim 11. Lazer tedavisinden 2 ay sonra eklem kıkırdak hasarının onarımı (domuz) X: Sağlıklı hiyalin kıkırdak 1: Kontrol (4 mm çapında ışınlanmamış defekt), 2: 6 mm çapında lazerle tedavi edilen defekt (Sobol ve diğerleri, 2011).	42
Resim 12. Artroskopik Abrazyon Kondroplastisi (Freitag ve diğerleri, 2020).....	43
Resim 13. Subkondral drilleme. (A) Subcondral defekt. (B) 2 mm’lik drill. (C) Debridman, subkondral drill ve abrazyon kondroplastisinden sonraki görüntü (Saw ve diğerleri, 2011)...45	
Resim 14. (a) Medial femoral kondilin mikrokırık tedavisinden sonra artroskopik görünüm. (b, c) Osteokondral defektin dolmasını gösteren mikrokırıktan 1 yıl sonraki takip-koronal ve sagittal manyetik rezonans görüntüleri. (d) Mikro kırıktan 1 yıl sonra, önceki kusurun onarıcı doku ile dolduğunu gösteren ikinci artroskopi (Richter, 2016).....	46

Resim 15. (a) Süturlu flep ile otolog kondrosit implantasyonunun (OKİ) artroskopik görünümü. (b) Defektin onarıcı doku ile dolduğunu gösteren OKİ'den 1 yıl sonraki artroskopisi (Richter ve diğerleri, 2016).....	51
Resim 16. Ratların barındırılması	54
Resim 17. Ratlarda intraperitoneal enjeksiyon	55
Resim 18. Diz çevresi ölçümü	56
Resim 19. Ratlarda röntgen çekimi	57
Resim 20. Tedavi amacıyla daha önceden belirlenen eklem içi enjeksiyon sonrası 14. gün izotonik (1) grubu, ostenil (2) grubu kitosan (3) grubu lateral radyografik görüntü.....	58
Resim 21. İzotonik (1) ostenil (2) kitosan (3) grubu ötenazi sonrası makroskopik görüntüsü	59

ÖZET

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN OSTEOARTRİTİS TEDAVİSİNDE İNTRAARTİKÜLER KİTOSAN UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Gök F.Y. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi, Yüksek Lisans Programı, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışmada osteoartritis tedavisinde eklem içi kitosan enjeksiyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma materyalini 10-12 haftalık yaşta 30 adet erişkin erkek Sprague-Dawley ırkı rat oluşturdu. Ratlar rastgele olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplara 2 haftalık adaptasyon sürecinden sonra OA oluşturmak için 50 mikrolitre serum fizyolojik içerisinde 3mg monosodyum iodoasetat (MİA) çözeltisi enjekte edildi. Kronik osteoartrit şekillenmesi için 2 hafta beklendi. Birinci gruba eklem içi kitosan, ikinci gruba eklem içi hiyaluronik asit (HA), üçüncü gruba ise eklem içi izotonik NaCl uygulandı. Her gruptaki ratların kontralateral diz eklemi kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm gruplarda hayvanların ilgili diz eklemlerinin, sodyum iodoasetat enjeksiyonu öncesi, uygulama öncesi ve sonrasındaki 7. ve 14. günlerde klinik ve radyolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Bacak postür skorlaması, subkondral kemikteki skleroz skorlaması, osteofit skorlaması değerlendirmelerinde gruplar arası değerlendirmede birbirleri üzerine herhangi bir üstünlük bulunmamıştır. Eklem içi enjeksiyondan 14 gün sonra ötenazi uygulandı. Ötenazi uygulamasının ardından bütün gruplardaki ratların eklemleri açılarak makroskopik bulgu skorlaması açısından değerlendirildi ve diğer skorlamalardaki elde edilen sonuçların makroskopik bulgu skorlaması için de geçerli olduğu görüldü.

Sonuç: OA şekillendirilen ratlarda tedavi amaçlı intraartiküler kitosan ve HA uygulamalarının ayrı ayrı etkin bir sağaltım olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: İntraartiküler enjeksiyon, Kitosan, hiyalüronik asid, osteoartrit, Rat, sprague -dawley.

ABSTRACT

Investigation of the effectiveness of intra-articular chitosan application in the treatment of experimentally induced osteoarthritis in rats.

Gök F.Y. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute Department of Surgery, Master's Thesis, Aydın, 2025.

Objective: The aim of this study was to investigate the treatment efficacy of intra-articular chitosan injection on osteoarthritis in rats.

Material and Methods: The study material consisted of 30 adult male Sprague-Dawley rats aged 10-12 weeks. The rats were randomly divided into 3 groups. After a 2-week adaptation period, all groups were injected with 3 mg monosodium iodoacetate (MIA) solution in 50 microliters of physiological serum to create OA. 2 weeks were waited for chronic osteoarthritis to form. Intra-articular chitosan was applied to the first group, intra-articular hyaluronic acid (HA) was applied to the second group, and intra-articular isotonic NaCl was applied to the third group. The contralateral knee joint of the rats in each group was accepted as the control group. Clinical and radiological evaluations were made on the relevant knee joints of the animals in all groups before sodium iodoacetate injection, before chitosan injection, and on the 7th and 14th days after injection.

Results: No significant superiority was observed between the groups in the evaluations of leg posture scoring, subchondral bone sclerosis scoring, and osteophyte scoring. Fourteen days after the intra-articular injection, euthanasia was performed. Following euthanasia, the joints of all rats in each group were dissected and evaluated for macroscopic findings, and it was observed that the results obtained from the other scoring methods were also applicable to the macroscopic evaluation.

Cocnclusion: It was concluded that intra-articular chitosan and HA applications can be used separately as an effective treatment in rats with OA formation.

Keywords: Injection intra-articular, Hiyaluronic acid, Osteoarthritis, Chitosan, Rats, Sprague-dawley.

1. GİRİŞ

Eklem kıkırdağı, bir diartrodial eklemden kemiğin eklem yüzeyini kaplayan ve karşı temas eden kıkırdağa karşı minimum sürtünme ile düzgün bir harekete izin veren, genellikle 3 mm'den daha az kalınlıkta ince bir viskoelastik tabakadır. Tüm yapı kan veya lenfatik damarlardan yoksundur, bu nedenle, yaralanmadan sonra normal süreçte hücre infiltrasyonunun meydana gelmesi olası değildir ve defekt bölgesi kendiliğinden iyileşmez (Chiang ve Jiang, 2009).

Eklem kıkırdağı ile ilgili yaralanmalar, antik Yunan uygarlığında Hipokrat zamanından beri önemli bir morbidite nedeni olarak kabul edilmiştir. Eklem kıkırdağı yaralanmaları, kıkırdağın yüzeysel katmanları ile sınırlı olabilir veya subkondral kemiğin derinliklerine uzanır. Yüzeysel tabakada bulunan kısmi kalınlıktaki defektler her zaman klinik semptomlarla kendini göstermez. Oysa subkondral kemiğe uzanan tam kalınlıktaki defektler sıklıkla tekrarlayan efüzyonlar, aktiviteye bağlı ağrı ve morbidite ile kendini gösterir (Tetteh ve diğerleri, 2012).

Osteoarthritis (OA) tedavi yöntemlerinin amacı, eklem fonksiyonlarını geri kazandırmak, hasarın ilerlemesini önlemek, ağrı yönetimini sağlamak ve hastayı günlük hayatına döndürmektir (Hunziker, 2001).

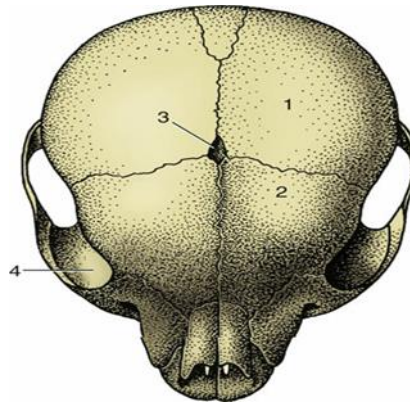
Olgun eklem kıkırdağı içindeki histolojik ve makroskopik lezyonların iyileşmesini sağlamak için yapılan çok sayıda deneysel ve klinik girişim mevcuttur. Bu klinik girişimlerin amacı yapısal ve işlevsel olarak etkin bir dokuyu yeniden oluşturmaktır. Artiküler kıkırdak defektleri için mevcut yöntemler umut verici olsa da hiçbir tedavi hiyalin kıkırdak ve subkondral kemiğin tam restorasyonunu sağlayamamaktadır (Thiede ve diğerleri, 2012). Sunulan çalışmada ratlar üzerinde intraartiküler kitosan enjeksiyonunun osteoartrit üzerine tedavi etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eklemlerin Genel Yapısı

Eklem, iki veya daha fazla kemiğin birleştiği ve hareket etmesine olanak tanıyan bir yapıdır. Temel işlevleri arasında iskelet sistemine hareketlilik kazandırmak ve vücut pozisyonunu desteklemek yer alır. Eklemler, histolojik ve fonksiyonel olarak sınıflandırılabilir (Junea P ve diğerleri, 2018). Fonksiyonel açıdan bakıldığında eklemler, izin verilen hareket miktarına göre diarthrodial (çok hareketli), amphiarthrodial (biraz hareketli) ve sinarthrodial (hareketsiz) eklemler olarak ayırt edilebilir (Singh, 2017). Histolojik sınıflandırma, eklemi oluşturan baskın bağ dokusu tipine (fibröz, kıkırdak veya sinovyal) dayanmaktadır. İki ortak sınıflandırma şeması birbiriyle ilişkilidir: Sinartrozlar fibröz, amfiartrozlar kıkırdaklıdır ve diartrozlar sinovyaldir (Junea P ve diğerleri, 2018).

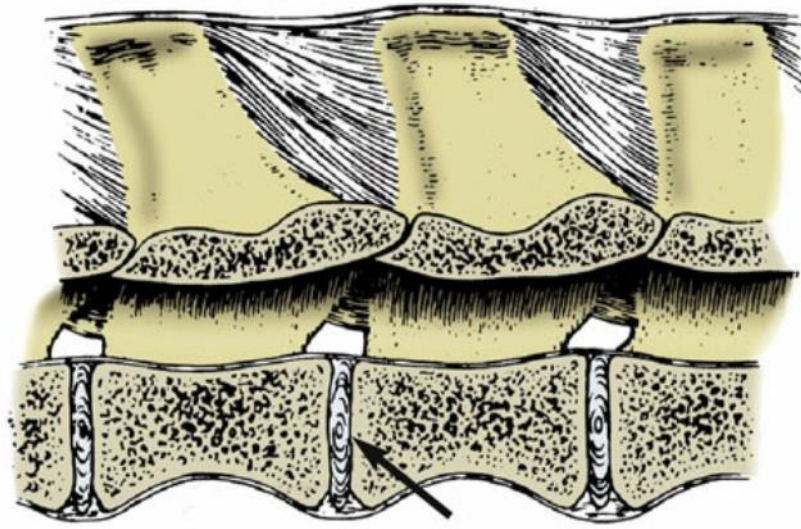
Fibröz eklemler, iki kemiği birleştiren ve sabit (sinartroz) olan eklemlerdir. Bu eklemler genellikle hareketsizdir ve eklem boşluğu yoktur. Fibröz eklemler, üç alt türe ayrılır: sutura, gomphosis ve syndesmosis. Sutura, sadece kafatasında bulunan hareketsiz eklemlerdir (Junea P ve diğerleri, 2018) (Şekil 1). Gomphosis, diş kökleri ile çene kemiği arasında görülür. Syndesmosis, ise tibio-fibular eklemden görülür (Gardner, 1963; Goss, 1973).



Şekil 1. Bir köpek yavrusunun kafatası kemikleri arasındaki suturalar. 1, os parietale; 2, os frontale; 3, sutura; 4, arcus zygomaticus (Singh, 2017)

Kıkırdaklı eklemlerde, iskelet elemanları ya hyalin kıkırdak ya da fibro-kıkırdak ile birleşir (O'Rahilly, 1957). Synchronosis ve symphysis olmak üzere ikiye ayrılır (Gardner,

1963; Gray ve Goss, 1973). Synchronosis, sternum ve kosta arasındaki eklemlerde ve genç hayvanlarda uzun kemiklerin epifizleri ve diyafizleri arasındaki eklemlerde görülür (Gray ve Goss, 1973; Singh, 2017). Çoğu geçicidir ve büyüme durduktan sonra yerini kemik aldığı kaybolur (Singh, 2017). Symphysis eklemler arasında fibrokıkırdak bir yapı bulunur. (Gardner, 1963; Gray ve Goss, 1973). Buna örnek olarak intervertebral disk ve iki pubis arası eklem gösterilir (O’Rahilly, 1957) (Şekil 2).



Şekil 2. Vertebraların corpuslarını birleştiren intervertebral disk (Singh, 2017)

Sinovyal eklemler serbestçe hareket edebilir (diartroz) ve vücudun ana fonksiyonel eklemleri olarak kabul edilir (Junea P ve diğerleri, 2018). Sinovyal eklemlerde kemikler, eklem boşluğu olarak bilinen sinovyal sıvı ile dolu bir boşlukla ayrılır (Aspinall ve Cappello, 2015). Eklem kıkırdak camı pürüzsüz yapıdadır ve karşıt kemik yüzeylerini kaplar. Aşınmaya karşı koyar ve sürtünmeyi en aza indirir. Birçok güçlendirici bağ harekete dahil olarak eklem stabilitesini sağlar. Bu özellikler sinovyal eklemleri diğer eklemlerden ayırır (Maity ve Sarkar, 2017).

2.2. Hareketli (Sinovyal/Diartrodial) Eklemlerin Anatomisi

Diarthrosis (sinovyal eklemler-hareketli eklemler) bir canlının kas-iskelet sisteminde hareketi sağlayan unsurlardır ve vücutta en fazla bulunan eklem çeşididir (Barbe ve diğerleri, 2009). Sinovyal eklem birincil işlevi, vücut hareketlerinde yer alan eklemler arasındaki sürtünmeyi önlemektir (Junea P ve diğerleri, 2018). Bu eklem tipinde eklemi oluşturan kemiklerin uçları hyalin kıkırdak ile kaplı olup birbirlerinden bir boşluk ile

ayrılmıştır (Barbe ve diğerleri, 2009). Eklem boşluğu olarak bilinen bu boşluk sinovyal sıvı ile doludur (Aspinall ve Cappello, 2015). Eklem boşluğu, eklem basıncı yüzeyine bağlı lifli bir bağ dokusu olan eklem kapsülü ile çevrilidir (Junea P ve diğerleri, 2018). Bazı sinovyal eklemlerde ise eklem stabilitesinin korunması ve eklem gelen basınçları azaltmak için menisküs veya labrum adında yapılar da mevcuttur (Barbe ve diğerleri, 2009).

2.3. Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağı, benzersiz viskoelastik özelliklere sahip ince bir özel bağ doku olan hiyalin kıkırdak ile kaplı bir tabakadır (Carballo ve diğerleri, 2017). Hiyalin kıkırdak en yaygın kıkırdak türüdür. Adından da anlaşılacağı gibi, hiyalin kıkırdak cam gibi pürüzsüz, parlak ve mavimsi beyaz renktedir, ancak daha yaşlı dokularda bu görünümünü kaybederek sarımsı bir renge dönüşebilir (Mow ve diğerleri, 2005).

Eklem kıkırdağı, düşük sürtünme sağlayan ve yük taşıma ile dağıtımını verimli bir şekilde gerçekleştiren son derece özel bir dokudur (Nesic ve diğerleri, 2006). Hiyalin kıkırdak, eklem yüzeylerini pürüzsüzleştirerek sürtünmeyi azaltan ve hareketi kolaylaştıran bir amortisör görevi üstlenir (Khan ve diğerleri, 2007). Hiyalin eklem kıkırdağı anöral, avasküler ve alenfatik bir yapıdır (Bhosale ve Richardson, 2008). Besin ihtiyacını çevredeki bağ doku, sinovyal eklem boşluklarındaki sıvı ve alttaki kemiğin medüller damarlarından difüzyonla alır (Liebich, 2019). En önemli nokta, eklem kıkırdağının kendi başına iyileşme ve onarım yeteneğinin sınırlı olmasıdır. Eklem kıkırdağının benzersiz ve karmaşık yapısı, defektlerin tedavisini, onarımını ve yenilenmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, eklem kıkırdağının korunması ve sağlığının devam ettirilmesi, eklem sağlığını sürdürebilmek için büyük bir öneme sahiptir (Sophia Fox ve diğerleri, 2009).

2.3.1. Eklem Kıkırdağının Bileşimi

Eklem kıkırdağı bileşimi ve kalınlığı, eklemden eklem, yaşa ve türe göre değişiklik gösterir (Athanasίου ve diğer, 2001). Işık mikroskopunda histolojik olarak incelendiğinde, kondrositlerden ve ekstrasellüler matriksten (ESM) oluşur (Chiang ve Jiang, 2009). Bu matriksin görevi eklem mekanik destek sağlamak ve kayganlık kazandırmaktır (Buckwalter ve Mankin, 1997). ESM'in ana bileşenleri, yüksek asidik ve hidratlı moleküller olan kolajenler, su, elastin, fibronektin (FN), lamininler, glikoproteinler, proteoglikanlar (PG'ler) ve glikozaminoglikanlar (GAG'ler) gibi lifli proteinlerden oluşur (Theocharis ve diğerleri, 2016).

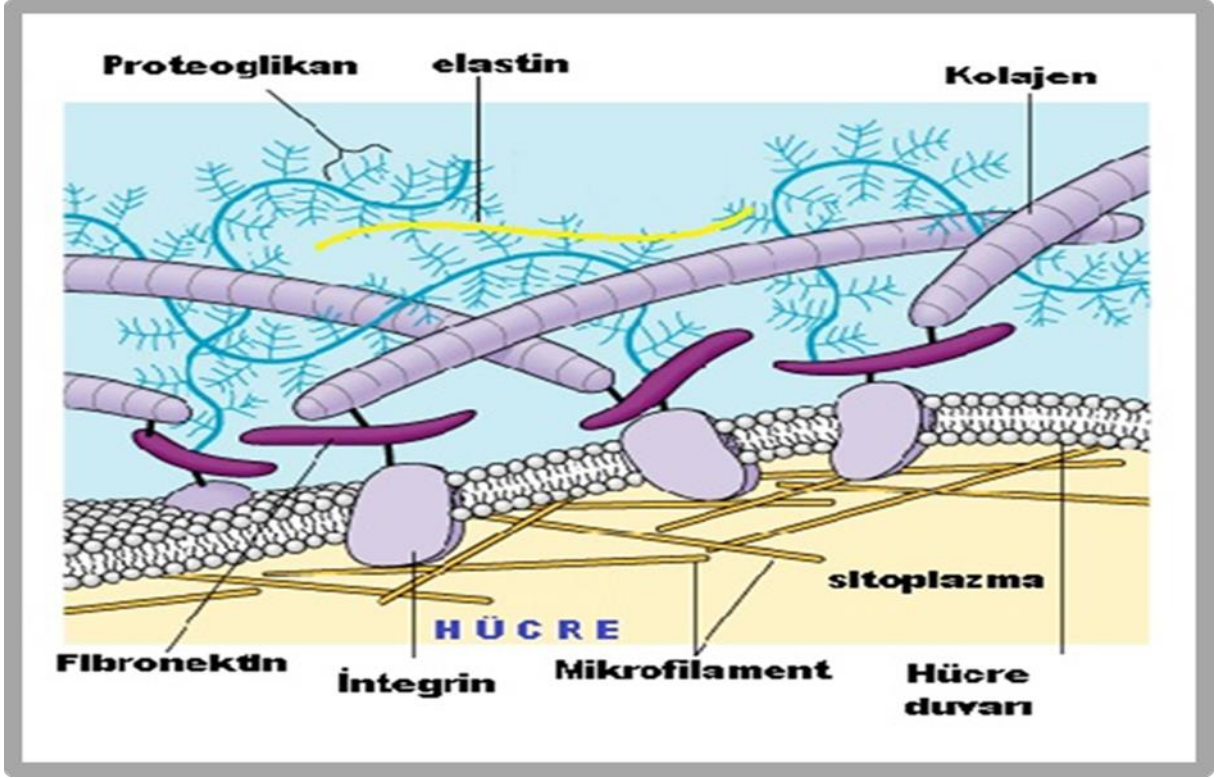
Kıkırdak dokunun toplam hacminin yaklaşık %2'si kondrositlerden meydana gelir. Bu nedenle, kıkırdak dokunun biyokimyasal yapısında matriks bileşenleri genellikle daha etkindir. Matriksin yaklaşık %80'i sudan oluşur (Leipold ve diğerleri, 1993). Su içerisinde sodyum, kalsiyum, klor ve potasyum gibi inorganik iyonlar çözünürler. Su, eklem yüzeyi boyunca akışkanlığı sağlamasına ek olarak, kondrositlerin besinleri taşımaya ve dağıtmasına yardım eder (Buckwalter ve Mankin, 1997).

Kolajen, tüm hayvanlarda interstisyel ESM'lerde en çok bulunan lifli proteindir. Kolajen, kuru ağırlığın yaklaşık %60'ını oluşturur. ESM'lerde esas olarak fibroblastlar tarafından sentezlenir ve salgılanır (Theocharis ve diğerleri, 2016). Olgun eklem kıkırdağında birçok farklı tipte kolajen molekülü bulunur. Tip II kolajen hiyalin kıkırdaktaki baskın kolajen türüdür (%90) (Carballo ve diğerleri, 2017).

Kıkırdaktaki kollajen fibrillerinin temel iki işlevi vardır. İlk olarak, kollajen yapısı dokuya çekme sertliği ve dayanıklılık kazandırır. İkinci olarak, kollajen ağı, kompresyon sertliği sağlayan proteoglikanların şişme basıncını sınırlayarak, bu yapıların aşırı şişmesini engeller (Mow ve diğerleri, 2005).

Proteoglikan hiyalin kıkırdaktaki bir diğer önemli moleküldür ve kuru maddenin yaklaşık %35'ini oluşturur (Chiang ve Jiang, 2009). Her biri bir çekirdek protein ve bir veya daha fazla kovalent olarak bağlanmış glikozaminoglikan (GAG) zincirinden oluşan büyük kompleks moleküllerdir (Mow ve diğerleri, 2005). Yüksek oranda negatif yüklü GAG zincirleri, proteoglikanların suyu ve iki değerlikli katyonları hapsetmesine izin vererek eklem boşluğunu doldurur ve kaygan özellik sağlar. Proteoglikanların moleküler çeşitliliği, çok sayıda biyolojik işlev için yapısal bir temel sağlamanın yanında ayrıca büyüme faktörleri ve büyüme faktörü reseptörleriyle etkileşime girer ve hücre sinyalizasyonu ve anjiyogenez dahil biyolojik süreçlerde rol oynar. (Yue, 2014).

ESM'nin onarımı, bakımı ve gelişmesi için eşsiz bir rol oynayan metabolik olarak aktif çok özel hücreler olan kondrositler, mezenkimal kök hücrelerden köken alırlar ve eklem kıkırdağı hacminin yaklaşık %2'sini oluştururlar (Alford ve Cole, 2005). Şekil, sayı ve boyutları kıkırdaktaki lokalizasyonlarına göre değişir. Yüzeysel bölgedeki kondrositler daha düz, daha küçük ve genellikle diğer hücrelere göre yoğunluk olarak fazladır (Sophia Fox ve diğerleri, 2009) (Şekil 3).



Şekil 3. Kıkırdak Matriksinin Şematik Görünümü (Poole ve diğerleri, 2001)

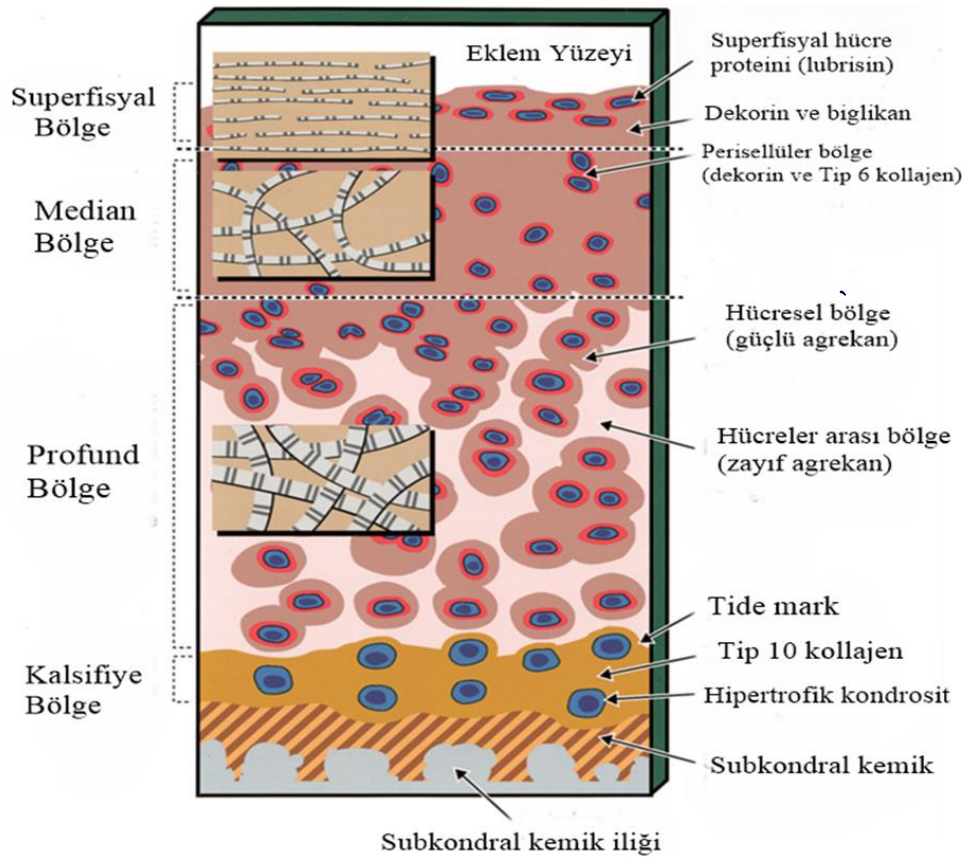
2.3.2. Eklem Kıkırdağının Yapısı

Eklem kıkırdağı, superfisyel (yüzeysel) bölge, median (geçiş) bölge, profund (derin) bölge ve kalsifiye bölge olmak üzere 4 bölümden oluşan oldukça organize bir yapıya sahiptir (Şekil 4) (Carballo ve diğerleri, 2017).

Superfisyel bölge eklem kıkırdağının en ince bölgesidir (Huber ve diğerleri, 2000). Uzun eksenleri eklem yüzeyine paralel olan düzleştirilmiş kondrositlerden oluşur ve 'lubrisin' adı verilen ince bir sinovyal sıvı filmi ile kaplanırlar (Bhosale ve Richardson, 2008; He ve diğerleri, 2014). Kolajen içeriği bu bölgede en yüksektir ve median ve profund bölgelerde %20 oranında azalır. Proteoglikan içeriği superfisyel bölgede en düşüktür ve median ve profund bölgelerde %50'ye kadar artar (Carballo ve diğerleri, 2017). Bu nedenle superfisyel bölge en yüksek su içeriğine sahip bölgedir. Kollajen fibrillerin ekleme paralel olarak sıralanması, gerilme kuvvetinin sağlanmasından sorumludur. Bu bölgenin bozulması eklem kıkırdağının mekanik özelliklerini değiştirir ve böylece OA gelişimine sebep olur. Bu tabaka aynı zamanda büyük makromoleküller için bir filtre görevi görerek sinovyal sıvı immun sistemini korur (Bhosale ve Richardson, 2008).

Median bölge superfisyal bölgeden daha büyük bir hacime sahiptir (He ve diğerleri, 2014). Kıkırdak hacminin %40-60'ını oluşturur (Kiani ve diğerleri, 2002). Bu bölgedeki hücre yoğunluğu daha düşüktür ve oval yapılı kondrositler bol miktarda ESM'e gömülüdür. Geniş çaplı kolajen lifleri oblik şekilde sıralanmıştır. Proteoglikan/agrekan konsantrasyonu bu bölgede daha yüksektir (Bhosale ve Richardson, 2008).

Profund bölgede hücreler yüzeye dik olarak düzenlenmiştir ve şekil olarak küreseldir (Bhosale ve Richardson, 2008). Bu özel düzen, bu bölgenin eklemde meydana gelen sıkıştırma kuvvetlerine karşı en büyük direnç sağlamasına yardımcı olur. Bu yapı, eklem hareketliliğini ve dayanıklılığını koruyarak eklemdeki aşınma ve yıpranmayı önlemeye yardımcı olur (Fox ve diğerleri, 2009). Hücre yoğunluğu ise bu bölgede en düşük düzeydedir (Brittberg, 1996). En büyük çaplı kolajen fibrillerini, en yüksek proteoglikan içeriğini ve en düşük su konsantrasyonunu içerir (Fox ve diğerleri, 2009). Silindir yapılı kondrositler tipik olarak, eklem hattına dik ve kollajen liflerine paralel olarak düzenlenmiştir. Bu bölge eklem kıkırdağı hacminin yaklaşık %30'unu oluşturur (Brittberg, 1996).



Şekil 4. Eklem kıkırdağı yapısının şematik görünümü (Poole ve diğerleri, 2001)

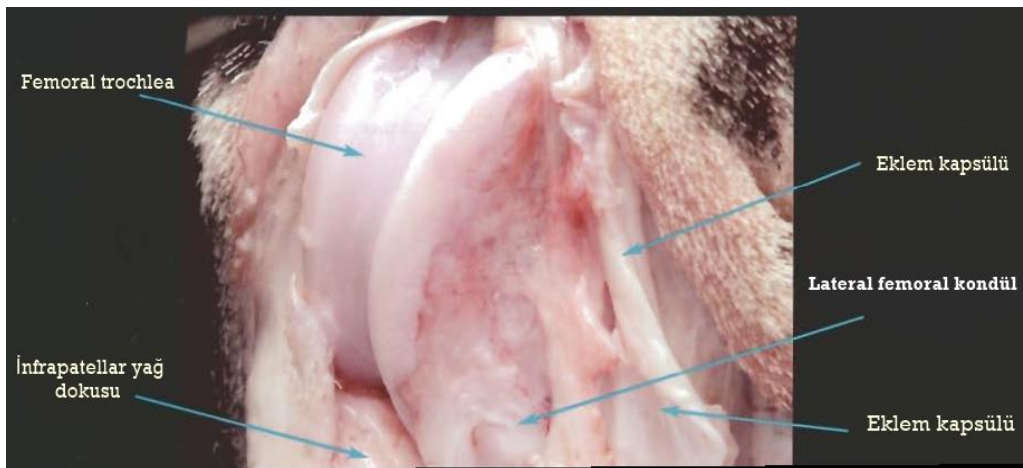
Kalsifiye kıkırdak bölgesi ‘Tidemark’ olarak adlandırılan bir sınırla profund bölgeden ayrılır. Bu bölgede, hücre popülasyonu azdır ve kondrositler hipertroftiktir ve Tip 10 kolajen sentezler (Fox ve diğerleri, 2009). Yapısal bütünlüğü destekler ve subkondral kemik ile tampon görevi görür (Brittberg, 1996). Kalsifiye bölge, profund bölgenin kolajen fibrillerini subkondral kemiğe sabitleyerek kıkırdaki kemiğe sabitlemede önemli bir rol oynar (Fox ve diğerleri, 2009). Kalınlığı türler ve bireyler arasında değişim göstermekle birlikte yaşlanmaya bağlı olarak bu bölgenin kalınlaştığı bildirilmektedir (Brittberg, 1996).

2.3.3. Fibröz Kapsül, Ligamentler ve Tendonlar

Eklem stabilitesi tendonlar, ligamentler ve eklem kapsülü tarafından sağlanır. Bu yapılar eklem hareketine katılır ve eklem üzerine gelen kuvvetin şiddetini azaltır (Woo ve diğerleri, 1994). Mekanik işlevlerine ek olarak, çok sayıda sinir uçlarına sahiptir ve bu nedenle distensiyon hissi, derin ağrı algısı ve güçlü proprioseptif duyudan sorumludur. Bu uyarılar hareket ve pozisyonun algılanmasında önemlidir (Perricone, 1984).

Fibröz kapsül eklemi tamamen sarar. Ön ve arka kısımları ince ve zayıftır, ancak yan bağlar yanlarını güçlendirir. Fibröz kapsül vasküler, sinirsiz ve elastiktir (Maity ve Sarkar, 2017) (Resim1). Yapısı ve fonksiyonu birbirinden farklı olan dış (membrana fibrosa) ve iç (membrana sinovialis) olmak üzere iki tabakadan oluşur (Dursun, 2006). Dış eklem tabakasında kıkırdak, merkezde en kalın ve çevrede en incedir. Ancak iç eklem tabakasında merkezde en ince ve çevrede en kalındır (Maity ve Sarkar, 2017).

Ligamentler ve tendonlar yoğun bağ dokudan oluşur. Yapı ve görev bakımından benzerlik gösterirler. Ligamentler sıklıkla eklem içinde bulunur ve kemikler arası bağlantıyı sağlar. Eklem kapsülüne binen yükün azaltılmasına yardımcı olur (Johnston, 1997).



Resim 1. Köpekte eklem kapsülü (Latorre, 2009).

Tendonlar genellikle kasları kemiğe bağlar. Diğer yapılarla birlikte eklemleri hizalamada görev alır. Yüksek oranda kolajen içerirler (Benjamin ve diğerleri, 2008). Ligamentler kuvvete karşı direnç sağlıyor gibi gözükmesine rağmen, kuvvetlere aktif olarak direnç gösteren tendonlardır (Woo ve diğerleri, 1994). Tendonlar, büyük ölçüde kolajenlerden ve proteoglikanlardan oluşur. (Benjamin ve diğerleri, 2008).

2.3.4. Sinovyal Membran

Eklem kapsülünün iç tabakası olan sinovyal membran, oldukça geçirgen, vasküler, parlak ve pembe renkli bir bağ doku türüdür (Singh, 2017). Sinovyal membran, intima ve subintima olmak üzere iki katmandan oluşur. İntima katmanı, bir veya iki makrofaj veya fibroblast benzeri sinoviyosit tabakasından oluşur. Dış katman olan subintima tabakası, fibroblastlar açısından zengin, gevşek bağ dokusu üzerinde bulunan iki veya üç sinoviyosit tabakasından oluşur. Bu tabaka, kolajen ve diğer ekstrasellüler matriks proteinlerini salgılar (De Sousa ve diğerleri, 2014). Sinovyal sıvı üretimi, içerisindeki protein ve HA içeriğinin regülasyonu, rejenerasyonu ve eklem içerisinde fagositozun sağlanması sinovyal membranın görevidir (Dursun, 2006).

2.3.5. Sinovyal Sıvı

Eklem boşluğu içindeki sıvı olan sinovya, adını yumurta beyazına benzerliğinden alır. Rengi soluk saman sarısından kahverengiye kadar değişen viskoz bir sıvıdır. Genellikle çok küçük miktarlarda bulunur, ancak büyük eklemlerde oldukça fazladır. At ve sığırların eklemlerinden 20-40 ml kadar aspire edilebilir (Singh, 2017). Sinovyal sıvı, eklemlerin hareketi sırasında sürtünmenin en aza indirgenmesi için gerekli olan kayganlığı ve avasküler eklem kıkırdağının beslenmesini sağlar (Archer ve diğerleri, 2003). Sinovyal sıvı, kan plazmasının bir ultrafiltratı olarak üretilir ve öncelikli olarak hyaluronan, kayganlaştırıcı, proteinaz, kolajenazlar ve prostaglandinlerden oluşur. Sinovyal sıvı hacmi ve içeriğindeki fizyolojik değişiklikler travma, inflamasyon ve bakteriyel, fungal veya viral penetrasyona göre değişiklik gösterebilir (Seidman ve Limaem, 2019). Genel olarak, sıvının berraklığı doğrudan lökosit sayısı ile ilişkilidir. Lökosit sayısı ne kadar yüksekse, sıvı o kadar opak olur (Brannan ve Jerrard, 2006).

2.3.6. Menisküs

Menisküs hayvanlarda sadece diz, temporomandibular ve distalradioulnar eklemlerde bulunmaktadır. Türe ve yaşa bağlı olarak değişen oranlarda hiyalin kıkırdak, fibrokartilaj ve fibröz dokudan oluşur, yarım ay şeklindedir. (Singh, 2017). Yapısı eklem uyumunu iyileştirme,

yük iletimini yönetme ve şok emici görevlerinde önemli rol oynar. Menisküs büyük ölçüde avasküler yapıdadır. Kemikle birleştiği yerde zengin bir damar ağı içerir. Yapılarını koruyabilmek için beslenmelerini difüzyon ve mekanik pompalama yöntemiyle sinovyal sıvıdan sağlarlar (Markes ve diğerleri, 2020).

2.4. Eklem Kıkırdağı Hasarı

Eklem kıkırdağı hasarı, memelilerde oldukça yaygın görülen hastalıklardan biridir. Birçok vakada kıkırdak hasarlarının oluşum nedeni tam olarak belli değildir. Ancak predispozisyon, yaş, cinsiyet, ırk, genetik, kilo fazlalığı, eklem hareket şekli/zorlamalar, hareketsizlik ve anormal eklem şeklinin kıkırdak hasarı sebepleri arasında yer aldığı bilinmektedir (Mankin, 1982).

Metabolik, genetik, vasküler, mekanik bozukluklar ve travmaya yanıt olarak kıkırdak bozulmaya uğrar. Mekanik hasarlar, büyük ve bir kerelik aşırı yükten kaynaklanabileceği gibi daha küçük fakat tekrarlayan, uzun süreli yüklenmelerden de kaynaklanabilir (Ulrich-Vinther ve diğerleri, 2003). Yavaş ve aniden etkiyen yükler arasında önemli ölçüde farklılık vardır. Eklem yüzeyine uygulanan kuvvetler, kıkırdak içindeki ve subkondral kemiğe kuvveti dağıtan kıkırdak matriksi içindeki eklem sıvısının hareketine neden olur. Eklem sıvısı, yavaş etkiyen kuvvetler sonucu matriks makromoleküler yapılara uygulanan kuvvetin şiddetini azaltır. Eklem yüzeyine etki eden ani kuvvetlerde eklem sıvısı hareketi ve doku deformasyonu çok hızlı meydana geldiği için makromoleküler yapılar stresin daha büyük bir kısmını taşır. Stres yeterince büyükse, eklem kıkırdağı subkondral kemik hasarını önleme yeteneğini kaybeder, böylece matriks makromoleküler yapılar ve hücreler zarar görür. Bu nedenle ani ve beklenmedik hareketler veya darbeler eklem yüzeylerine daha fazla stres iletebilir ve eklem yüzeyi hasarına neden olma olasılığı daha yüksektir (Buckwalter, 1998).

Bu tür stresler, hasarın derinliğine göre kondrositlere ve matrikse gelen küt travmalardan kaynaklanan mikrohasarlar, kemik sınırına kadar çeşitli derinliklerde kondral kırıklar ve eklem kıkırdağından subkondral kemiğe ilerleyen osteokondral kırıklar şeklinde 3 gruba ayrılır (Ulrich-Vinther ve diğerleri, 2003)

2.4.1. Mikrohasar

Eklem kıkırdağının küt yaralanmaları, dokularda görünür bozulma olmaksızın, matriks ve kondrositlerin hasar gördüğü yaralanmalardır. En iyi iyileşme potansiyeline sahip eklem hasarıdır (Sophia Fox, 2009). Kondrositler ve kıkırdak matrisindeki mikro hasar tek bir darbe

veya tekrarlayan künt travma sonucu oluşabilir (Frenkel ve Di Cesare, 2004). Matriksin deformasyonu, perisel ler proteoglikan konsantrasyonu ve iyon konsantrasyonunda artışa, pH değişikliği ve kondrosit deformasyonu gibi farklı biyofiziksel etkilere neden olur (Huber ve diğerleri, 2000). Darbe veya travmaya verilen ilk tepkilerden biri, kondrosit kaybıdır (Ulrich-Vinther ve diğerleri, 2003). Kondrositlerin deformasyonu matriksin viskoelastik özelliklerine bağlıdır (Huber ve diğerleri, 2000). Kıkırdak hasarlarında, kondrositlerin yaklaşık %34'ünün apoptoza uğradığı görülmüştür (D'Lima ve diğerleri, 2001).

K t kıkırdak hasarları, kollajen yıkımı ve proteoglikan kaybı da dahil olmak üzere matriske önemli değişikliklere neden olur (Ulrich-Vinther ve diğerleri, 2003). Doku hasarının ilk mikroskopik bulgusu proteoglikan kaybı veya organizasyonlarının bozulmasıdır. Proteoglikan kaybı, kıkırdağın fiziksel özelliklerinde değişikliğe, sertliğinin azalmasına ve geçirgenliğinin artmasına neden olur (Sophia Fox ve diğerleri, 2009).

Kronik stres subkondral kemiği ve kalsifiye kıkırdak bölgesini etkiler. Kalsifiye kıkırdak ve subkondral kemiğin kalınlaşmasına ve buna karşılık gelen eklem kıkırdağının incelmesine neden olur. Bu değişiklikler OA'nın erken evrelerinde gözlenir. Doku hasarı orta düzeyde de olsa, kondrositler tarafından parçalayıcı enzimlerin ve sitokinlerin salınmasıyla beraber matriks daha fazla bozulur. Eklem kıkırdağında innervasyon bulunmadığından, tekrarlayan darbelerden kaynaklanan kıkırdak yaralanmaları genellikle fark edilmez (Ulrich-Vinther ve diğerleri, 2003).

2.4.2. Kondral Hasar

Kondral kırıklar, eklem kıkırdağının iç kısmında meydana gelir ve genellikle bu kırıklar subkondral kemiği etkilemez (Tew ve diğerleri, 2000). Bu tür travmalar, eklem kıkırdağında çeşitli yapısal bozulmalara neden olabilir. Özellikle akut ya da tekrarlanan darbeler sonucunda, kıkırdağın üzerinde çatlaklar, parçalar halinde yırtılmalar ya da tam yırtıklar oluşabilir. Bu durumlar, eklem kıkırdağının bir kısmının kaybına yol açarak, fonksiyonel bozukluklara neden olabilir (Buckwalter, 1998). Kondral hasarlar tam katman ve kısmi katman defektleri olarak ikiye ayrılır. Tam katman defektleri, subkondral kemiğe kadar ilerler. Kısmi katman defektleri ise subkondral kemiğe kadar ilerlemeyen, kıkırdağın belli bir bölgesinde oluşan defektlerdir (Buckwalter, 1998). Hasar bölgesinde hızlı bir kondrosit apoptozu gerçekleşir ve buna işaret olarak hücre lak nlerinde hayali hücre yapıları (ghost cells) gözlenir. Hasardan kısa bir süre sonra yara sınırına karşılık gelen kıkırdakta, doku onarımı girişimi için bir proliferatif yanıt başlar ancak bu aktivite çok kısa ömürlüdür (Mankin, 1982). Yapısı bozulmayan kondrositlerde tip II kolajen ve matriks makromolekül sentezi artar. Ancak bu metabolik ve mitotik aktivite

kısa sürelidir. Sentez, kısa bir süre sonra normal seviyeye döner (Ulrich-Vinter ve diğerleri, 2003). Hasar sonrası eklem hareketlerinde kısıtlanma, krepitasyon, ağrı ve eklem efüzyonu kademeli olarak görülmeye başlanır. Daha sonra da eklem yüzeyinde ilerleyici deformasyon gelişir (Johnstone ve Yoo, 1999; Nehrer ve diğerleri, 1999).

2.4.3. Osteokondral Hasar

Eklem kıkırdığını ve kalsifiye alanı geçerek alttaki subkondral kemiğe kadar ulaşan yaralanmalara osteokondral hasar denmektedir. Eklemdeki en ciddi hasarları subkondral kemiği bozan derin lezyonlar oluşturur (Ulrich-Vinter ve diğerleri, 2003). Vaskülarize ve innerve edilmiş subkondral kemiğin hasar görmesi, yangısal yanıtı aktive eder (Sophia Fox ve diğerleri, 2009). Yangısal yanıtın aktivasyonu ile fibrinden zengin bir pıhtı oluşur. Yangısal mediatörler, defekti doldurmak için tip I ve II kolajen üreten kondrositlere farklılaşan mezenkimal hücrelerinin göçünü uyarır (Farmer ve diğerleri, 2001).

Kemik iliğinden köken alan mezenkimal kök hücreler bölgeye göç ederek ESM bileşenleriyle birlikte tip I kollajen salgılar. İlerleyen süreçlerde mezenkimal kök hücreler kondrosit benzeri hücrelere farklılaşır. Kondrosit benzeri hücreler yuvarlak hale gelir ve artan miktarlarda proteoglikan ve tip II kollajen salgılamaya başlar. Hasarın daha derin katmanlarında, mezenkimal hücreler, osteoprogenitör hücreler oluşturmak için farklılaşır (Sophia Fox ve diğerleri, 2009). Bu hücreler, subkondral kemik hasarını iyileştirmek için endokondral ossifikasyona uğrar. Yeni oluşan kemik doku, hasarı dolduracak kadar gelişir ve genellikle kalsifiye kıkırdak bölgesinden daha yukarıya ilerlemez (Ulrich-Vinter ve diğerleri, 2003). Osteokondral hasar, normal kıkırdak dokudan farklı özelliklere sahip fibro-kıkırdaklı bir doku oluşturarak iyileşir (Bhosale ve Richardson, 2008). Oluşan hiyalin kıkırdak, eklem fonksiyonunu geri kazandırmaya yetmez (Sophia Fox ve diğerleri, 2009).

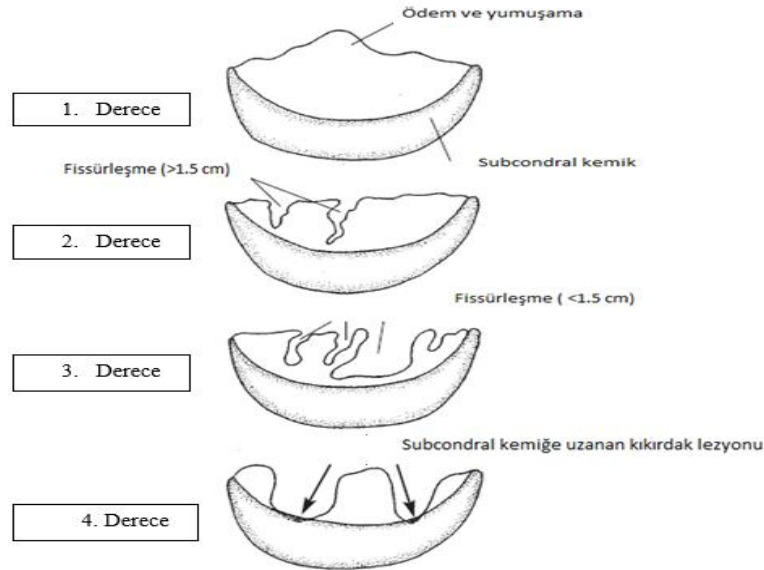
2.5. Eklem Kıkırdığının Hasara Verdiği Yanıt

Travmaya karşı dokuların yanıtı, yangı, nekroz, onarım ve skar oluşumudur. Ancak hiyalin kıkırdak, avasküler bir yapı olduğundan, bu yanıtı oluşturma yeteneğinden yoksundur. Bu nedenle, herhangi bir mekanik hasardan sonra, kıkırdığın onarım yeteneği çok düşüktür. Kıkırdak dokuda iyileşme yapısal bütünlüğü ve işlevi eski haline getirmek anlamına gelmektedir (Bhosale ve Richardson, 2008).

Eklem kıkırdığının avasküler yapısı, yaralanmaya yanıt olarak nekroza uğramasına izin verir, ancak inflamatuvar faz büyük ölçüde yoktur. Bu nedenle, hasar kıkırdak tabakasıyla

sınırlıysa ve subkondral kemiği içermiyorsa, onarımı gerçekleştirmek için farklılaşmamış hücreler bölgeye göç etmez (Frenkel ve Di Cesare, 2004). Bu nedenle trombus, eksudasyon veya hematoma gibi durumlar oluşmaz. Ayrıca, skar dokusunun temel bileşeni olan fibrin ağı da şekillenmez. İnflamasyon yanıtının olmaması, fibroblastlar veya kondroblastlara dönüşebilecek hücrelerin eksikliği nedeniyle, hasara karşı hücresel yanıt çok sınırlı kalır (Mankin, 1982; Fessler, 1984).

Eklem kıkırdağında meydana gelen makroskopik değişiklikler dört derecede sınıflandırılmıştır. Birinci derece, kıkırdağın yumuşamasından ibarettir. İkinci derecede, 1,5 cm uzunluğa kadar fissür şekillenir. Üçüncü derecede fissür 1,5 cm'den daha derine inecek şekilde uzar. Dördüncü derecede ise kıkırdak lezyonu subkondral kemiğe kadar ulaşır (Şekil 5) (Beris ve diğerleri, 2005).



Şekil 5. Eklem kıkırdağının makroskopik değişimi (Browne ve Branch, 2000).

Subkondral kemiğe ulaşan kıkırdak yaralanmaları, hücrelerin ve büyüme faktörlerinin kemik iliğinden bölgeye göç etmesine izin verir. Dokuda inflamatuvar bir yanıt ve rejenerasyon girişimi başlar. Yenilenen dokunun biyokimyasal ve mekanik özellikleri doğal kıkırdak ile aynı değildir (Frenkel ve Di Cesare, 2004).

Eklemdeki hasar onarılırken, oluşan boşluk, eklem kıkırdağıyla benzer mekanik özelliklere sahip bir doku ile doldurulmalıdır. Ayrıca, bu yeni dokunun normal eklem kıkırdağı ile uyum içinde olması sağlanmalıdır (Redman ve diğerleri, 2005).

2.6. Eklem Kıkırdığının İyileşme Potansiyeli

Dokunun avasküler olması, sinir ve lenf sisteminin bulunmaması ve seyrek hücreli olması eklem kıkırdığının iyileşme potansiyelini sınırlandırır (Mankin, 1982). İyileşmeyi sınırlandıran bir diğer faktör, hyalin eklem kıkırdaklarında kondrojenik nitelikteki kıkırdak zarının bulunmamasıdır (Fessler, 1984). Eklem kıkırdığı hasarlarında prognozu lezyonun derecesi belirler. Bununla birlikte, ekstremitte deformitesi, obezite, aktivite düzeyi ve yaş gibi değişkenler de etkili olur (D' Lima ve diğerleri, 2001).

Kondral hasarda, kıkırdak hücre matriksinin iyileşme yeteneği sınırlıdır. Bu lezyonlar, subkondral kemiğe ulaşmadığı ve kemik iliği progenitör hücrelerini aktive edemediği için spontan iyileşme gösteremez. Kondral kırıklarda, subkondral kemik, defekt ile kemik iliği hücreleri arasında bir bariyer oluşturur (Beris ve diğerleri, 2005). Osteokondral kırıklar, kemik dokusunda oluşan vasküler hasara bağlı olarak vasküler dokularda gözlenen iyileşmeye benzer bir süreç izler. Defekt boşluğu fibrokıkırdaklı dokuyla dolar. Eklem kıkırdığı, mikrohasarlara ise kondrosit metabolizmasını ve matriks kompozisyonunu değiştirerek cevap verir (Mankin, 1982; Beris ve diğerleri, 2005)

Hasarın boyutu, onarım yanıtında önemli bir faktördür. Eklem kıkırdığının onarım yanıtı, hasarın hacmi ve yüzey alanı ile ölçülen hasarın boyutuna bağlıdır. Çapı 1 cm² ve daha küçük olan hasarın subkondral kemik üzerindeki stres dağılımını etkileme olasılığı daha düşüktür ve ilerleme gözlenmez. Atlarda yapılan bir çalışmada 3 mm'den küçük çapı olan defektlerin 9 ay sonra onarımının tamamlanabildiği, ancak büyük hasarların tamamen onarılamadığı belirtilmiştir (Bhosale ve Richardson, 2008).

Yaşlanma, kıkırdak hidrasyonunu ve kıkırdaktaki kondrosit miktarını azaltır (Bosale ve Richardson, 2008). İskelet sistemi olgunlaşmamış hayvanlardan elde edilen eklem kıkırdığında kondrositlerin, proteoglikan sentezleme oranı daha yüksektir (Newman, 1998). Hayvan büyüdükçe, mitotik faaliyet azalır ve kıkırdığın alt bölümündeki vasküler invazyon bölgesinde sınırlı kalır. Bu nedenle spontan, kaliteli onarım potansiyeli tehlikeye girer. Olgun kıkırdakta spontan onarım genellikle süperfisyal tabakalarda esas olarak fibröz doku ve alt tabakalarda fibröz kıkırdak ile sonuçlanır. Bu fibröz dokular, eklem yüzeylerinde karşılaşılan yüksek basınç yüklerine dayanamaz ve bozulmaya uğrar (Chiang ve Jiang, 2009).

Erişkin hayvanlarda mitotik aktivite durur. Kalsifiye alan ile sınır çizgisi gelişir ve epifiz plağı kapanır (Mankin, 1982). Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, genç hayvanlarda (5 hafta), yaşlı hayvanlara (4 ay) kıyasla 2 mm'lik kondral hasarlar için onarımın daha iyi olduğu tespit

edilmiştir. Hasar derinliğinin yaşla bağlantılı olduğu anlaşılmıştır. Yavru ve gençlerde osteokondral lezyonlar gelişirken yetişkinlerde sadece kondral lezyonlar oluşur. Bunun nedeni kalsifiye bölgenin iyi gelişmiş ve olgunlaşmış olmasıdır. Kemikleri büyüme döneminde (açık fizis) olan yavru hayvanlarda, osteokondral lezyonlar genellikle herhangi bir komplikasyon olmadan iyileşirken yetişkin hayvanların bu şekilde iyileşmesi nadir görülür (Bhosale ve Richardson, 2008).

Eklem yüzeyine gelen ani ve sert darbeler veya eklem kıkırdağı üzerine tekrarlayan yüklenmeler, kondrositlerde mikro hasara, buna bağlı olarak hücresel dejenerasyona ve hücre ölümüne neden olabilir. Bu durum kollajen matriksin bozulmasına yol açar. Artan hisrasyon nedeniyle kıkırdakta çatlama ve subkondral kemikte kalınlaşma görülür. Travma kondrositlerin proteoglikan üretiminde azalmaya da yol açar (Bhosale ve Richardson, 2008).

2.7. Osteoartritis

Osteoartritis (OA), genetik, yaş, travmalar ve eklem hizalanma bozuklukları gibi risk faktörlerinin etkisiyle gelişen, özellikle yük taşıyan sinoviyal eklemlerde progresif olarak görülen kronik bir dejeneratif hastalıktır (Krasnokutsky ve diğerleri, 2007). Sinovyum, menisküs (dizde), periartiküler bağlar ve subkondral kemik dahil olmak üzere tüm eklemden eş zamanlı yapısal ve işlevsel değişikliklerle karakterizedir (Mobasheri ve Batt, 2016). Bu durum eklemden inflamatuvar yanıtın ve doku yenilenme mekanizmalarının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu hastalık, başlıca kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterizedir. Ayrıca, sinoviyal sıvıda artış ve eklem kapsülünde kalınlaşma gibi değişiklikler de gözlemlenir. Osteoartritis, eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı, eklem sertliği, hareket güçlüğü ve topallık gibi klinik bulgulara yol açar (Krasnokutsky ve diğerleri, 2007).

Eklem şekli, eklemler arası dengesizlik ve uyumsuzluk, düzensiz yük taşıma ve yaralanma, eklem içi kıkırdak üzerinde anormal stres ve kronik iltihaplanma osteoartritiste yatkınlık yaratır. Yatkınlık yaratan nedenlerin arasında dirsek ve kalça displazisi, obezite, kranial çapraz bağ rupturu, eklem kırıkları ve travma, sinovit, sistemik inflamatuvar mediatörler, genetik yatkınlık ve bacak deformitesinden kaynaklanan uyumsuzluk bulunur (Rychel, 2010; Mobasheri ve Batt, 2016).

Eklem kıkırdağı, yoğun ve tekrarlayan fiziksel strese karşı dayanıklı olsa da küçük yaralanmaları iyileştirmede yetersiz kalabilir. Bu durum, eklemleri dejeneratif süreçlere ve osteoartritis gelişimine karşı daha duyarlı hale getirir. OA'nın patofizyolojisi henüz net olarak anlaşılmamış olsa da eklemlere aşırı veya anormal yük uygulayan biyomekanik faktörlerin

(örneğin, yanlış duruş, ortopedik bozukluklar veya travmalar) eklem dengesini bozarak, diğer çevresel, sistemik (biyokimyasal ve metabolik) ve genetik etkenlerle etkileşime girip OA patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Mobasher ve Batt, 2016).

İnsanlar ve köpeklerde obezitenin OA gelişimiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmasına rağmen, osteoartritli kedilerin çoğu aslında düşük kiloludur. Bununla birlikte, bir çalışma, vücut kondisyon skoru ile topallama arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca, aşırı kilolu kedilerin, optimal vücut ağırlığına sahip kedilere göre topallama nedeniyle veterinerlere başvurma olasılığı neredeyse üç kat daha fazladır (Kerwin, 2010). Kedilerde OA, dirsek, koksofemoral ve diz eklemlerini daha sık etkiler ve yaygınlığı yaşla birlikte önemli ölçüde artar (Guillot ve diğerleri, 2012).

Günümüzde osteoarthritis, idiyopatik ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. İdiyopatik OA köpeklerde nadir görülmektedir. Ancak Chow Chow, Dalmaçyalı, Samoyed, Labrador Retriever ve Spaniel gibi bazı ırklarda idiyopatik OA görülebilme olasılığı vardır (Innes, 1995). Kedilerdeki ırkla ilişkili kıkırdak defektleri (Siyam mukopolisakkaridozu VI ve Scottishfold osteokondrodisplazisi) idiyopatik OA'ye örnek verilebilir (Kerwin, 2010). Sekonder OA köpeklerde en yaygın osteoarthritis biçimidir (Innes, 1995). Çoğunlukla eklem mekanik bozuklukları, yaralanmalar, enfeksiyonlar veya metabolik bozukluklardan kaynaklanır (Godfrey, 2005).

OA, eklem kıkırdığının dejenerasyonu ile karakterizedir. Dejenerasyon, matriks fibrilasyonuna, fissür görünümüne, ülserasyona ve eklem yüzeyinin tam kalınlıkta kaybına yol açar (Martel-Pelletier, 2004). Kemik hacmi ve trabeküler kalınlık, kıkırdak dejenerasyonunun daha ileri evresinde önemli ölçüde artar. Buna osteofit oluşumu ve subkondral kemik plakası kalınlaşması ile hipertrofik kemik değişiklikleri eşlik eder (Martel-Pelletier, 2004). Sinovyal membran ve eklem kapsülünün lifli tabakası OA'da değişir. Sinovyumun rengi değişir ve kalınlaşır. Histolojik olarak sinoviositlerin hipertrofik olduğu görülür ve lenfoplazmasitik hücreler ve makrofajlar sinovyal dokuların subintimal stromasında bulunabilir (Goodrich ve Nixon, 2006). Bu hastalığın ilerlemesi genellikle üç geniş aşamaya ayrılır. İlk aşama, kıkırdak matrisinin proteolitik yıkımıdır. İkinci aşamada, sinovyal sıvıya yıkım ürünlerinin salınmasıyla birlikte kıkırdak yüzeyinde fibrilasyon ve aşınma vardır. Üçüncü aşama sırasında, sinovyal hücreler fagositoz yoluyla bir yıkım ürününü yuttuğunda ve proteazlar ve proinflamatuvar sitokinler ürettiğinde sinovyal inflamasyon başlar (Martel-Pelletier, 2004).

Eklem kıkırdağının patofizyolojisinde önemli bir rol, hücre yüzeyindeki integrinlerin aracılık ettiği hücre ve hücre dışı matriks etkileşimlerine dayanır. ESM yıkımında rol oynayan başlıca enzimler, bir amplifikasyon kaskadı tarafından ardışık olarak aktive edilen metalloproteinazlardır (MMP'lar) (Iannone ve Lapadula, 2003). MMP'lar nötr pH'ta aktif olan ve aktif bölgelerinde çinko içeren ve hücre dışında işlev gören enzimlerdir. Yüksek miktarlarda ve doğal doku inhibitörlerinden fazla üretilen matriks metalloproteinazların OA'deki kıkırdak bozulmasından kısmen sorumlu olduğu bilinmektedir. Hasarlı sinovyum ve kondrositlerden üretilen ve bir MMP olan stromelisin aggrekan ve kolajeni parçalar. Doku, aggrekanın su bağlama içeriğinin artması nedeniyle şişer. Kolajen liflerinin enzimatik olarak parçalanması kıkırdak fibrilasyonuna, erozyona ve çatlamaya yol açar. Matriks bozulması ve doku şişmesi, sıkıştırıcı ve çekme sertliklerindeki azalmalar da dahil olmak üzere kıkırdağın işlevsel ve fiziksel özelliklerinde ciddi değişikliklere neden olur (Kraus, 1997).

2.8. Osteoarthritis'in Tedavi Seçenekleri

Eklem kıkırdağı dokusunun yenilenme kapasitesi, avasküler yapı, potansiyel onarıcı hücreler ve humoral faktörlere erişim eksikliği nedeniyle ciddi şekilde sınırlıdır (Frenkel ve Di Cesare, 2004).

Olgun hayvanlarda eklem kıkırdağı içindeki histolojik ve makroskobik lezyonların iyileşmesini sağlamak için çok sayıda deneysel ve klinik girişim bulunmaktadır. Eklem kıkırdağı lezyonları iyileşmez veya belirli biyolojik koşullar altında yalnızca kısmen iyileşme gösterir. OA'in multifaktöriyel nedenleri göz önüne alınarak, iyileştirme girişimleri, hastaların klinik belirtilerini azaltma, subkondral kemik değişikliklerini ve osteofit oluşumunu önleme, eklem normal fonksiyonunu geri kazandırma, eklemi oluşturan kemikler arasındaki boşluğu stabil tutarak fibrozisi önleme, eklemde normal biyokimyasal ortamı koruma ve şiddetli kıkırdak yıkımının engellenmesi gibi önemleri içerir (Hunziker, 2002).

Onarım, kayıp dokuların hücre proliferasyonu ve yeni hücre dışı matrisin sentezi ile değiştirilmesini içerir. Ne yazık ki, onarılan eklem kıkırdağı genellikle normal eklem kıkırdağının yapısını, bileşimini veya işlevini taklit edemez. Orijinal eklem kıkırdağını çoğaltmak için tamamen yeni bir eklem yüzeyinin oluşumu rejenerasyon olarak tanımlanır. Günümüzde hala rejenerasyonun imkânsız olduğu düşünülmektedir (Bobic ve Noble, 2000). Ancak fetal eklem kıkırdağının spontan iyileşme için mükemmel bir potansiyeli vardır. Namba ve arkadaşları eklem kıkırdağının iyileşme kapasitesini araştırmak için kuzu fetüsü üzerinde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Gebeliğin orta döneminde, fetüsün, femur distalinde kısmi defekt

oluşturulduktan sonra onarım sırasının düzenli olduğu görmüştür. Fetal eklem kıkırdığı metabolizmasına ilişkin bilgilerin, olgun hayvanlarda kıkırdığın gizli onarım yeteneği hakkında fikir verebileceği öne sürmüştür (Namba ve diğerleri, 1998).

OA tedavisinde, NSAİ ve analjezikler gibi medikal tedavi seçenekleri, fizik tedavi, kilo kontrolü, aktivite yönetimi gibi medikal olmayan diğer tedavi seçenekleri, artroskopik teknikler ile otojenik ve allojenik doku transplantasyonu gibi cerrahi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır (Beris ve diğerleri, 2005; Rychel, 2010).

2.8.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavinin amacı, eklemden oluşan ağrıyı kontrol altına almak ve eklem normal fonksiyonunu geri kazandırarak hastalara güç ve hareketlilik kazandırmaktır. Medikal tedavide HA, kondroitin sülfat (KS), glukozamin sülfat (GS), NSAİ ve kortikosteroidler kullanılmaktadır (Rychel, 2010).

2.8.1.1. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİ'ler), şiddetli ağrı ve kas-iskelet ağrısı olan ve OA hastalarında ağrı yönetimi için önerilmektedir (Manek, 2001). NSAİ'ler etki biçimlerini araşidonik asit (AA) üzerinden gösterir (Fox, 2016). Çoğu NSAİ araşidonik asitten üretilen prostaglandinlerin (PG'ler), özellikle PGE2'yi baskılayarak ağrının klinik belirtilerini hafifletir (Fox, 2016). Eklem hasarlarında PGE2, nosiseptör aktivasyonunun eşliğini düşürmek, kıkırdak zarında sinovitin teşvik edilmesi, matriks metalloproteinazların (MMP) oluşumunun artırılması ve kondrositler tarafından kıkırdak matriks sentezinin baskılanmasına neden olur. NSAİ kullanımının amacı, faydalı fizyolojik fonksiyonlarla ilişkili PG üretimini korurken, eklem yaralanmalarının klinik belirtilerine ve yollarına katkıda bulunan PG oluşumunu engellemektir (Millis, 2006).

PG'ler, doku zarlarında bulunan esansiyel yağ asitlerinden üretilen doymamış yağ asidi bileşikleridir, esas olarak fosfolipitlerdir. PG'ler, diyet esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit ve linolenik asitten sentezlenir. Sentez, travma, enfeksiyon, ateş veya trombosit agregasyonu gibi herhangi bir mekanizmadan kaynaklanan zar hasarı nedeniyle uyarılır. PG sentezinin en önemli öncüsü AA'dır (Khan ve McLean, 2012). Kondrositler ve sinoviyositler de dahil olmak üzere tüm hücreler, fosfolipitlerin yağ asidi bileşeni olarak araşidonik aside sahiptir (Goodrich ve Nixon, 2006). AA, fosfolipaz A2 enzimi tarafından hücre zarı fosfolipidinden serbest yağ asidi olarak salınır (Kay-Mugford ve diğerleri, 2000). Salındıktan sonra, AA siklo-oksijenaz

(COX) veya lipo-oksijenaz (LOX) enzimleri tarafından metabolize edilir (Goodrich ve Nixon, 2006).

İki COX enzim formu açıklanmıştır. COX-1 esas olarak, böbrekler ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere vücudun birçok normal fizyolojik fonksiyonunda yer alan prostaglandinlerin üretimi ile ilişkilidir (Chaisson, 2000). COX-2 enzimi ise enflamatuvar yanıttan sorumludur (Goodrich ve Nixon, 2006). Bu nedenle, esas olarak COX-1'e karşı etki eden NSAİ'lerin, esas olarak COX-2'ye karşı etki eden NSAİ'lere kıyasla gastrointestinal sistem hasarına yol açma olasılığı daha yüksektir.

COX yolu PG (PGH₂, PGI₂, PGE₂, PGF₂), prostasiklin ve tromboksan A₂ üretimine yol açar. LOX yolu ise lökotrienlerin üretimiyle sonuçlanır. PG'ler, tromboksan ve lökotrienler topluca eikozanoidler olarak bilinir. Tromboksanlar öncelikle trombositler tarafından üretilir ve güçlü bir vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunun indükleyicisidir. PG'ler sentez yerlerinin hemen yakınındaki hedef hücreler üzerinde etki gösterdikleri için lokal hormonlar olarak bilinirler. PG'ler küçük miktarlarda üretilir, kısa bir yarı ömre sahiptir (saniyelerden dakikalara), önemli miktarlarda depolanmaz ve vücudun her yerinde bulunur (Khan ve McLean, 2012).

NSAİ'ler, analjezik ve antipiretik etkileri nedeniyle OA tedavisinin temel taşlarından biridir (Monteiro-Steagall ve diğerleri, 2013). Esas olarak periferik bölgelerde analjezik etki gösterse de, araştırmalar COX-2 inhibitörlerinin ağrıyı azaltmada merkezi bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. NSAİ'ler periferik ve merkezi analjezik etkilerine ek olarak doku ödemi azaltmaya yardımcı olur (Miilis, 2006).

Köpeklerde, OA'da etodolak, karprofen, meloksikam, derakoksib, firokoksib, tepoksalin, ketoprofen, robenakoksib, mavakoksib, fluniksin, fenilbutazon, tolfenamik asit, mavakoksib ve daprofen kullanılabilir (Khan ve McLean, 2012). Kedilerde ise OA'da NSAİ'lerin etkinliği tam olarak bilinmemekle birlikte, robenakoksib, karprofen ve sıklıkla meloksikam kullanım alanı bulmaktadır (Gunew ve diğerleri, 2008; Sparkes ve diğerleri, 2010).

Kortikosteroidlerin etkileri NSAİ'lara göre daha güçlüdür, bu nedenle iki grubu kombine etmek gereksizdir. Kombine olarak kullanılmaları yan etkilerin şiddetini önemli ölçüde artırır (Lascelles ve diğerleri, 2005; Boston ve diğerleri, 2003). İnsanlardan elde edilen verilerde, kortikosteroid ile NSAİ kullanıldığında, NSAİ'nin neden olduğu GIS komplikasyon riskinin iki katına çıktığı bildirilmektedir (De Leon-Casasola, 2006).

2.8.1.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, AA üretimini azaltan güçlü antienflamatuar ve immünosüpresif etkileri olan bir ajanlardır (Williams, 2018). Eklemdaki katabolik aktiviteyi ve sinovyal yangıyı azaltırlar. Ancak uzun süreli kullanımda, kollajen ve matriks proteoglikanlarının sentezini azaltarak eklem kıkırdağına zarar verebilirler (McLaughlin, 2000).

Çeşitli steroid formülasyonlarının güçleri, antienflamatuar etkileri, mineralokortikoid etkileri ve etki süreleri değişkenlik göstermektedir. Kortikosteroidler gastrointestinal sistemde kolayca emilir ve yüksek oranda proteine bağlıdır. Hepatik metabolizmaya ve renal atılımlara uğrarlar (Kapugi ve Cunningham, 2019).

Kortikosteroidler, antienflamatuar ve immünosüpresif etkilerini birkaç önemli mekanizma ile gösterirler. Bu mekanizmalar, kortikosteroidlerin genomik ve genomik olmayan etkileri yoluyla gerçekleştirilir. Kortikosteroidlerin etkileri büyük ölçüde genomik etkileri aracılığıyla gerçekleşir (Lim ve Bolster, 2019).

Genomik etki mekanizması, çoğu antiinflamatuar ve immünosüpresif etkiye yol açan glukokortikoid reseptörü aracılığıyla gerçekleşir. Glukokortikoid reseptörü, sitoplazmada yer alır ve bağlandıktan sonra hızla çekirdeğe taşınır. Çekirdekte gen transkripsiyonunu etkileyerek inflammatuar lökositler ve epitel gibi yapısal hücrelerde gen ekspresyonunun ve translasyonunun baskılanmasına neden olur. Bu mekanizma, proinflammatuar sitokinler, kemokinler, hücre yapışma molekülleri ve inflammatuar yanıtta rol oynayan diğer enzimlerin üretiminin azalmasını sağlar. Genomik olmayan mekanizma ise daha hızlı gerçekleşir ve glukokortikoid reseptörünün hücre içi veya zar bağlı formuyla etkileşimi sonucu başlar. Reseptör aktivasyonundan saniyeler ile dakikalar içinde, inflammatuar sitokinlerin üretiminde kritik rol oynayan fosfolipaz A2'nin baskılanması, araşidonik asit salınımının bozulması ve timositlerde apoptozun düzenlenmesi gibi bir dizi hızlı etki başlatır (Hodgens ve Sharman, 2023).

Lipokortinin, PG ve lökotrienlerin sentezini azaltarak, COX-2 aktivitesini inhibe eder. Ayrıca, nötrofillerin inflammatuar bölgelere göçünü azaltan ve anti-enflamatuar özellik gösteren annexin A1 protein seviyelerinin artışı sağlar. Kortikosteroidlerin etkisi hücre içindeki mekanizmalarla gerçekleştiği için, plazmada tespit edilmeseler dahi etkileri devam edebilir (Williams, 2018).

Köpeklerde kortikosteroidlerin uzun süreli oral kullanımında sistemik yan etkilerden kaçınmak için aralıklı kullanım önerilir. Köpekler kadar sık olmasa da kedilerde de ağrıyı kontrol etmek amaçlı oral prednizolon kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli kullanımda kedide

böbrek hasarı ve cushing sendromuna sebep olabileceği için bir tedavi seçeneği olarak tercih edilmemektedir. Bu yüzden kedilerde oral kullanımda ağrı kontrolü sağlandıktan sonra hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yönelik işlemler (fizik tedavi ve egzersiz, kilo kontrolü) uygulanarak uzun süreli kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır (Fox, 2016).

Osteoarthritis gibi ağrılı kas-iskelet hastalıklarında, oral tedavi yöntemlerinin etkisiz kaldığı durumlarda, eklem içi kortikosteroidler ikinci basamak tedavi olarak tercih edilir. Bu tedavi genellikle hızlı bir ağrı kesici etki sağlar, ancak etkisi kısa sürelidir. Enjeksiyonlar, kıkırdak hasarı riskinden dolayı eklem başına yılda üç ile dört kezle sınırlandırılmalıdır. Kortikosteroid enjeksiyonları, eklem çevresindeki sıvı birikintilerini de azaltmaktadır. OA tedavisinde yaygın olarak kullanılan kortikosteroidler arasında metilprednizolon ve triamsinolon yer alır (Kapugi ve Cunningham, 2019) (Resim 2).

Eklem içi triamsinolon enjeksiyonu yapılan köpeklerde, osteofitlerin sayısı ve boyutunun belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Son zamanlarda yapılan bir başka araştırmada ise triamsinolon ve metilprednizolonun kıkırdak ve sinovya üzerindeki etkileri karşılaştırılmış; triamsinolonun metilprednizolona kıyasla kıkırdak ve sinovya olan zararlı etkilerinin daha düşük olabileceği bulunmuştur. Önerilen eklem içi dozaj aralığı 1-3 mg civarındadır (Sherman ve diğerleri, 2015).



Resim 2. Dirsek osteoartriti olan bir hastada eklem içi metilprednizolon asetat enjeksiyonu (Fox, 2016).

Eklem içi kortikosteroid uygulamalarında sistemik komplikasyonlar nadir olarak görülmektedir; ancak büyük eklemlerde uygulanan yüksek dozlar bazen hafif sistemik etkilerle sonuçlanabilir. Tedavi yetersizliklerinin ana nedeni, genellikle sinovyal boşluğa doğru enjeksiyon yapılamamasıdır. Sinovyal boşluğa ulaşıldığından emin olunmasına rağmen

etkisizlik söz konusuysa, ardışık eklem içi enjeksiyonların çoğu zaman fayda sağlamadığı belirtilmiştir (Tynjala ve diğerleri, 2004).

2.8.1.3. Hiyaluronik Asit (HA) Uygulaması

Hiyaluronik asit, sinovyal sıvıda doğal olarak oluşan, glukuronik asit ve N-asetilglukozaminin tekrarlayan disakkaritlerinden oluşan büyük sülfatlanmış bir glikozaminoglikandır (Lo ve diğerleri, 2003). Sinovyal membranın Tip B sinoviyositler tarafından sentezlenir (Goodrich ve Nixon, 2006). Yüksek viskoziteye sahip, suda çözünür bir polimerdir (Pereira ve diğerleri, 2018). Eklemde HA, eklem sıvısına viskoelastisite kazandırır ve ekleme kayganlık kazandırmak gibi çeşitli kritik görevler üstlenir. HA ayrıca, hücre göçünü azaltarak ve çözünen maddelerin difüzyon ve akış oranlarını düşürerek sinovyal membran içindeki kemotaktik yanıtı modüle eder (Goodrich ve Nixon, 2006).

HA sıklıkla eklem içi uygulanır ve antiinflamatuvar, anabolik ve kondroprotektif etkilerinden yararlanmaktadır. Sinoviyositlerde endojen HA üretimini uyarmak, inflamatuvar sitokinleri absorbe etmek ve kondrositler ile kıkırdak matrisindeki dejeneratif değişiklikleri inhibe etmek gibi yararlı etkileri olduğu öne sürülmektedir (Strauss ve diğerleri, 2009). HA ayrıca ağrıyla ilişkili sinir uyarılarını ve hassasiyeti azaltır (Pereira ve diğerleri, 2018).

Osteoartritli hayvanlarda hiyaluronik asit konsantrasyonu azalır, bunun sonucunda sinovyal sıvının viskozitesi düşer ve kıkırdak yükü artar. Eklem içi HA tedavisinin eklem aralığı daralmasının ilerlemesini önemli ölçüde azaltmaktadır (Strauss ve diğerleri, 2009). Son çalışmalarda, plaseboya göre üstün ağrı kesici ve kortikosteroid enjeksiyonlarına eşdeğer rahatlama, ancak daha uzun etki süresi olduğunu göstermektedir (Walker-Bone, 2000).

OA'lı köpeklerde yapılan bir çalışmada, eklem içi HA enjeksiyonunun kontrol örnekleriyle karşılaştırıldığında kondrosit apoptozunu baskıladığı gösterilmiştir. HA takviyesinin kondroprotektif etkisi, kıkırdak dejenerasyonuna ve kondrosit ölümüne katkıda bulunduğu düşünülen nitrik oksit üretiminin engellenmesine bağlı olarak gelişmektedir. Diğer çalışmalar ise, HA tedavisinin proteoglikan yapısını stabilize ederek, dejeneratif artrit ile ilişkili parçalanmayı ve enzimatik bozulmayı sınırlayarak OA lezyonlarının ilerlemesini engelleyebileceğini göstermiştir (Strauss ve diğerleri, 2009).

HA, yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle GIS tarafından zayıf bir şekilde emilir (köpeklerde yaklaşık %5), bu yüzden genellikle eklem içine uygulanır. Farelerde yapılan bir çalışmada, oral uygulamanın ardından HA'nın yalnızca %0,5'inin genu eklemine ulaştığı gözlemlenmiştir (Balogh ve diğerleri, 2008). Eklemde HA, basit difüzyon yoluyla sinovyal

membrana ve lenfatik dolaşım aracılığıyla kıkırdak ve subkondral kemiğin hücre dışı matrisine ulaşır (Liu, 2004). Fizyolojik koşullar altında, ESM'deki HA genellikle yüksek moleküler ağırlıklı HA (YMA-HA) (>500 kDa) şeklinde bulunur. YMA-HA, proinflatuar sinyal yollarının reseptörlerine bağlanarak doku bütünlüğünü destekler (Campo ve diğerleri, 2012).

HA'nın eklem içi enjeksiyonu steril koşullar altında yapılır (Resim 3). Genellikle, mevcut efüzyonu boşaltmak amacıyla aspirasyon yapılır. Bu işlem, inflamatuvar medyatörlerin konsantrasyonunu düşürür ve efüzyonun enjekte edilen materyali seyreltme etkisini azaltır. Enjeksiyon öncesi artrosentez, sadece enjeksiyonla karşılaştırıldığında nüks oranını düşürdüğü bulunmuştur (Goodrich ve Nixon, 2006). HA'nın intraartiküler enjeksiyondan sonra yarı ömrü 24 saatten kısadır. Klinik çalışmalarda, tedavi kombinasyonlarının HA'nın tek başına kullanılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (Pereira ve diğerleri, 2018).



Resim 3. Dirsek artriti olan bir hastada eklem içi hyaluronik asit enjeksiyonu (Fox, 2016).

2.8.1.4. Polisülfatlanmış Glikozaminoglikan (PSGAG)

Polisülfatlanmış glikozaminoglikan, yaklaşık 10.000 daltonluk bir moleküler ağırlığa sahip, tekrarlayan heksozamin ve hekzuronik asit bileşenlerinden oluşan bir polimerik zincirdir. Hiyaluronik asit, kıkırdak matris bileşenleri ve kolajen sentezini destekler (Booth ve Pool, 1999). PSGAG'in elastaz, stromelisin, MMP'ler, katepsin G ve B1 gibi bazı katabolik enzimlerin yanı sıra kollajeni, proteoglikanları ve hyaluronik asidi parçalayan hyaluronidazları engellediği rapor edilmiştir (Stephens ve diğerleri, 1980). Ayrıca PGE sentezini de engellediği rapor edilmiştir (Dietmar, 1983).

PSGAG'in ayrıca hyaluronik asit üretimini uyardığı, proteoglikan yıkımını azalttığı, kolajen fibrillerinde hasara neden olan enzimleri ve inflamatuvar medyatörleri inhibe ettiği, GAG sentezini uyardığı bilinmektedir (Booth ve Pool, 1999).

PSGAG, OA'nın erken evrelerinde uygulanır. Bu kondroprotektif erken uygulama stratejisinin amacı OA'nın ilerlemesinin önüne geçerek agresif tedaviyi mümkün olduğunca geciktirmektir. PSGAG etkinliği kısaca; proteoglikan yıkımında azalma, agrekanaz, MMP, nitrik oksit ve PGE2 sentezi ve aktivitesinin inhibisyonu, GAG sentezinin uyarılması, hyaluronan konsantrasyonunun artışına olanak sağlar (Fox, 2016).

2.8.1.5. Glikozamin Sülfat, Kondroitin Sülfat

Glukozamin eklem kıkırdağı glikoprotein ve glikozaminoglikanlarının temel bileşeni olan, glikozdan sentezlenen bir aminosakkarittir (Noack ve diğerleri, 1994). Glukozamin, sülfat, hidroklorür, N-asetil-glukozamin veya klorohidrat tuzu ve dekstrorotatör izomeri dahil olmak üzere birçok formda bulunabilir. Hangi formun en etkili olduğu konusunda bazı anlaşmazlıklar vardır. Glukozamin hidroklorür ve glukozamin sülfatın eşit derecede etkili olduğu düşünülmektedir. Glukozaminin kondroprotektif etkisinin olası etki mekanizmaları arasında kondrositlerin doğrudan uyarılması, kıkırdağa kükürt dahil edilmesi ve değişen gen ifadesi yoluyla vücuttaki bozulma süreçlerine karşı koruma yer alır. Glukozaminin olası etkisinin kesin etki mekanizması bilinmemektedir (Dahmer ve Schiller, 2008).

Köpeklerde yapılan farmakokinetik çalışmalar, glukozamin hidroklorürün biyoyararlanımının yalnızca %10-12 arasında olduğunu göstermiştir (Adebowale ve diğerleri, 2002). Bu doğrultuda, glukozaminin oral yolla alımında eklemlere anlamlı konsantrasyonlarda ulaşması veya dolaşıma yüksek miktarda geçmesi beklenmez. Bunun temel nedeni, glukozaminin karaciğer tarafından hızla metabolize edilmesi ya da glikoproteinlere bağlanmasıdır. Dolaşımda glukozamin genellikle kıkırdak matriks substratı olarak kullanılmaz; bu amaçla kıkırdak daha çok glikozdan yararlanır. Ek olarak, 180 daltonun üzerinde moleküler ağırlığa sahip yüklü moleküller, taşıyıcı sistemler olmadan gastrointestinal mukozayı geçemez ve emilim gerçekleşemez. Bu nedenle, kondroitin sülfatın gastrointestinal sistemde bozulmadan emilmesi düşük bir olasılıktır. Gastrik mukozada bulunan ekzoglikozidazlar, sülfatazlar ve hiyaluronidaz benzeri enzimler, kondroitin sülfatı parçalayarak sindirime yardımcı olur (Setnikar ve diğerleri, 1993). Adebowale ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, köpeklerde tek doz oral uygulamanın ardından glukozamin ve kondroitin için biyoyararlanım sırasıyla %12 ve %5 olarak bildirilmiştir (Adebowale ve diğerleri, 2002).

Glukozamin ve kondroitin kullanımının alternatif bir nedeni, kondrosit metabolizmasını aktive ederek agrekan ve kollajen üretimini arttırabilmesidir. Bununla birlikte, glukozamin hidroklorürün, eklem hasarlarında kondroitin sülfat (GS) ile aynı düzeyde semptomatik

iyileşme sağlamadığı gözlemlenmiştir. GS'nin, kıkırdak kondrositlerinin fibronektine yapışmasını yeniden sağlayarak hücre göçünü hızlandırdığı ve böylece kıkırdak onarımını desteklediği belirtilmiştir. Ayrıca, glukozamin ve kondroitin uzun süredir popüler nutrasötikler olarak kullanılmakta ve yayınlanan veriler, bu iki bileşiğin birlikte kullanımının sinerjik bir etki oluşturabileceğini göstermektedir (Fox, 2016).

2.8.1.6. Omega-3 Yağ Asiti

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri anti-inflamatuar özellikleriyle bilinmektedir. Omega-3 açısından zengin gıdaların veya takviyelerin tüketimiyle değişen hücre zarlarının yağ asidi bileşimi, omega-3'lerin antiinflamatuar etkilerinde önemli bir faktördür (Cordingley ve Cornish, 2022). Omega-3 yağ asitleri, araşidonik asidin bir analogu olan eikosapentaenoik asit üretmek için vücutta doymamış haldedir. Prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler, COX ve LOX yollarının etkisiyle bu bileşiklerden üretilir. Araşidonik asit metabolizmasından kaynaklanan ürünler, eikosapentaenoik asidin, inflammatuar, vazodilatör, antiagregan ve immünosupresif olmayan metabolik yan ürünleri ile karşılaştırıldığında proinflammatuar, proagregan ve immünosupresiftir. Omega-3 yağ asitlerinin kullanımı, enfeksiyonu ve mikrotrombüs oluşumunu azaltarak OA semptomlarını iyileştirebilmektedir (Beale, 2004).

2.8.1.7. Avokado/Soya Fasülyesinin Sabunlaşmayan Ekstresi (ASE)

Avokado ve soya fasulyesi sabunlaşmayan maddeleri, sabunlaştırma işlemi sonrasında geriye kalan sabunlaşmayan bileşenlerden (yaklaşık %1) elde edilen doğal sebze özleridir. Bu bileşikler, avokado ve soya fasulyesi yağlarından üretilir. ASU, üçte bir avokado ve üçte iki soya fasulyesi sabunlaşmayan bileşenlerinden oluşur. ASE'nin temel bileşenleri arasında hücrelere hızla dahil olabilen fitosteroller, özellikle β -sitosterol, kampesterol ve stigmasterol bulunmaktadır. Ayrıca ASE, yağda çözünen vitaminler, steroller, triterpen alkoller ve muhtemelen furan yağ asitleri gibi çeşitli bileşiklerden oluşan karmaşık bir karışımdır. ASE, kondroprotektif, anabolik ve antikatabolik özelliklere sahiptir. Kıkırdak yıkımını engeller ve OA'da rol oynayan bir dizi molekül ve yolu inhibe ederek kıkırdak onarımını destekler (Christiansen, 2015). Araştırmalar, ASE'nin subkondral osteoblastların agrekan sentezini baskılayan etkilerini önleyebildiğini göstermiştir (Henrotin ve diğerleri, 2006).

ASE'nin, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) üretimini artırarak ve matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini azaltarak kondrositlerin matriks sentezini uyardığı bildirilmektedir. TGF- β , kondrositlerde tip II kolajen ve proteoglikan gibi ESM bileşenlerinin üretimini teşvik etmektedir. Ayrıca, in vitro çalışmalar TGF- β 'nin osteokondral defektlerde

onarım dokusunun farklılaşmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ancak, TGF- β 'nin kırıkta onarımında önemli bir rol oynamasına rağmen, klinik kullanımıyla ilgili güvenlik konuları nedeniyle henüz yaygın bir şekilde uygulanamamaktadır (Altinel ve diğerleri, 2011).

2.8.1.8. Piyosiyanin

Piyosiyanin, mavi-yeşil bir alg olan *Spirulina platensis*'in başlıca biliproteinlerinden biridir. Suda çözünen protein pigmenti önemli antioksidan özelliğe sahiptir. Farelerde yapılan bir çalışmada oral uygulamadan sonra antiinflamatuvar etkiler bildirilmiştir. Piyosiyanin, antiinflamatuvar aktivitesini AA metabolizması üzerinden göstermektedir (Reddy ve diğerleri, 2000). Ürün etkinliğine katkıda bulunabilecek diğer bileşenler arasında glukozamin, zerdeçal, EPA ve DHA bulunur. Bu ürün bir ilaç değildir, ancak doğal, bitkisel kökenli bir nutrasötik olarak sınıflandırılmıştır. Köpeklerde farmakokinetiği bilinmemektedir. Ayrıca, bu ürünün NSAİ ile kullanımda incelenmemiştir. Antiinflamatuvar özelliklere sahip ürünlerin NSAİ'lerle birleştirilmesinin yan etki insidansını artırması olası görünmektedir (Fox, 2016).

2.8.1.9. İnsülin Büyüme Faktörü-I

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IBF-I), karaciğer tarafından üretilen ve sinovyal sıvı aracılığıyla eklem kırıkdağına ulaşarak büyüme süreçlerini destekleyen bir peptittir. IBF-I, aynı zamanda kondrositler tarafından da sentezlenebilir ve büyüme açısından kritik bir role sahiptir. Yetişkinlerde ise anabolik etkilerini sürdürmektedir. Bu peptit, büyüme hormonlarıyla uyandırılır ve interlökin-1'in proteoglikan yıkımını tetikleme etkisini engelleyerek kırıkdağın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasına katkı sağlar. Araştırmalar, IBF-I'in kırıkdağ ve kemik dokularında yüksek miktarda bulunması nedeniyle osteoartrit ve osteoporoz gibi durumların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, IGF-I'in kırıkdağ hasarını azaltabileceği ve osteoartrit ilerlemesini engelleyebileceği düşünülmektedir (Bland, 2015). IBF-I mezenkimal kök hücrelerin kondrojenik farklılaşmasına katkıda bulunur. Kondrositlerde proteoglikan sentezini destekler ve kondrosit çoğalmasını uyarır. MMP üretimini inhibe eder. Yapılan bir çalışmada sinovyal inflamasyonu azalttığı kanıtlanmıştır (Wen ve diğerleri, 2021).

2.8.1.10. Doksisisiklin

Doksisisiklin, kırıkdağ MMP inhibisyonunu indüklediği ve etkilenen eklemdeki yapısal hasarın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. OA'lı hastalarda, oral doksisisiklin tedavisi, kırıkdağ kaybının bir temsilcisi olarak kabul edilen eklem boşluğu

daralmasını önlemektedir (Shanmugasundaram ve diğerleri, 2023). Doksisisiklinin yağdaki çözünürlüğü fazladır. Bu nedenle osteoartritisi köpeklerde hasar bölgesi olan sinovyal eklem gibi bölgelere nüfuz edebilir (Bland, 2015). Nganvonpanit ve arkadaşları, oral doksisisiklinin osteoarthritis üzerindeki terapötik etkisini araştırmışlar, 2 ay gibi kısa bir sürede iyileşme belirtileri gördüklerini bildirmişlerdir. Altı aylık bir sürenin ardından, köpeklerin kalça eklemi hareketinde artış, topallıkta ve pasif eklem hareketi yaptırıldığında ağrıda azalma, ayrıca kalçalarına daha fazla ağırlık verebildiklerini tespit etmişlerdir. (Nganvongpanit ve diğerleri, 2009).

2.8.2. Medikal Olmayan Diğer Tedaviler

2.8.2.1. Diyet

OA için en yaygın risk faktörlerinden biri obezitedir. Obezite ve OA arasındaki bağlantı çok faktörlüdür. Aşırı vücut ağırlığı eklem aşınmasına ve yıpranmasına yol açar (Morales-Ivorra ve diğerleri, 2018). Adipositler, leptin ve adiponektin dahil olmak üzere birçok hormon salgılar ve adipokinler olarak adlandırılan çeşitli proteinler üretir. Adipokinler arasında, birçok yangı faktörü (TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-10) bulunur (Fox, 2016). Bu proteinlerin üretimi obezitede artar, bu artış hafif dereceli sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Hafif dereceli inflamasyon varlığı OA dahil birçok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca fazla yağ tüketiminin, subkondral kemik dejenerasyonu riskini artırdığı ve lokal kıkırdak dokusunda leptin seviyesini artırarak OA'ın ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir (Morales-Ivorra ve diğerleri, 2018). Obez köpeklerde yangısal mediatörlerin aşırı üretimi, genomdaki değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişiklikler, yaşamları boyunca zayıf kalan, genetik olarak benzer köpeklere kıyasla eklem hastalıklarına daha yatkın hale gelmelerine sebep olur (Fox, 2016).

Kilo kaybı, OA için risk faktörlerini azaltır ve kıkırdak dejenerasyonunda rol oynadığı düşünülen proinflamatuvar sitokin ve adipokinleri azaltır (Messier, 2010). Ayrıca yapılan klinik çalışmalarda kilo vermenin OA'da ağrıyı azalttığı ve eklem hareketliliğini artırdığı gösterilmiştir (Thomas ve diğerleri, 2018).

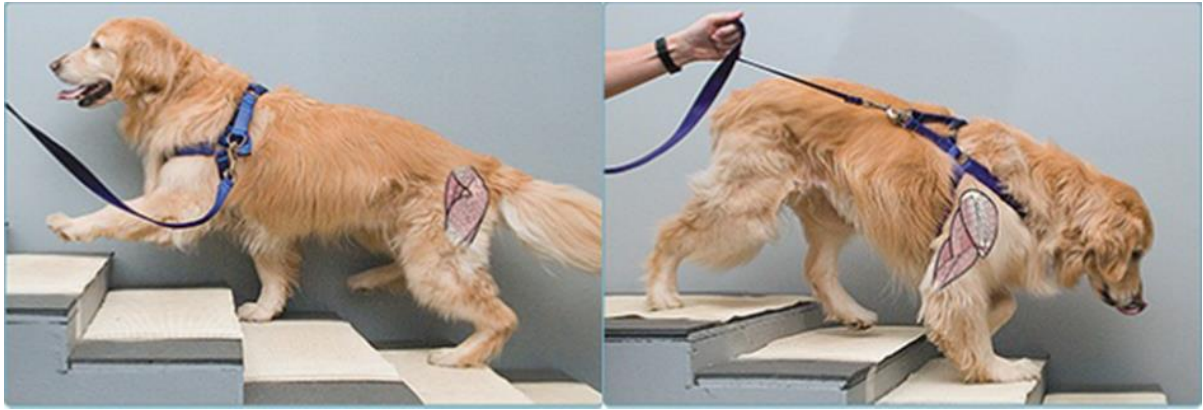
Aşırı kilolu hastalarda vücut ağırlığını azaltmak, egzersiz yapmaya isteksiz olanlarda kilo alımını önlemek için reçeteli diyetler tavsiye edilmelidir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin diyetle eklenmesi, bazı prostaglandinlerin üretimini ve yangıyı azaltmaya yardımcı olur (McLaughlin, 2000).

2.8.2.2. Fizik Tedavi

Fizik tedavi, OA yönetiminde temel bir yaklaşım olarak kabul edilir. Bu tedavi yöntemi, postoperatif iyileşme sürecinde kullanılan ileri teknolojilerden, hasta sahiplerinin evde kolaylıkla uygulayabileceği basit yöntemlere kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Fizik tedavinin temel amacı; hareket kısıtlılıklarını ortadan kaldırmak, eklemlerin hareketliliğini geri kazandırmak, yaşam kalitesini artırmak ve sürdürmektir. Ayrıca, düzenli fizik tedavi uygulamaları, analjezik ve antiinflamatuvar ilaç kullanımını da azaltmaktadır (Fox, 2016).

Hastalar genellikle egzersiz yapma konusunda isteksiz olabilir veya hareket etmekte zorlanabilirler. Bu isteksizlik çoğunlukla, farmakolojik yöntemlerle kontrol altına alınabilen ağrıya bağlıdır. Ancak hareket zorlukları, çoğu zaman kas atrofisi ve eklem hareket aralığındaki azalma gibi durumların sonucudur. Fizik tedavi, kilo kontrolüyle birlikte uygulandığında, çoğu durumda farmakolojik tedaviden daha etkili sonuçlar verebilir (Fox, 2016)

Fizik tedavi yöntemleri arasında; tasmalı yürüyüş, su altı egzersizleri, denge tahtası ve ağırlık topları kullanılarak yapılan ağırlık değiştirme hareketleri, oturup kalkma egzersizleri, merdiven çıkma ve inme gibi birçok uygulama bulunmaktadır. Bu aktiviteler kademeli olarak artırılmalı ve eklem fonksiyonları iyileştikçe çeşitlendirilmelidir (McLaughlin, 2000) (Resim 4) (Resim 5) (Resim 6).



Resim 4. Fizik tedavide kullanılan merdiven çıkma ve inme egzersizi. Artan adımlar, kuadriseps, hamstring ve gluteal kas gruplarını çalıştıran oldukça karmaşık bir egzersizdir (Fox, 2016).



Resim 5. Su altı koşu bandı tarafından sağlanan kaldırma kuvveti, propriyosepsiyon eğitiminin kolaylaştırılmasını sağlar. Su altı koşu bandı egzersizi sadece fizik tedavi için değil, aynı zamanda ‘rutin fitness’ için de etkilidir (Fox, 2016).



Resim 6. Hastanın dengesini ve propriyosepsiyonunu geliştirmeye yardımcı denge tahtası egzersizleri (Fox, 2016)

2.8.2.3. Akupunktur

Akupunktur, vücuttaki belirli noktaların (Akupunktur noktaları) uyarılmasını hedefleyen geleneksel Çin tıbbının bir parçası olarak ortaya çıkmıştır. Akupunktur noktalarını uyarmanın birçok farklı yöntemi vardır; ancak akupunktur en yaygın olarak steril iğnelerin akupunktur noktalarına (yani elle tutulabilen anatomik konumlarla tanımlanan) yerleştirilmesini içerir (Baker-Meuten ve diğerleri, 2020). Akupunktur noktalarını uyararak için steril iğneler, elektroakupunktur, lazerpunktur ve ozon tedavisi gibi çeşitli teknikler tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Elektroakupunktur, mekanik ve elektriksel etkileri birleştirdiği için merkezi ve periferik ağrıyı hafifletmek için en çok kullanılan tekniktir. Lazerpunktur, akupunktur noktalarında lazer kullanımını içerir ve iğnelemeye izin vermeyen

hayvanlar için önerilir. Ozon tedavisi, akupunktur noktalarında veya intra-rektal insuflasyonla kullanılır (Silva ve diğerler, 2017).

Akupunktur, nöron fonksiyonunu uyarır, periferik, otonom ve merkezi sinir sistemlerinde birtakım tepkileri ve refleksleri teşvik eder. Bunun sonucunda endorfin ve monoamin salgılanarak analjezi sağlanır (Habacher ve diğerleri, 2006). Akupunkturun OA kaynaklı kronik ağrıyı tedavi etmede etkili olduğu bildirilmiştir. Analjezik etkileri nedeniyle akupunktur yaygın olarak kullanılmaktadır (Manyanga ve diğerleri, 2014).

Köpeklerde yapılan bir çalışmada akupunktur noktalarına yerleştirilen altın implantların, kalça displazisi olan köpeklerde ağrı skorunu %65 oranında azalttığı, bu hayvanların %83'ünde hareket kabiliyetini iyileştirdiği ve ağrı sinyallerini azalttığı gösterilmiştir. Elektroakupunktur ile kortikosteroidler ve/veya opioidler gibi standart tıbbi tedaviyle tedavi edilen torakollumbal intervertebral disk hastalığı olan köpeklerde, yalnızca geleneksel tedaviyle karşılaştırıldığında yürüme ve derin ağrı hissiyatının iyileşmesi daha hızlı olduğu görülmüştür. Elektroakupunktur, IV. ve V. derece torakolumbal intervertebral disk hastalığı olan köpeklerde yürümenin geri dönüşü ve nörolojik defisitlerin azalmasıyla ölçüldüğünde, gecikmiş dekompresif cerrahiden daha etkili olduğu görülmüştür (Silva ve diğerleri, 2017).

2.8.2.4. Kriyoterapi

Kriyoterapi, soğğun terapötik bir madde olarak yüzeysel uygulanmasıdır (Garcia ve diğerleri, 2020). Vazokonstrüksiyona neden olarak lokal kan akımını, doku metabolizmasını, oksijen kullanımını ve kas spazmını azaltır. 30°C veya daha düşük eklem sıcaklıklarında, kollajenaz, elastaz, hiyaluronidaz ve proteaz dahil olmak üzere kıkırdagi parçalayan enzimlerin aktivitesi inhibe edilir. Soğuk, doku nosiseptörlerinin aktivasyon eşiğini yükseltir, dayanıklılık süresini arttırır ve sinir iletim hızını azaltır (Millis, 2015).

Kriyoterapi, lokal olarak ve omurilik seviyesinde etkiler yaratmak için hem nörolojik hem de vasküler mekanizmalarla çalışır (Myrer ve diğerleri, 1998). Yapılan çalışmalar eklem hasarından sonra uygulanan soğuk uygulamanın ağrı sinyallerinin iletim hızını ve inflamasyonu azalttığını göstermiştir (Kwiecien, ve McHugh, 2021). Soğuk hem akut hem de kronik hasarların tedavisinde iyileşme süresini azaltmak için kullanılmaktadır (Myrer ve diğerleri, 1998). Buz masajı, jel paketleri, buz aküleri, buz havluları, soğutucu spreylere, buz banyoları kriyoterapi amacıyla lokal olarak uygulanabilir (Garcia ve diğerleri, 2020).

2.8.2.5. Termoterapi

Termoterapi, vücuda ısı uygulanmasıyla doku sıcaklığının artmasıdır (Shen ve diğerleri, 2021). Termoterapi, kan dolaşımını iyileştirmek, doku oksijen tedarikini arttırmak, ağrıyı hafifletmek, kas gerginliğini gidermek ve eklem esnekliğini geliştirmek için öncelikle lokal veya sistemik sıcaklıkları arttırarak artrit yönetiminde önemli bir rol oynar (Yao ve diğerleri, 2024).

Termoterapi, vazodilatasyon, kılcal geçirgenliğin artması, hücre metabolizmasının hızlanması ve kas gevşemesi gibi faydalar sağlar. Bu etkiler bir araya gelerek kronik fazda ağrıyı hafifletebilir, eklem sertliğini azaltabilir ve eklem hareketliliğini arttırabilir (Fareed ve diğerleri, 2023). Metabolik atıkların ve besinlerin atılmasını ve değişimini kolaylaştırmak için yüksek sıcaklıklar kullanır (Yao ve diğerleri, 2024). Doku sıcaklığında 1°C'lik bir artış, lokal doku metabolizmasında %10-15'lik bir artışla ilişkilidir. Sonuç olarak kan akımının artması hasarlı bölgede protein, besin ve oksijen artışı sağlayarak iyileşmeyi kolaylaştırır (Cameron, 2009).

Moleküler bir bakış açısından, termoterapi inflamatuvar yanıtların modülasyonunda önemli bir rol oynar. OA'lı hastalardan izole edilen fibroblast benzeri sinoviyositler, 30 dakika boyunca 41 °C'ye maruz bırakıldıktan sonra PGE2 salınımında önemli bir azalmaya yol açmıştır. Vasküler hücre yapışma molekülü proinflamatuvar sitokinlerin ve ilgili proteinlerin sentezi de inhibe edilmiştir. Diğer araştırma bulguları ayrıca termal terapinin PGE2, lökotrien ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar moleküllerin serum seviyelerini düşürebileceğini, aynı zamanda insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi antiinflamatuvar moleküllerin üretimini teşvik edebileceğini öne sürmektedir (Yao ve diğerleri, 2024).

2.8.2.6. Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi (DSLTL)

Düşük seviyeli lazer tedavisi (DSLTL), OA tedavisinde uygulanan yaygın bir yöntemdir. Güvenli, invaziv olmayan bir elektro-yöntemdir ve biyolojik hücreleri aktive etmek için fotonlar kullanan foto-biyomodülasyon ilkesi altında çalışır (Nambi, 2020). DSLTL, hücresel mekanizmaları ışık enerjisiyle harekete geçirerek ödemin azalmasını, analjezi oluşumunu ve doku onarım sürecinin hızlanmasını, çeşitli dokuların ve sinirlerin rejenerasyonunun uyarılmasını ve doku hasarının önlenmesini sağlar. Bu tedavi yöntemi, hem inhibitör hem de uyarıcı etkiler gösterebilmektedir (Arjmand ve diğerleri, 2021).

Cerrahi alanda, yüksek yoğunluklu lazerler (YYL) olarak adlandırılan, 500 mW'ın üzerinde güce sahip lazerlerin kullanımı tercih edilir; bunlar çeşitli yoğunluklarda fototermal hasara neden olmak için ısı kullanır. Biyostimülasyon alanında, 500 mW'dan düşük bir güce ve kırmızı ile yakın kızılötesi bölge arasında bir emisyon spektrumuna sahip düşük seviyeli lazerler (DSL) kullanılır çünkü bu lazerler çalışmaları sırasında ısı üretmezler (Berni ve diğerleri, 2023).

DSLTL, kıkırdak, kas, bağ ve tendon yaralanmalarının tedavisinde, yara onarımında ve kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ratlarda yapılan güncel çalışmalar, DSLTL'nin kıkırdak kalınlığını iyileştirdiğini, kıkırdak dejenerasyonunu azalttığı ve yangısal mediatörler olan IL- β , kaspaz-3, MMP-13 ve IL-6'nın aktivitesini düşürdüğünü ortaya koymuştur (Assis ve diğerleri, 2016; Fox, 2016).

2.8.2.7. Derin Isı (Kısa Dalga Diatermi ve Ultrason Diatermi)

Derin ısı, fizik tedavi alanında yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan bir tedavi yöntemidir. Ultrason problemleri, elektrik enerjisini, hastanın derisiyle doğrudan temas halinde yerleştirilen bir dönüştürücü veya aplikatör aracılığıyla uygulanan mekanik salınım enerjisine dönüştürmek için yüksek frekanslı, alternatif akımlar kullanan piezoelektrik kristallerden oluşur (Qing ve diğerleri, 2021). Terapötik etkisi esas olarak mekanik enerjinin emilmesinden ve dokularda ısı üretiminden kaynaklanır. Ultrasonun termal etkileri kas gevşemesine ve lokal kan akışında artışa neden olur, bu da doku rejenerasyonunu ve inflamasyonun azalmasını sağlar (Ajyer ve diğerleri, 2020).

Terapötik ultrason, yüzeysel ısının ulaşamadığı yapıların ısıtılmasında etkili olan bir yöntemdir (Fox, 2016). Akut ve subakut yaralanmalarda ödem ve inflamasyon artışına sebep olabileceğinden terapötik ultrason uygulaması önerilmez. Bu nedenle OA gibi kronik ağrı durumlarında endikedir (Ajyer ve diğerleri, 2020).

Ultrason dalgalarının absorpsiyonu yüksek oranda protein içeren (kas) dokularda yüksektir; bununla birlikte, ultrason dalgaları havadan geçemez, bu nedenle yeterli doku ısıtmasını sağlamak için derinin tıraşlanması ve uygun ultrason jeli kullanılması önerilir (Fox, 2016). Tedavi 10 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanır. Yoğunluk çok yüksekse veya prob uzun süre sabit bir noktaya tutulursa enerji küçük bir alanda yoğunlaştırılır ve dokuda yanıklar meydana gelebilir. Ultrasonun tendinit, eklem kontraktürü, yara ve kemik iyileşmesi için etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, OA'lı insanlarda yapılan son çalışmalar, terapötik ultrasonun

genel ağrı skorlarını, fonksiyonunu ve kıkırdak hasarını iyileştirdiğini göstermiştir (Çakır ve diğerleri, 2014).

2.8.2.8. Ekstrakorporeal Şok Dalgası Tedavisi

Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (EŞDT), hedef bölgedeki dokular ve hücreler içinde biyolojik ve fizyolojik etkiler oluşturmak için düşük frekansta çok yüksek basınç altında yüksek enerjili akustik dalgaları kullanan noninvaziv tedavi yöntemidir (Ko ve diğerleri, 2022). Bu dalgalar, atmosferik basıncın 100 katına kadar ulaşan yüksek bir basınçtan, hızlı bir şekilde düşüşle karakterize edilir ve bu süreç mikrosaniyeler içinde gerçekleşir. Doku yoğunluğundaki değişikliklerle karşılaşıldığında, dalgalar dokulara enerji salar ve bu enerji salınımının iyileşme sürecini uyardığı düşünülmektedir (Thiel, 2001). Şok dalgası tedavisinin terapötik etkisinin fizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da, bu yöntem dokulardan geçerken biyolojik bir etki oluşturarak analjezik, osteojenik, neovasküler ve doku onarıcı etkiler sağlar. Yararlı etkileri arasında analjezi sağlaması, protein sentezini kolaylaştırması, vaskülarizasyonu artırması hücre çoğalmasını desteklemesi, dokuda kalsiyum yıkımına neden olması ve kıkırdak ile kemik üzerinde koruyucu bir etki göstermesi dikkat çekmektedir (Corte-Rodriguez ve diğerleri, 2023).

Şok dalgaları, enerji salınımı nedeniyle çevre dokulara potansiyel zarar verebileceğinden gazla dolu boşluklara, organlara odaklanmamalı ve epifiz plakları üzerine uygulanmamalıdır. Odaklanmış şok dalgası uygulaması yapılan çoğu EŞDT hastası için ağır sedasyon veya anestezi gereklidir. Peteşi sık görülen bir belirti olduğundan, eş zamanlı olarak NSAİ kullanımı uygun değildir (Brainard ve diğerleri, 2007).

EŞDT lokal bir tedavi olduğundan, tedavi uygulanacak bölgenin anatomisinin tam olarak bilinmesi son derece önemlidir. Genel olarak, tedaviler iki haftadan daha kısa aralıklarla tekrarlanmamalı ve toplamda en fazla iki ya da üç uygulama yapılmalıdır. Ayrıca otoimmün eklem hastalığı veya nörolojik hastalığı olan köpeklerde etkileri bilinmediği için EŞDT uygulanmamalıdır. Neoplastik eklem hastalığı, enfeksiyöz artrit formları ve diskospondilit durumlarında ise bu hastalıkların yayılma riski nedeniyle EŞDT kesinlikle önerilmez (Becker ve diğerleri, 2015).

2.8.2.9. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

TENS, sağlam deri yüzeyine elektriksel darbeler ileterek periferik sinirleri aktive eden, esas olarak ağrı gidermek amaçlı kullanılan noninvaziv bir tedavi yöntemidir. Farklı uyaran

parametrelerine sahip TENS farklı sinir lifi popülasyonlarını aktive edebildiğinden, bu teknik geleneksel TENS (düşük yoğunluk ve yüksek frekans), akupunktur benzeri TENS (yüksek yoğunluk ve düşük frekans) ve yoğun TENS (yüksek yoğunluk ve yüksek frekans) dahil olmak üzere farklı türlere ayrılabilir. (Mohktari ve diğerleri, 2020). Geleneksel TENS, segmental ağrı inhibisyon mekanizması aracılığıyla çalıştığı düşünülmektedir. Akupunktur benzeri TENS'in ise endojen opioidlerin salınması aracılığı ile etkili olduğu varsayılır (Walsh, 1997). Yoğun TENS, akupunktur benzeri TENS'e benzer şekilde, noisepatif bilginin ekstrasegmental analjezik mekanizmalar aracılığıyla iletilmesini engelleyebilen miyelinli sinir liflerini aktive etmek üzere tasarlanmıştır (Mohktari ve diğerleri, 2020).

TENS tedavisi yalnızca eğitimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Tedavi sırasında hastalar, lateral yatış pozisyonunda ve ağızları kapalı bir şekilde yatırılmalıdır. İnce elektrotların yerleştirilmesi için tüyler kesilmeli ya da bölge nemlendirilmelidir. Bir tedavi alanına en fazla dört elektrot yerleştirilebilir. Haftada 3-7 kez, her seans 30 dakika olacak şekilde istenilen bölgeye/bölgelere uygulama yapılabilir. Yoğunluk, hayvanın tolerans düzeyine göre yavaş yavaş arttırılmalı ancak herhangi bir stres belirtisi görülürse hemen azaltılmalıdır (Fox, 2016).

2.8.2.10. Manyetik Alan Tedavisi

Manyetik alan tedavisi, kas hastalıkları, lokal dolaşımın uyarılması, kronik ağrı sendromları, ameliyat sonrası yara iyileşmesi için beşeri hekimlikte sıklıkla uygulanmaktadır. Ağrı hissini neredeyse anında azaltabildiği klinik çalışmalardan bilinmekte olup, bu etki dokudaki kısmi oksijen basıncının artışı, lokal kan perfüzyonundaki iyileşme ve düşük vaskülarizasyon ile kan akış hızının artışı nedeniyle metabolit üretiminin azalmasına bağlanmaktadır (Koutsojannis ve diğerleri, 2019).

Analjezi, antiödem, trofik (büyüme yoluyla iyileşmenin hızlanması), vazodilatasyon ve kas gevşemesi vücudun manyetik alan tedavisine verdiği fizyolojik yanıtlardır. Manyetik alan tedavisi, osteogenez adı verilen süreci iyileştirerek yaraların ve kırıkların iyileşmesini hızlandırmaya yardımcı olur. Anatomik bölgeye yerleştirilen bir bobinden geçen zamanla değişen bir elektrik akımı zamanla değişen bir manyetik alan yaratır. Bu manyetik alan, uygulanan manyetik alanın özelliklerine ve dokunun özelliklerine bağlı olarak o dokuda bir elektrik alanı üretir. Manyetoterapi için kullanılan bobinler, dağıtıcı manyetik akımın en aza indirilmesi için hastanın vücuduna mümkün olduğunca yakın yerleştirilmelidir. Minimum tedavi süresi 10 dakikadır. Toplam günlük tedavi süresi 40 dakikayı geçmemelidir. Evcil

hayvanlar için kullanılan mıknatıslar, tasmalara ve evcil hayvan yataklarına gömülü olarak bulunabilir (Fox, 2016).

2.8.3. Osteoartritiste Rejeneratif Tıp Uygulaması

Hayvanlarda medikal ve medikal olmayan diğer tedavilere yanıt vermeyen OA tedavisinde rejeneratif tıp iyileşmeyi teşvik etmek için kullanılmaktadır (Fox, 2016). Rejeneratif tıbbın hedefleri, hasarlı dokuların içsel rejeneratif yeteneğini harekete geçirmek ve kırıldak gibi onarım yeteneğinden yoksun dokular, kırık iyileşmesi gibi onarımı başarısız olan dokular veya kalp kası gibi daha işlevsel onarım sürecine ihtiyaç duyan dokular için yeni hücre bazlı tedaviler geliştirmektir (Granero-Molto ve diğerleri, 2008).

2.8.3.1. Plateletten Zengin Plazma (PRP)

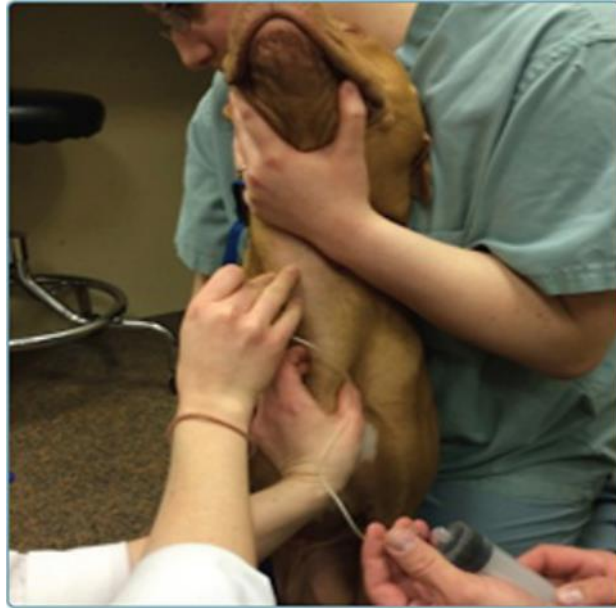
PRP, hastanın kendi kanının santrifüjlenmesiyle elde edilen trombosit ve büyüme faktörleri ile zenginleştirilmiş plazmanın hazırlanmasıdır (Le ve diğerleri, 2019). PRP kullanımının birçok faydası vardır. Bu faydalar arasında kemik ve yara iyileşmesinin hızlanması, çok çeşitli dejeneratif hastalıkların tedavisi, postoperatif enfeksiyon, ağrı ve kan kaybının azalması yer almaktadır (Pietrzak ve Eppley, 2005). Ayrıca kök hücre gelişimini uyaran enjekte edilebilir rejeneratif bir biyolojik maddedir (Wu ve diğerleri, 2016).

PRP'nin, periodontal ve maksillofasiyal cerrahi, kozmetik ve plastik cerrahi, spinal füzyon, kalp baypas cerrahisi ve kronik deri ve yumuşak doku ülserlerinin tedavisi gibi çeşitli klinik uygulamalarda etkinliği üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar, PRP'nin cerrahi müdahalelerde iyileşme süreçlerini hızlandırırken, enfeksiyon riskini azalttığını, ağrıyı hafiflettiğini ve kan kaybını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermektedir. PRP'nin bu çok yönlü yararları, onu tıbbi alanda önemli bir destek tedavi seçeneği haline getirmektedir (Pietrzak ve Eppley, 2005).

PRP, yüksek konsantrasyona sahip trombositlerden zengin olan plazma içeriği sayesinde, dokuların iyileşme sürecini hızlandırır. Trombositler alfa granüllerinde büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve diğer biyoaktif bileşikleri bulundurur (Pietrzak ve Eppley, 2005). Trombositler, travma bölgesine göç etmeye teşvik etmek için büyüme faktörlerini serbest bırakır, böylece doku iyileşmesini arttıran, düşük iyileşme potansiyeline sahip dokularda onarımı destekleyen rejeneratif bir uyarı sağlar (Wu ve diğerleri, 2016). Bu büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 1, TGF- β 2, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF), temel fibroblastik büyüme faktörü

(TFBF) ve epidermal büyüme faktörü (EBF) bulunur. Bunlar santrifüjleme işlemiyle yoğunlaştırılır ve daha sonra vücudun doğal iyileşme sürecini artırmak için hasarlı bölgeye iletilir. Büyüme faktörlerinin çoğunun, tendon ve yara iyileşmesini teşvik etmek, kıkırdak sağlığına yardımcı olmak ve eklem hasarları ile ilişkili kıkırdak yıkımını önlemek için hücresel göçü ve proliferasyonu, anjiyogenezi ve matriks birikimini arttırmak için tek tek veya sinerjistik olarak hareket ettiği gösterilmiştir (Le ve diğerleri, 2019).

PRP tedavisi 2 hafta aralıklarla 1-3 enjeksiyon olarak gerçekleştirilir. Ayakta gerçekleştirilebilen minimal invaziv bir prosedürdür. Yaklaşık olarak 30-69 ml kan alınarak işlenir ve enjeksiyon için hazırlanır. PRP hazırlandıktan sonra işlem bölgesi sınırlandırılır ve aseptik olarak hazırlanır. Enjeksiyon bölgesine göre değişmekle birlikte sedasyon veya genel anestezi gerekebilir. Enjeksiyondan sonra ilk 24-72 saat enjeksiyon bölgesinde ağrı ve hassasiyet oluşabilir. PRP tedavisinden 2 hafta önce ve sonra NSAİ'lerden ve steroidlerden kaçınılmalıdır (Fox, 2016) (Resim 7).



Resim 7. PRP için köpekten kan alınması (Fox, 2016).

2.8.3.2. Kök Hücre

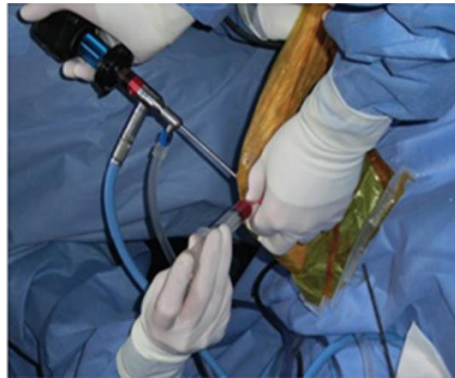
Kök hücreler, genel özelliklerinde önemli değişiklikler olmadan uzun süreler boyunca kendilerini yenileme yeteneğine sahip diğer tüm hücrelerin türetildiği vücudun progenitör hücreleridir. Belirli fizyolojik veya deneysel koşullar altında çeşitli uzmanlaşmış hücre tiplerine farklılaşabilirler (Wei ve diğerleri, 2013). Kök hücrelerin iki temel özelliği vardır: Birincisi, sınırsız bir şekilde kendini yenileyebilme yeteneğine sahip olmaları, ikincisi ise farklılaşarak

organizmanın bir parçası haline gelebilen çeşitli hücre tiplerini üretebilmeleridir (Biehl ve Russell, 2009).

Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler), mezoderm kökenli, hematopoietik olmayan yetişkin kök hücrelerinin bir alt kümesidir. Sadece kondrosit, osteosit ve yağ hücrelerinden değil aynı zamanda ektoderm ve endoderm kökenli hücrelere de farklılaşma yeteneğine sahiptirler (Wei ve diğerleri, 2013). MKH'ler anjiyogenezi, doku onarımını teşvik eden, anti-apoptotik olayları destekleyen çeşitli büyüme faktörleri salgılar ve bu özellikleri onları rejeneratif tıp alanında önemli bir tedavi seçeneği haline getirir. Yapılan diğer çalışmalar MKH'lerin kırık dokusu oluşturma potansiyelini ortaya koymuştur (Freitag ve diğerleri, 2016).

MKH'ler kemik iliği, periosteum, yağ dokusu, sinovyal membran gibi çeşitli dokularda yaygın olarak bulunan ve çok yönlü farklılaşma yeteneği gösteren hücrelerdir. Kondrosit yenilenmesi ve kırık oluşumu OA tedavisi için önem arz eder. İlk olarak kemik iliğinden izole edilen MKH'ler, daha sonra yağ dokusu, plasenta, göbek kordonu, diş pulpası ve amniyon sıvısı gibi diğer dokulardan da elde edilmiştir. Son yıllarda, kemik iliği, yağ dokusu ve göbek kordonu kanından türetilen MKHlerin OA tedavisindeki etkinliğini araştıran klinik çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, MKH'lerin rejeneratif tıptaki potansiyelini vurgulamaktadır (Zhu ve diğerleri, 2021).

Diğer rejeneratif tıp formlarında olduğu gibi, kök hücre tedavisi, enjeksiyon yerine bağlı olarak, sedasyon uygulanarak da yapılabilen minimal invaziv bir prosedürdür. Ayrıca, PRP'nin kök hücreleri uyardığı, aynı zamanda bir iskelet görevi gördüğü bilinmektedir. Bu nedenle sıklıkla PRP, kök hücre tedavisiyle birlikte uygulanır (Martinello ve diğerleri, 2011; Tobita, 2013) (Resim 8).



Resim 8. Diz eklemine kemik iliği aspirat konsantresi ve trombositten zengin plazma enjeksiyonu (Fox, 2016).

2.8.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, konservatif ve medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda endikedir (Gomoll ve diğerleri, 2012). Cerrahi tedavi, doğal biyomekaniği geri kazandırırken ağrıyı hafifletmeyi amaçlar. OA tedavisi için çeşitli cerrahi teknikler mevcuttur. (Brumat ve diğerleri, 2022). Kıkırdak doku tedavi stratejileri, palyatif (kondroplasti ve debridman), onarım (drilleme ve mikrokırık) veya restorasyon (otolog kondrosit implantasyonu, osteokondral otogreft ve osteokondral allogreft) olmak üzere üçe ayrılmaktadır (McCormick ve diğerleri, 2014).

Uygun tedavi seçimi, kıkırdak defektinin etiyolojisi, defektin yeri ve boyutu, hasta yaşı, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite düzeyi, komorbidite (bağ yaralanmaları, menisküs yaralanmaları) gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Madry ve diğerleri, 2011).

Cerrahi tedaviler içerisinde artroskopik teknikler, açık cerrahi işlemler, otojenik ve allojenik doku transplantasyonu ve greftler gibi yöntemler bulunmaktadır (Hunziker, 2001). Artroskopik lavaj, tıraşlama, debridman, abrasyon kondroplastisi, Pridie drilleme ve mikrokırık tekniği artroskopik teknikler arasında yer alır. Açık cerrahi işlemler, osteotomi, total kalça ve diz replasmanı, eklem distraksiyonu ve artrodez gibi uygulamaları içerir. Osteokondral trasplantasyon (mozaikplasti), perikondral ve periosteal greftler, osteokondral ve kondral allogreftler ise doku transplantasyonu yöntemleridir. Doku mühendisliği gelecek vaadeden ve otolog kondrosit implantasyonunun yanı sıra mezenkimal kök hücre, büyüme faktörleri ve sitokin uygulamalarını içerir (Jackson ve Dieterichs, 2003).

2.8.4.1. Artroskopik Teknikler

Artroskopi, fiber optik endoskopun küçük bir kesi yoluyla ekleme yerleştirildiği minimal invaziv bir cerrahi işlemdir (Felson, 2010). Eklem içi anatominin büyütülmüş bir görüntüsünü sunarak, eklemele ilgili çeşitli rahatsızlıkların tanı ve tedavisinde büyük bir değer taşır. Artroskopi yalnızca cerrahi müdahalelerde değil, aynı zamanda araştırma amacıyla da kullanılmaktadır. Bu yöntem, eklem kıkırdağının ve sinovyal membranın görsel olarak değerlendirilmesine ve sinovyal biyopsilerin alınmasına imkân tanır (Ayrar, 2005).

Artroskopinin morbidite ve komplikasyon riski düşüktür. En büyük dezavantajları ise yüksek ekipman maliyetleri, bakım gereksinimleri ve uygulama için gerekli eğitim ve deneyimdir. Deneyimli veteriner hekimler için artroskopik cerrahi, açık cerrahiye kıyasla daha kısa sürmektedir, hem anestezi süresi hem de işlem süresi açısından avantaj sağlar. Ayrıca,

cerrahi morbidite ve postoperatif ağrı daha azdır ve iyileşme süreci daha hızlıdır (Bardet, 2006; McCarthy, 2021).

Artroskopik cerrahi, OA'lı hastalarda yaygın kullanım alanı bulmaktadır (Kirkley, 2008). Özellikle hafif veya orta şiddetli OA hatalarında artroskopik tedavi endikedir (Kroonen ve diğerleri, 2017). Lavaj, debridman, mikrokırık, abrazyon artroplastisi, Pridie drilleme artroskopik yöntemler arasında yer alır. Bu yöntemlerin amacı fibröz onarım dokusuna yol açacak bir kan pıhtısı oluşturmaktır (Redman ve diğerleri, 2005).

2.8.4.1.1. Artroskopik Lavaj

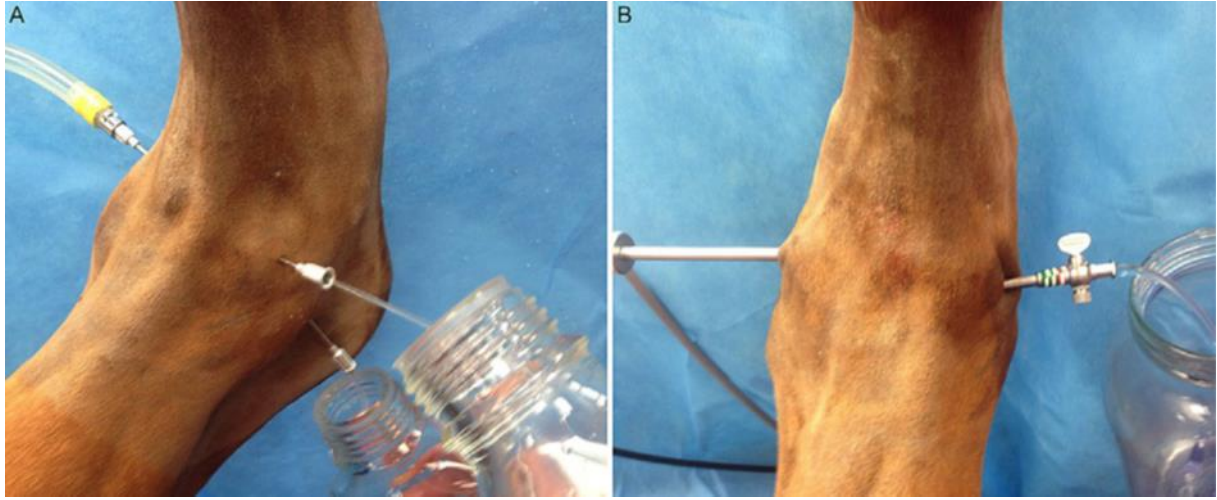
Artroskopik lavaj, palyatif tedavinin ilk aşamalarından biridir (Tetteh ve diğerleri, 2012). Artroskopi sırasında uygun solüsyonlardan biri kullanılarak eklem boşluğunun yıkanması anlamına gelmektedir. Sodyum klorür, ringer ve laktatlı ringer lavaj için kullanılabilir (Hunziker, 2001). Eklem boşluğundan aşınma parçalarını, kıkırdak ve kemik partiküllerini ve kalsiyum kristallerini uzaklaştırarak, sitokinleri ve kondrolitik enzimleri seyreltir aynı zamanda eklem sıcaklığını düşürüp kapsülü genişleterek fayda sağlar. Bu parçacıkların sinovyal makrofajlar tarafından fagositozu, sinovyal membranın inflamatuvar yanıtını tetikleyebilir (Ayril, 2005).

Eklem lavajıyla ilgili birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda semptomatik etkilerin kısa ömürlü olduğu sonucuna varılmıştır. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada da eklem lavajının hem erken hem de ileri OA tedavisinde etkili sonuçlar elde edilmiştir (Gomoll ve diğerleri, 2012). Artroskopik lavaj, kısa süreli semptomatik rahatlama sağlasa da eklemde herhangi bir onarım sağlamaz. Bu nedenle artroskopik lavaj tek başına eklem dejenerasyonunu önlemek için yeterli olmayabilir (Minas ve Nehrer, 1997).

Semptomları azaltmak ve eklem fonksiyonunu geri kazandırmak amacıyla 14 gauge iğne kullanılarak kapalı eklem lavajı yapılabilir (Resim 9). Bu teknik, eklem boşluğundaki parçalayıcı enzimleri ve partikülleri yıkayarak seyreltir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, genu eklemi osteoartritis semptomları gösteren 20 hastaya 14 gauge iğne ile fizyolojik tuzlu su, yıkama veya eklem içi enjeksiyon (kontrol grubu) uygulanmış, her iki grupta da eklem fonksiyonunda artış ve ağrıda azalma gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, eklem lavajının eklem içi tuzlu su enjeksiyonundan daha fazla fayda sağlamadığı sonucuna varmışlardır (Edelson ve diğerleri, 1995; Van ve diğerleri, 2003; Tanaka ve diğerleri, 2006).

Chang ve arkadaşları, artroskopik cerrahi ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını, kapalı eklem lavajı ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırmıştır. Bir yıl sonunda, artroskopik cerrahi

uygulanan hastaların %44'ünde, eklem lavajı uygulanan hastaların ise %58'inde iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak, kapalı prosedürün başarılı olmasına rağmen, mekanik semptomları bulunan hastaların artroskopik tedaviden daha fazla faydalandığı belirlenmiştir.



Resim 9. A) Atta tarsocrural ekleme uygulanan punksiyon lavajı B) Tarsocrural ekleme uygulanan artroskopik lavaj (Loftin ve diğerleri, 2016).

2.8.4.1.2. Tıraşlama

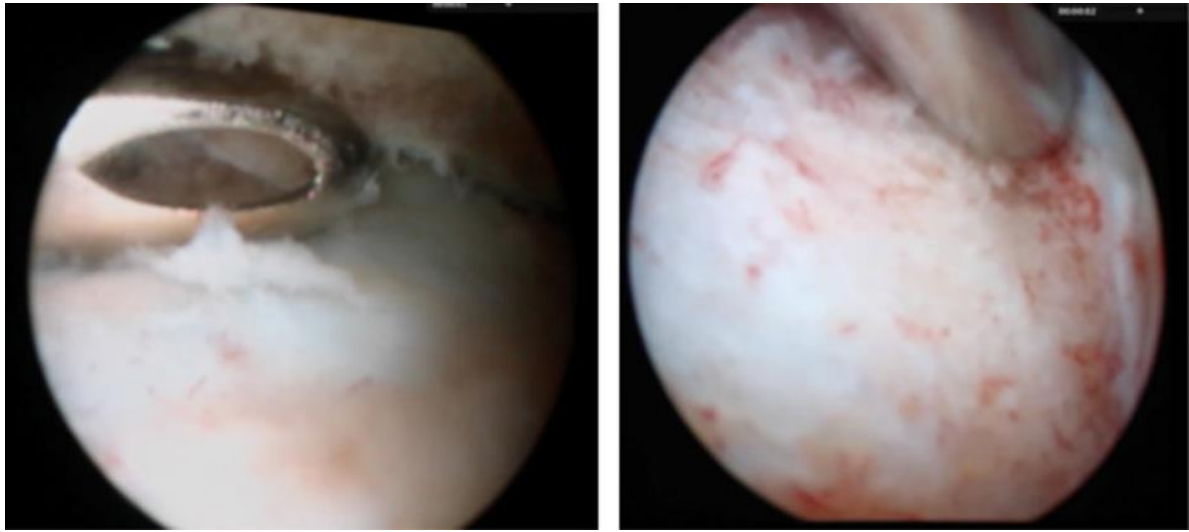
Tıraşlama, artroskopik müdahale ile hasarlı kıkırdak dokunun mekanik olarak çıkartılmasıdır. Bu yöntem, kıkırdak yüzeyini pürüzsüzleştirerek sürtünmeyi azaltmayı amaçlamaktadır (Hunziker, 2001). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, tıraşlamadan 12 hafta sonra hasarlı bölgede herhangi bir onarım dokusu meydana gelmemiştir. Aksine kalan kıkırdak dokusunun dejenerasyona uğradığı bildirilmiştir (Kim ve diğerleri, 1991).

Tıraşlama, özellikle kıkırdak hasarının orta derecelerde olduğu durumlarda önemli bir yöntemdir. İkinci derecede, kıkırdak yüzeylerinde saçaklar oluştuğunda, tıraşlama işlemi ile düzensiz yüzeyler düzeltilerek sürtünme azaltılır ve böylece kıkırdak parçalanmasının önüne geçilmeye çalışılır. Tıraşın amacı, eklemdaki hareket sırasında oluşan sürtünmeyi en aza indirerek inflamasyonun azalmasını sağlamaktır. Dördüncü derecedeki büyük kıkırdak defektlerinde ise tıraşlama yapılmaz; burada subkondral kemiğe ulaşarak kanama teşvik edilip, fibrokartilaj yama oluşumu hedeflenir. Bu bağlamda, tıraşlama işlemi, özellikle orta derecedeki kıkırdak hasarlarında etkili bir yöntem olabilir (Mathoulin ve Nasser-Sharif, 2005).

2.8.4.1.3. Debridman

Debridman, fibrile eklem yüzeylerinin düzeltilmesini, hareketi kısıtlayan osteofitlerin tıraşlanmasını, iltihaplı sinovyumun çıkarılmasını ve kondral ile osteokondral fleplerin yanı sıra

serbest kıkırdağın alınmasını içerir. Eklem yüzeyi debridmanı, fibrile kıkırdak tıraşlamayı, osteofitleri rezeke etmeyi ve iltihaplı sinovyumun temizlenmesini sağlar (Tetteh, 2012). Debridman, en yaygın olarak diz eklemindeki menisküs yırtıklarının tedavisinde, ancak aynı zamanda dirsek, omuz, kalça ve ayak bileğinin dejeneratif eklem hastalıklarında da uygulanmıştır (Segal, 2006). Debridmanın, dejenerasyonun akut evresinde yapılırsa OA'lı hastalarda önemli rahatlama sağladığını bulmuşlardır (Tetteh, 2012). Bununla birlikte debridman, OA'nın ilerlemesini engellemez; yalnızca hastalarda ağrıyı azaltmak için bir yöntemdir (Rönn ve diğerleri, 2011) (Resim 10).

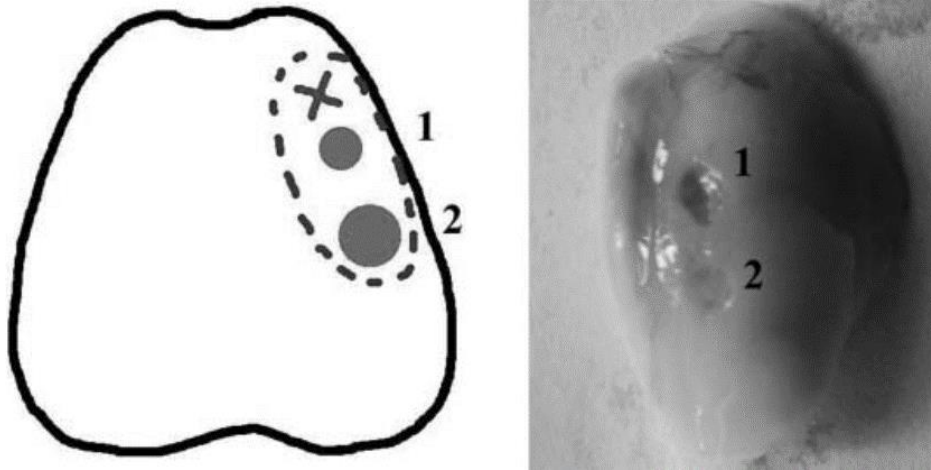


Resim 10. İntrooperatif artroskopik görüntü. A) Nekroze kemiğin 3 mm pencereli etmoid artroskopik rongeur ile debridmanı B) Sağlıklı subkondral kemiğe ulaşılan kadar debridmanın sürdürülmesi (Frietman ve diğerleri, 2018)

Debridman, yalnızca yüzeysel eklem kıkırdağıyla ilgilidir. Daha derin OA'lı eklemlerde etkisiz kalmaktadır. Ayrıca, osteokondral ve inflamatuvar kalıntılar çıkarılsa da, debridman sonrasında eklem kıkırdağının bozulması, kalıntıların gelecekte yeniden birikmesine neden olabilir ve bu durum analjezik etkinin geçici olmasının nedenlerinden biridir. İnsan ve hayvan çalışmalarında fibrilleşmiş eklem kıkırdağı veya menisküslerin debridmanını destekleyen terapötik kanıtların eksikliği ve bu tür prosedürlerin eklem dejenerasyonunun ilerlemesine katkı yapabileceğine dair bulgular, debridmanın etkinliğine dair şüpheleri artırmaktadır (Segal ve diğerleri, 2006). Eklem kıkırdağı biyolojisi ve eklem biyomekaniği düşünülürse, debridmanın eklem biyolojisi için zararlı sonuçları olduğu düşünülmektedir (Hunziker, 2001).

2.8.4.1.4. Lazer Abrazyonu

Lazer kondroplastisi, eklem kıkırdağı ve menisküs dokusunun mekanik olarak kesilip cerrahi olarak çıkarılmasını sağlayan bir yöntemdir. Lazer ışığının, elektrotermal cihazlardan farklı olarak, dokuları pıhtılaştırmadan sulu bir ortamda kullanılabilmesi önemli bir avantajdır. Eklem kıkırdağı ve menisküs dokusunun avasküler yapısı nedeniyle kanın pıhtılaşması istenmeyen bir durumdur (Hunziker ve diğerleri, 2001). Lazer radyasyonunun eklem kıkırdağı onarımını doğrudan uyarmadığı bilinse de, biostimülan etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Torricelli ve diğerleri, 2001). Lazer ışığı, kondrositlerin bölünme yeteneklerini yeniden kazandırabilir ve anormal fibröz dokunun hiyalin kıkırdağa dönüşümünü teşvik edebilir. Ayrıca, mezenkimal kök hücrelerin sinovyal sıvı aracılığıyla hiyalin benzeri kondrositlere dönüşmesini uyarır. Bununla birlikte, lazer kullanımının bazı komplikasyonları arasında osteonekroz, kondroliz ve eklem kıkırdağı dejenerasyonu yer alabilir (Hunziker ve diğerleri, 2001) (Resim 11).



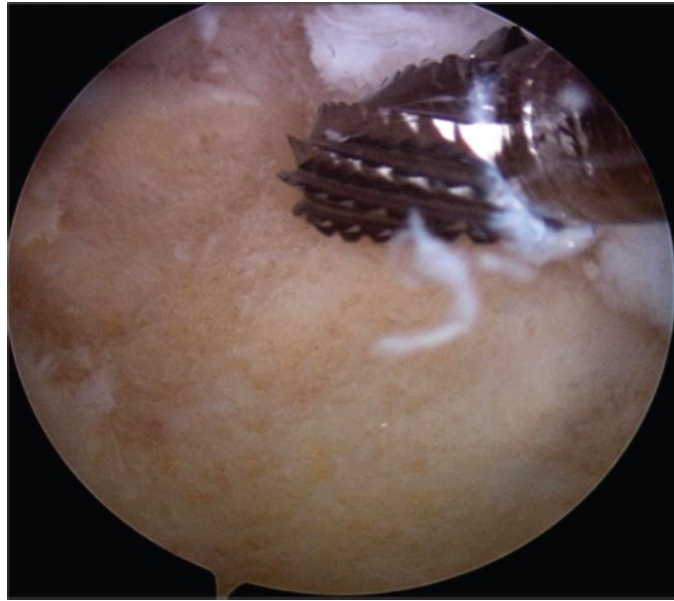
Resim 11. Lazer tedavisinden 2 ay sonra eklem kıkırdağı hasarının onarımı (domuz) X: Sağlıklı hiyalin kıkırdak 1: Kontrol (4 mm çapında ışınlanmamış defekt), 2: 6 mm çapında lazerle tedavi edilen defekt (Sobol ve diğerleri, 2011).

2.8.4.1.5. Abrazyon Kondroplastisi

Eklem yüzeyi stimülasyonunun bir diğer yöntemi abrazyon kondroplastisidir. Bu teknik, tam kalınlıkta kıkırdak kaybı olan bölgelerde 2 mm derinlikte oyuklar açarak bölgenin canlandırılma işlemidir (Segal, 2006). Artroskopik abrazyon artroplastisine öncülük eden Johnson, subkondral kemiğe penetrasyon olmaksızın sklerotik lezyonlarda oluşturulan intrakortikal defektlerin küçük kan damarlarını ortaya çıkardığını gözlemlemiştir (Johnson, 2001) (Resim 12). Abrazyon, tam kalınlıkta kıkırdak kaybı olan bölgelerde, sklerotik alana

kadar, yeterli kapiller kanama gözlemlenene kadar uygulanır (Freitag, 2020). Kapiller kanama, mezenkimal hücrelerin yüzeye göç etmesini ve bu hücrelerin kondroblastlara ve kondrositlere farklılaşmasını sağlar (Willers ve diğerleri, 2003). Kan pıhtısı ve ardından gelen iyileşme süreci, fibroblastları çeker ve bu hücreler fibrokartilaginöz bir yara dokusu oluşturur (Minas ve Nehrer, 1997). Fibröz kıkırdak, matriks bileşenlerinin çoğunu içerirken, önemli miktarda lifli bileşenler de bulundurur (Hunziker, 2002). Ancak, fibrokartilaginöz dokuda normal hiyalin kıkırdağa kıyasla proteoglikan (PG) moleküllerinin miktarı, dayanıklılık ve fonksiyon önemli ölçüde azalır (Suh ve diğerleri, 1997; Willers ve diğerleri, 2003). Bu nedenle, fibrokartilaginöz dokunun yük taşıma kapasitesinin bozulması nedeniyle abrazyon artroplastisinin sonuçları zamanla kötüleşme eğilimindedir (Willers ve diğerleri, 2003).

Abrazyon artroplastisi, minimal invaziv bir yöntem olarak kabul edilir ve insanlarda yapılan çalışmalarda, hastaların %66'sında olumlu sonuçlar elde edilirken, %20'sinde artan ağrı bildirilmiştir (Lubowitz, 2015). Abrazyon kondroplastisi uygulanan 104 hasta, 2 yıl süreyle takip edilmiş ve bu hastaların %78'inde subkondral iyileşme gözlemlenmiştir (Johnson, 2001).



Resim 12. Artroskopik Abrazyon Kondroplastisi (Freitag ve diğerleri, 2020).

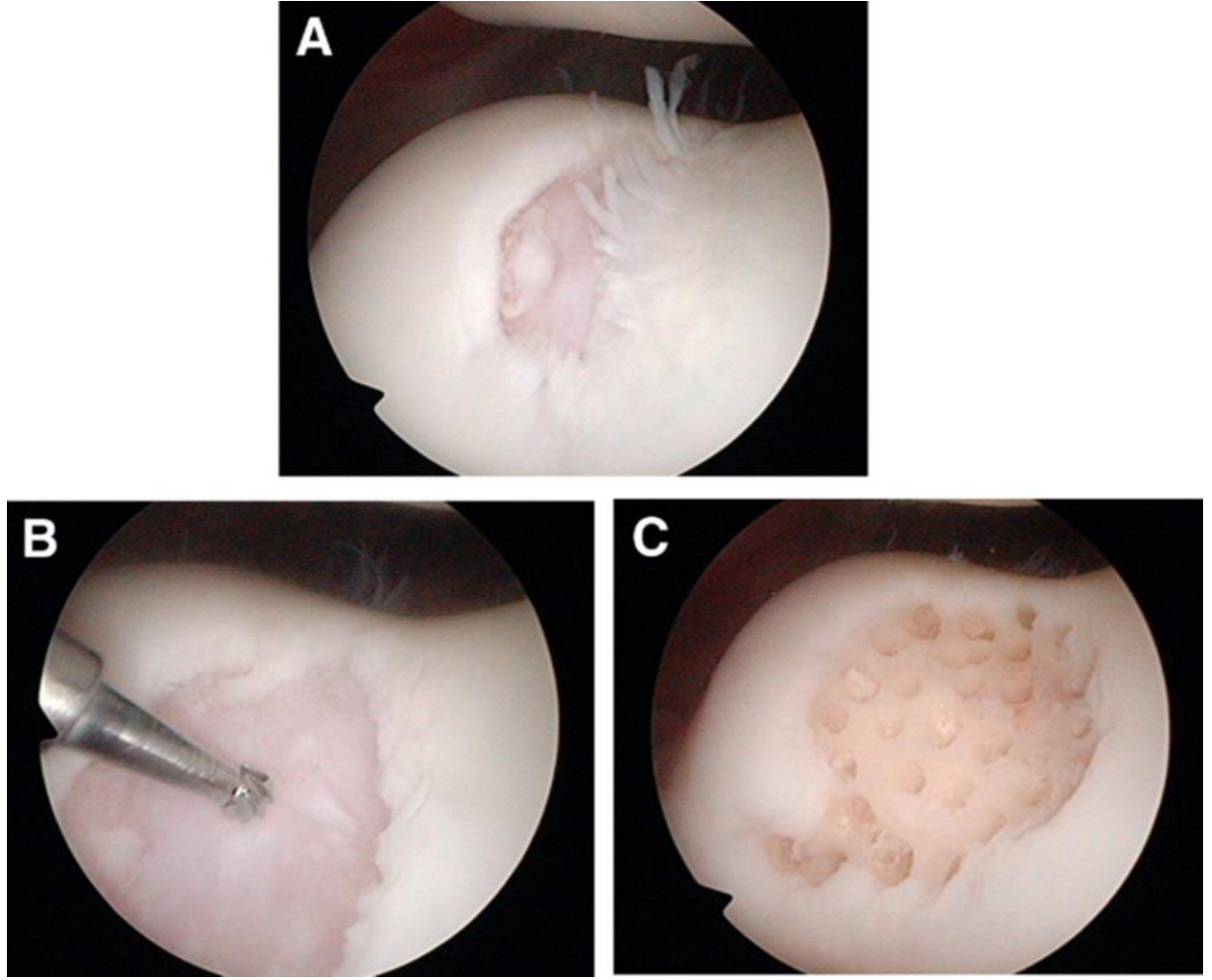
Artroskopik abrazyon sonrası eklem yüzeyleri incelendiğinde, bazı bireylerde, tip II kolajen içermeyen yoğun fibröz doku ile hiyalin kıkırdağa benzeyen, tip II kolajen bakımından zengin doku arasında değişen fibrokartilaginöz bir eklem yüzeyi olduğu gözlemlenmiştir. Subkondral abrazyonu takiben radyografik eklem aralığındaki artış, yeni bir eklem yüzeyinin oluşumunu temsil ettiği öne sürülmüştür. Ancak, bu yeni yüzeyin mutlaka semptomatik iyileşmeye yol açmadığı da gözlemlenmiştir (Segal, 2006).

2.8.4.1.6. Pridie Drilleme

Hasarlı eklem kıkırdağının altında yer alan subkondral kemik iliği boşluklarına terapötik delikler açma fikri, 1959 yılında Pridie tarafından ortaya atılmıştır ve amacı, spontan bir onarım reaksiyonu uyarmaktır (Hunziker, 2002; Chen ve diğerleri, 2009). Pridie'nin önerdiği delme yöntemi, 1990'larda mikrokirik tekniğinin savunulmasından önce onlarca yıl boyunca yaygın olarak kullanılmıştır. Her iki yöntem de kıkırdak defektlerini onarmak için kemik iliği elemanlarını harekete geçirmeyi amaçlar (Newman, 1998). Subkondral kemikteki delikler, kandan ve kemik iliğinden türetilen hücrelerin deliklere ve defektlere girmesine ve ardından bir kan pıhtısı oluşumuna izin verir (Resim 14). Akut yangısal yanıt ve hücre kemotaksisinden sonra klasik yara onarım periyodu, vaskülarize bir granülasyon dokusunun oluşumuna ve çoklu mezenkimal hücre tiplerine farklılaşma kapasitesine sahip mezenkimal progenitör hücrelerin proliferasyonuna yol açar (Chen ve diğerleri, 2009).

Pridie drilleme tekniğinin amacı, kısmi veya tam kalınlıkta kıkırdak yaralanmalarında subkondral plağı delerek kondrojenezi başlatmaktır. Bu işlem, fibrin pıhtısı, kan ve kemik iliği hücreleri, sitokinler, büyüme faktörleri ve vasküler invazyon gibi iyileşme için gerekli tüm vasküler aracılı unsurları ortaya çıkararak, semptomatik rahatlama sağlamak ve fibrokartilaginöz onarım dokusu ile yeniden yüzey oluşturmayı teşvik ederek eklem işlevselliğini geri kazandırmaktır (Newman, 1998; Hunziker, 2002). Hem deneysel hem de klinik çalışmalar histopatolojik olarak başlangıçta hiyalin benzeri bir kıkırdak görünümü varken, zamanla daha lifli hale gelip daha sonra bozulma eğilimi göstermiştir (Newman, 1998).

Delme işlemi, ısı nekrozu gerçekleşmemesi için sulu ortamda yapılmalıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar Kirschner teliyle delmenin daha iyi kemik iliği pıhtısı oluşumuyla sonuçlandığını göstermiştir (Gomoll, 2012). Tavşanlarda yapılan bir diğer çalışmada, mikrokirik ile drilleme yöntemi karşılaştırılmış ve Pridie drilleme yönteminde subkondral kemikte daha iyi onarım dokusu meydana geldiği ve daha az sklerotik alan olduğu belirlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2009; Chen ve diğerleri, 2011).



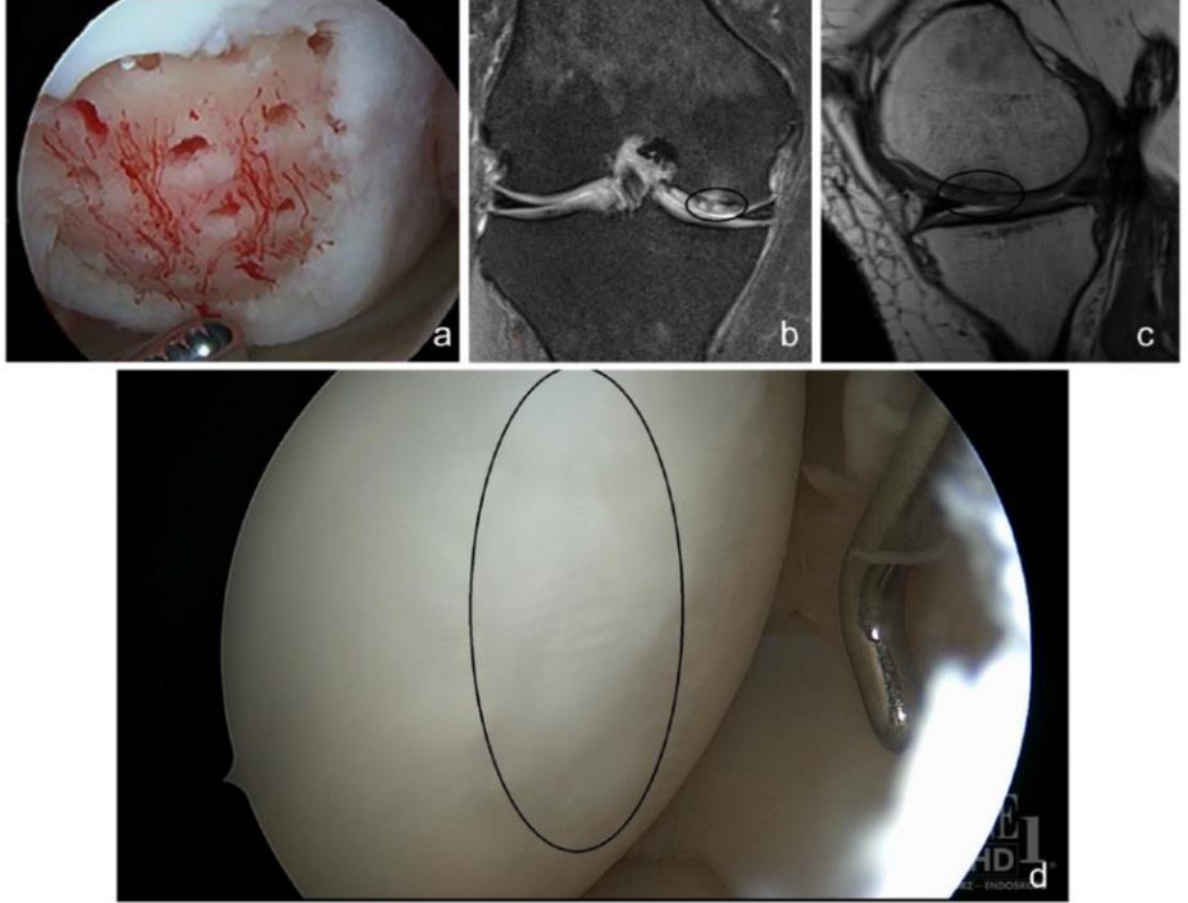
Resim 13. Subkondral drilleme. (A) Subcondral defekt. (B) 2 mm’lik drill. (C) Debridman, subkondral drill ve abrazyon kondroplastisinden sonraki görüntü (Saw ve diğerleri, 2011).

2.8.4.1.7. Mikrokırık Tekniği

Mikrokırık, minimal invaziv yapısı, teknik kolaylığı, sınırlı cerrahi morbiditesi ve nispeten düşük maliyeti sebebiyle birinci basamak tedavi olarak kabul edilen bir kemik iliği stimülasyon tekniğidir (Richter ve diğerleri, 2015). 1959’da Pridie, OA’lı dizlerde subkondral kemiğe delme yöntemiyle kıkırdak yüzeyini yeniden şekillendirdiler. Artroskopinin gelişmesiyle, Steadman ve arkadaşları, abrazyon ve debridman yöntemlerinin yerine geçen daha minimal invaziv bir teknik olan mikrokırığı geliştirmişlerdir (Camarero-Espinosa, 2016).

Mikrokırık tekniği, kıkırdak hasarlı bölgesine 4 mm derinliğinde, birbiri arasında 3-4 mm mesafe bulunan delikler açılma işlemidir (Chubinskaya ve diğerleri, 2015). Delikler Pridie yöntemine (Ø 2,0-2,5 mm) göre çok daha küçük (Ø 0,5–1,0 mm) olduğu için subkondral kemik tabakasının perforasyonunu ve biyomekaniği bozmaz (Hunziker, 2002). Mikrokırık, esas olarak, önemli kemik kaybı olmaksızın tam kalınlıktaki eklem kıkırdak hasarlarının tedavisi

için endikedir (Outerbridge Derece 3 ve 4). Bu artroskopik prosedürde önemli cerrahi komplikasyonlar nadirdir (Gomoll, 2012) (Resim 14). Mikrokırık tedavisinin dezavantajları arasında ameliyat sonrası kısıtlamalar, subkondral kist ve osteofit oluşumu riski ile sporcularda kötü sonuçlar yer alır (Chubinskaya ve diğerleri, 2015). Uzun vadeli çalışmalarda, mikrokırık tedavisi gören hastaların çoğunda iyileşme sağlanmış, başarıyı etkileyen faktörler arasında yaş, vücut kitle indeksi ve lezyon boyutu yer almıştır (Tetteh ve diğerleri, 2012).



Resim 14. (a) Medial femoral kondilin mikrokırık tedavisinden sonra artroskopik görünüm. (b, c) Osteokondral defektin dolmasını gösteren mikrokırıktan 1 yıl sonraki takip-koronal ve sagittal manyetik rezonans görüntüleri. (d) Mikro kırıktan 1 yıl sonra, önceki kusurun onarıcı doku ile dolduğunu gösteren ikinci artroskopi (Richter, 2016).

Mikrokırık, subkondral kemik kanamasına dayanan ve MKH'lerin subkondral kemikten toplanmasını sağlayan rejeneratif bir tekniktir. Bu süreçte fibrin pıhtısı oluşur ve 12-16 ay içinde fibrokartilaj dokuya dönüşür (Camarero-Espinosa, 2016). Subkondral penetrasyon sonrası oluşan doku, eklem kıkırdağının morfolojik, bileşimsel ve mekanik özelliklerinden yoksundur (Segal, 2006) Bu yüzden yük taşıma kapasitesinin zayıf olmasına ve klinik sonuçların zamanla kötüleşmesine yol açar (Chubinskaya ve diğerleri, 2015). Ayrıca, erken yük

taşıma veya yetersiz rehabilitasyon, iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir. Primatlarda yapılan çalışmalarda, mikro kırık sonrası iyileşmenin 6 haftadan uzun sürdüğü, bu nedenle erken ağırlık taşımanın iyileşmeyi bozabileceği belirtilmiştir (Segal, 2006).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, ortalama 7 yıllık takip süresinde, mikrokırık tedavisi geçiren hastaların %80'i kendilerini iyileşmiş olarak değerlendirmiştir. En fazla iyileşme, 35 yaş altı hastalarda görülmüştür. Mikrokırık sonrası yapılan biyopsilerde, hastaların yaklaşık %10'unda hiyalin kırıkta gözlemlenirken, çoğunlukla fibrokartilaj bulunmuştur. Ayrıca, 4 cm²'den küçük lezyonlar, ilk 2 yılda mikrokırık tedavisine daha iyi yanıt vermiştir. Sistemik incelemeler, mikrokırık sonrası 24 ay içinde diz fonksiyonunda belirgin bir iyileşme olduğunu, ancak 5 yıldan sonra tedavi başarısının kalıcılığı konusunda kesin bir sonuca varılamadığını göstermiştir (Richter ve diğerleri, 2015).

2.8.4.1.8. Spongializasyon

Spongializasyon, spontan doku iyileşme yanıtının uyarılmasına dayanır. Esas olarak patellar cerrahide lokal hasarlarda uygulanır. Lezyon bölgesindeki subkondral kemik tabakasının tamamen çıkarılmasını ve böylece süngerimsi kemiğin veya spongiozanın açığa çıkarılması amacıyla uygulanır. Kanamanın ardından şekillenen pıhtı onarım dokusuna dönüşür. Bu teknikle ilişkili ciddi dezavantajlar bildirilmemesine rağmen, popüler olamamıştır (Hunziker, 2002).

2.8.4.2. Açık Cerrahi İşlemler

Diz çevresindeki osteotomiler, OA tedavisinde uygulanan yöntemlerden biridir. 1950'lerin sonu ve 1960'larda Jackson, Waugh, Garipey ve Coventry gibi araştırmacıların yayınladığı makalelerle osteotomi önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Osteotomi, dizin ağırlık taşıyan eksenini değiştirerek, hasarlı bölmeyi boşaltmayı, ağrıyı azaltmayı, dejeneratif süreci yavaşlatmayı ve eklem replasmanını geciktirmeyi amaçlar (Rönn ve diğerleri, 2011). Proksimal tibial osteotomi, eklem hasarlarında en sık uygulanan palyatif cerrahi prosedürlerden biridir. Ortopedik yeniden hizalamanın diz eklemi içinde temas basıncında ve temas alanında bir değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. Ağrılı eklem hasarı vakalarında bu tür uygulamalar yapıldığında, hastalar genellikle uzun süre ağrılarından kurtulur. Bu nedenle, ağrıyı hafifletmek için osteotomi uygulanabilir. Bu tedavi prensibi kırıkta onarımı üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir ve osteotomiye bağlı lokal mekanik aşırı yüklenme sonucunda hasarlı dokunun dejenerasyonunu şiddetlendirmektedir (Hunziker, 2002).

Ağrıyı azaltmak ve artrodez öncesi zaman kazanmak amacıyla eklem hasarlarında eklem distraksiyonu bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak, eklem hareketsizliğinin nihayetinde eklem kıkırdığı dejenerasyonuna yol açtığı bilinmektedir, bu nedenle bu tedaviye biyolojik bir temel bulunmamaktadır. Tavşanlarla yapılan çalışmalar, sinovyal eklemlerin sürekli distraksiyonunun, osteoartrit dokuda görülen proteoglikan kaybı, kondroliz ve eklem kalınlığında azalma gibi değişikliklere yol açtığını göstermektedir (Hunziker, 2002).

Artrodez, OA vakalarında bir diğer cerrahi müdahaledir (De l' Escalopier ve diğerleri, 2016). Hiperekstansiyona neden olan eklem hasarları, luksasyon, palmar karpal ligament dejenerasyonu, immun ilişkili artrit, dejeneratif eklem hastalıkları, şiddetli yumuşak doku ve kemik doku travmaları ve şiddetli enfeksiyonlarda sıklıkla uygulanmaktadır (Yanık ve diğerleri, 2013). Artrodez, bir eklemi oluşturan kemiklerin ankilozu ile sonuçlanan cerrahi bir tekniktir. Genellikle ağrı ve disfonksiyon şiddetli olduğunda ve diğer cerrahi veya medikal yöntemlerin etkisiz olduğu, eklem normal işlevinin mümkün olmadığı durumlarda uygulanır. Başarılı bir artrodez için, eklem kıkırdığının kalsifiye kıkırdak tabakasına kadar debridman yapılması, eklem uygun bir pozisyonda hizalanması ve stabilizasyonunun sağlanması gerekmektedir (Zubrod ve Schneider, 2005).

Kalça displazisi, çaput femoris ve acetabulumun uyumsuzluğu nedeniyle erken kalça OA'sına yol açar ve eksizyon artroplastisi, ankiloz şekillenmiş hareketi azalmış ya da bir hastalığa bağlı olarak ağrı bulunan bu eklem hareket kazanmasını sağlayan cerrahi bir yöntemdir (Katz ve diğerleri, 2011). Bu yöntemde eklemi oluşturan kemik uçları rezeke edilmek suretiyle meydana gelen boşluktan faydalanılır. Burada oluşacak fibroz doku eklem serbest hareketini sağlar. Eksizyon artroplastisi prosedürü tam olarak uygulandığında, ağrı ortadan kalkar ve fonksiyonel yalancı bir eklem meydana gelir (Slatter 2003; Vasseur, 2003).

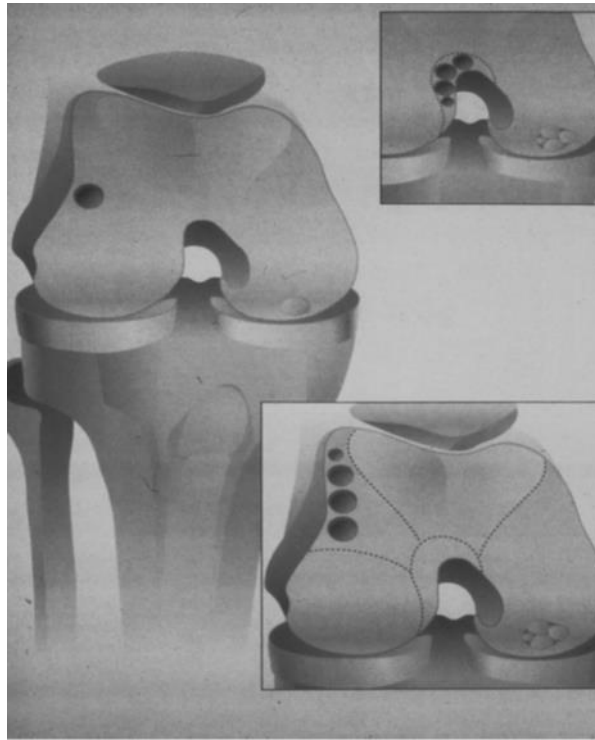
Total eklem replasmanı veteriner ortopedik cerrahide önemli bir yer edinmiştir. Total eklem replasmanı, hasarlı bir eklem yerine yapay protez yerleştirilerek eklem yeniden oluşturulması işlemidir. Günümüzde köpek ve kediler için total kalça protezi, köpekler için total dirsek protezi ve total diz protezi piyasada bulunmaktadır (Peck ve Marcellin-Little, 2012).

2.8.4.3. Transplantasyon, İmplantasyon ve Graft Teknikleri

2.8.4.3.1. Osteokondral Transplantasyon

Kıkırdak yüzeyi veya osteokondral defektlerin rekonstrüksiyonu için osteokondral greftler kullanılabilir. Bu greftler otolog (hastadan alınan) veya allojenik (donörden alınan)

olabilir (Rönn ve diğerleri, 2011). Osteokondral otogreft transferi (mozaikplasti) (Şekil 6), hastanın kendi kıkırdığından alınan küçük silindirik tıkaçların, ağırlık taşımayan bölgelerden alınarak lanindefekt alanına yerleştirilmesidir (Medveda ve diğerleri, 2018). Tedavi edilecek alanın 4 cm²'yi geçmemesi gerekir (Richter ve diğerleri, 2015). Bu yöntem defektin hiyalin kıkırdakla doldurulmasını sağlar ancak yaş, cinsiyet ve hasar boyutuna bağlı olarak sonuçlar değişebilir. Dezavantajlar arasında donör bölgesinde ağrı, donör dokusunun sınırlı miktarı, kıkırdak ve kemik çökmesi, uyumsuzluk ve yalnızca küçük ve orta boy defektlerde uygulanabilirlik yer alır. Ayrıca, cerrahi zorluklar, greftlerin eşit kıkırdak yüzeyi oluşturacak şekilde yerleştirilmesi gerekliliği de bir diğer zorluktur (Medveda ve diğerleri, 2018).



Şekil 6. Mozaikplasti tekniği (Nehrer, 2000).

Osteokondral otogreft ve mozaikplasti gibi yöntemler, kıkırdak defektini tek aşamada eklem kıkırdığıyla değiştirmeyi hedefler. Osteokondral otogreftten elde edilen sonuçlar genellikle iyi olmakla birlikte, donör bölgesi morbiditesi en büyük sorunlardan biridir (Harris ve diğerleri, 2010). Artroskopik veya mini açık teknikle yapılan bu prosedürün postoperatif tedavi süresi 6 hafta civarındadır, ancak ilk haftalarda greftin düzgün yerleşmesini sağlamak için hareket kısıtlaması önerilmektedir (Camarore-Espinosa, 2016).

Osteokondral allogreft transplantasyonu yönteminde donör saha morbiditesi riski olmadan, lezyonları onarmak için taze, soğuk, korunmuş kadavra dokusunu ya da sağlıklı bir donör dokusunu (olgun eklem kıkırdığı) kullanılır (Tetteh, 2012). Yaklaşım, kıkırdak onarım

yanıtı oluşturmaya çalışmaz, ancak doku kaybını, genellikle kadavralardan elde edilen sağlıklı eklem kıkırdağı ile değiştirmeyi sağlar (Hunziker ve diğerleri, 2015).

Kullanılan osteokondral allogreftlerin çoğu tazedir. Taze allogreftler, kondrosit canlılığını korumak için 4°C’de fizyolojik bir ortamda temin edilir ve saklanır. Çalışmalar, greftin 14 gün süreyle saklandıktan sonra hücre canlılığının %80,2 ile %91,2 arasında değiştiğini ve tedarikten 28 gün sonra (hücre canlılığı %28,9) kullanılmaması gerektiğini göstermiştir. Osteokondral allogreft transplantasyonu artroskopik olarak yapılabilir, ancak daha sıklıkla bir artrotomi gerektirir. Osteokondral implantasyondan önce doku, kalan kemik iliği elemanlarını azaltmak ve ortadan kaldırmak, hastalık bulaşma ve aşı immünojenisitesi riskini azaltmak için lavaj yapılmalıdır. Temizlenen greft hazırlanan yere yerleştirilir ve büyük boyutlu bir tampon kullanılarak hafifçe bastırılır (Tetteh ve diğerleri, 2012).

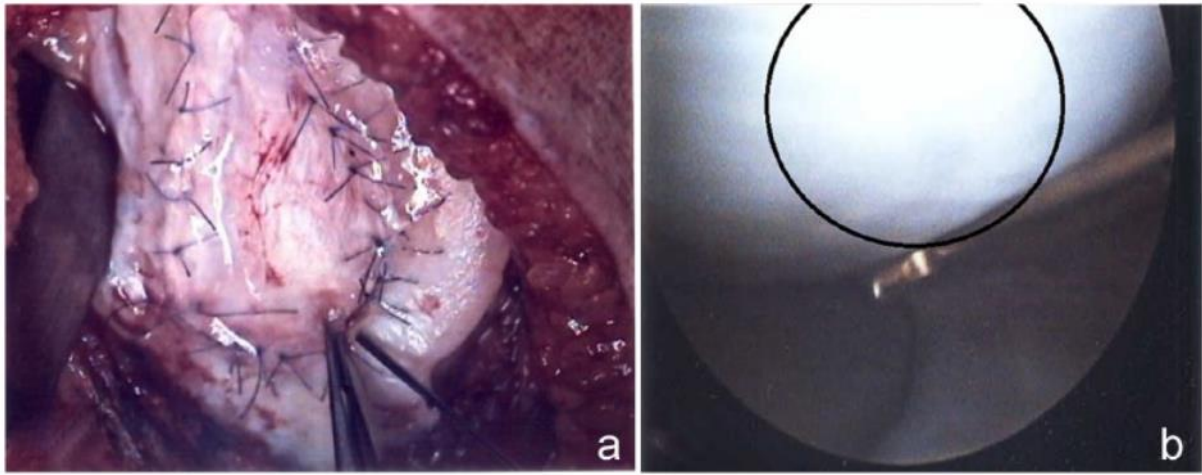
Osteokondral allogreftlerin en büyük avantajı, tek aşamalı bir prosedürle büyük osteokondral hasarları bile iyileştirme yeteneğidir. Ek olarak, eklem kıkırdağı hasarı fibrokartilaginöz doku yerine hiyalin kıkırdak ile değiştirilir. Dezavantajları arasında, greft mevcudiyeti, teknik zorluk, maliyet ve immünolojik problemler bulunmaktadır (Detterline ve diğerleri, 2005; Hunziker ve diğerleri, 2015). Ancak tümör rezeksiyonu, osteonekroz, travma, yaygın OA veya osteokondritis dissekans tarafından oluşturulan büyük osteokondral hasarı olan hastalar bu tedavi stratejisinden büyük yarar sağlamaktadır (Hunziker ve diğerleri, 2015).

2.8.4.3.2. Kondrosit İmplantasyonu

Otolog kondrosit implantasyonu (OKİ), 1994’te ilk kez dizdeki tam kalınlıkta kondral defektlerin tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır (Gikas ve diğerleri, 2009). Hiyalin benzeri kıkırdak oluşumu ile sonuçlanan, kıkırdak hasarının büyük olduğu ameliyat sonrası hastalarda rahatlama sağlayan restoratif bir tekniktir (Tetteh ve diğerleri, 2012). Hücreler artroskopik olarak toplanıp uygun ortamlarda kültürlenir, ardından defekt bölgesine enjekte edilerek periosteal bir flep ile kapatılır. Bu yöntem, başarılı klinik sonuçlar sağlamış, bazı hastalarda hiyalin benzeri onarım dokusu oluşturmuştur (Gikas ve diğerleri, 2009).

Otolog kondrosit implantasyonu, hiyalin veya hiyalin benzeri kıkırdak oluşturarak onarım yapmayı amaçlar (Harris ve diğerleri, 2010). OKİ, iki aşamalı bir prosedürdür. İlk aşamada artroskopi ile kıkırdak alınır (Chubinskaya ve diğerleri, 2015). Kültürlenmiş kondrositleri enjekte etmek için flebin proksimaline doğru küçük bir açıklık kullanılır. Kondrositler bir anjiyokateter kullanılarak iletilir ve implante edildikten sonra boşluk dikiş ve fibrin yapıştırıcı kullanılarak kapatılır (Resim 15) (Tetteh ve diğerleri, 2012).

Dezavantajları arasında periosteal flep toplama, hücre sızması, eşit dağılım sorunları, kondrosit dediferansiasyonu, fibrokartilaj oluşumu, mikrokırık sonrası yüksek başarısızlık oranları ve yüksek maliyetler bulunur. Ayrıca, artrofibrozis, greft hipertrofisi, delaminasyon gibi komplikasyonlar ve uzun süreli rehabilitasyon gereksinimi de mevcuttur (Chubinskaya ve diğerleri, 2015). Sadece küçük bir biyopsi alınmasına rağmen, bazı araştırmacılar bunun OA gelişme riskini artırabileceğini iddia etmektedir. OKİ tekniği oldukça popüler olmasına rağmen, mikrokırık veya Priddie delme gibi daha basit müdahalelere üstünlüğü belirlenmemiştir (Hunziker ve diğerleri, 2015).



Resim 15. (a) Süturlu flep ile otolog kondrosit implantasyonunun (OKİ) artroskopik görünümü. (b) Defektin onarıcı doku ile dolduğunu gösteren OKİ'den 1 yıl sonraki artroskopisi (Richter ve diğerleri, 2016).

Allojenik kondrositlerin kullanımıyla ilgili en büyük endişelerden biri, bir kırıkta lezyonunda çevredeki kırıkta ile bütünleşme yetenekleridir. Ayrıca allojenik kondrositlerin atlarda 8. haftada önemli ölçüde artan glikozaminoglikan (GAG) ve tip II kollajen içeriği ile hiyalin kırıkta ürettiği bildirilmiştir. Ancak allojenik kondrositler hayvanlarda etkili gibi görünse de bugüne kadar allojenik kondrosit implantasyonuna dair hiçbir klinik rapor bildirilmemiştir (Willers ve diğerleri, 2007).

2.8.4.3.3. Periosteal/Perikondrial Greftler

Eklem kırığının tam kalınlıktaki kusurlarında periosteum ve perikondrium transplantasyonu hem insanlarda hem de deneysel modellerde kullanılmıştır. Hasarı doldurmak için kullanılan periosteum veya perikondral greftlerin arasında bir farklılık görülmediği kanıtlanmıştır. Ancak periosteum daha kolay elde edilebildiği için perikondriuma göre daha sık kullanılır. Deneysel bir çalışma, periosteum flebi kullanıldığı vakaların %33'ünde onarım

dokusunun implante edilen periosteumdan kaynaklandığını, onarım hücrelerinin ise %67'sinin hem periosteum hem de kemik iliğinden geldiğini göstermiştir (Beris ve diğerleri, 2005).

2.8.5. Kitosan

Kitosan, kitinin alkali koşullarda deasetilasyonu ile elde edilen doğal bir polisakkarittir ve doku mühendisliği ile tıpta çok sayıda potansiyel uygulama alanına sahiptir. Yapısal olarak, kitosan, glukozamin ve N-asetilglukozamin birimlerinin β -1,4-glikozidik bağlarla birbirine bağlanmasından oluşan doğrusal bir polisakkarittir. Bu yapısı, kitosanın eklem kıkırdağındaki glikozaminoglikanlar (GAG'lar) ve hiyaluronik asit ile benzer özellikler taşımasına neden olur. Ekstrasellüler matriste (ESM) bulunan bu GAG'larla olan benzerliği, kitosanın eklem kıkırdağı onarımı için potansiyel bir biyomateryal olarak kullanılmasına olanak tanır. Kitosan, eklem kıkırdağı matris bileşenlerini simüle edebilir ve kondrojenez teşvik edebilir. Bu özelliği sayesinde, kitosan, osteoartrit (OA) gibi kıkırdak hasarına bağlı hastalıkların tedavisinde umut verici bir ajan olarak araştırılmaktadır (Nettles ve diğerleri, 2002).

Kitosan, biyoyumluluğu, biyolojik bozunabilirliği, toksik olmaması ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle doku mühendisliği ve tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle, biyolojik olarak parçalanabilir olması, kitosanın vücutta doğal bir şekilde bozulabilmesini ve tedavi sürecinde uzun süre vücutta kalmasını sağlar. Ayrıca, kitosanın biyolojik aktivitesi ve anti-inflamatuar etkileri, eklemdaki iltihaplanmayı azaltmaya yardımcı olur ve böylece kıkırdak hasarının önlenmesine ya da iyileşmesine katkı sağlar (Jayakumar ve diğerleri, 2010). Kitosan aynı zamanda antibakteriyel özelliklere sahip olup, bu sayede eklemdaki enfeksiyonları önleyebilir ve tedavi sürecini hızlandırabilir (Griffon ve diğerleri, 2006). Çeşitli çalışmalarda, kitosanın kondroprotektif etkiler gösterdiği ve kondrosit proliferasyonunu artırarak kıkırdak matris bileşenlerinin ekspresyon seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir (Costa-Pinto ve diğerleri, 2011).

Kitosanın, OA tedavisindeki rolü, özellikle eklem içi uygulamalarda oldukça önemlidir. İntraartiküler (IA) enjeksiyonlar, eklem hastalıklarının tedavisinde yaygın bir yöntem olup, kitosan bu yöntemde biyoyumlu ve etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Kitosan, inflammatuar mediyatörleri inhibe ederek sinovyal iltihabı azaltır, bu da eklemdaki ağrı ve iltihaplanmanın giderilmesine yardımcı olur (Mou ve diğerleri, 2021). Ayrıca, kitosanın kıkırdak bozulmasını engelleme ve sinovyal membran iltihabını önleme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler, kitosanın, OA ve diğer eklem hastalıklarının tedavisinde etkili bir biyomateryal olarak kullanımını desteklemektedir (Li ve diğerleri, 2018).

Kitosan, aynı zamanda, eklemdeki hücreler arasında etkileşimi kolaylaştıracak şekilde tasarlanabilen bir biyomalzemedir. Katyonik yapısı, kitosanın negatif yüklü hücrelerle ve vücut sıvılarıyla etkileşime girmesini kolaylaştırır, bu da dokuların iyileşmesini hızlandırır. Kitosanın bu özellikleri, onu doku mühendisliği uygulamaları için ideal bir malzeme yapmaktadır. Ayrıca, kitosanın hidrojen bağları oluşturabilme yeteneği, onun biyolojik olarak modifiye edilebilirliğini artırır ve farklı tedavi senaryoları için uygun formülasyonlar elde edilmesine imkan tanır (Oryan ve Sahvieh, 2017).

Birçok araştırma, kitosanın OA tedavisinde etkili bir biyomaterial olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Kitosan, kondrositlerin çoğalmasını teşvik eder, kıkırdak matrisi bileşenlerinin üretimini artırır ve eklemdeki iltihaplanmayı azaltır. Bu nedenle, kitosan, osteoartritis tedavisinde önemli bir terapötik ajan olarak kabul edilmektedir (Jayakumar ve diğerleri, 2010; (Mou ve diğerleri, 2021). Ayrıca, kitosanın, eklemdeki mekanik destek sağlama, hücre proliferasyonunu teşvik etme ve doku iyileşmesini hızlandırma özellikleri, onun doku mühendisliği uygulamalarında kullanımını cazip hale getirmektedir. Tüm bu nedenlerle, kitosan, hem biyomaterial hem de tedavi edici ajan olarak, eklem hastalıklarının tedavisinde büyük bir potansiyele sahiptir ve bu alandaki araştırmalar, kitosanın etkinliğini daha da ortaya koymaktadır (Costa-Pinto ve diğerleri, 2011; Li ve diğerleri, 2018).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, 10-12 haftalık yaşta 30 adet erişkin erkek Sprague-Dawley ırkı rat kullanıldı. Deney süresince ratlar her kafeste 5 rat olacak şekilde barındırıldı (Resim 16). Standart laboratuvar besinleri ile yem ve su erişimleri adlibitum olacak şekilde beslendi. Denemeye ratların 2 hafta adaptasyon süresinden sonra başlandı.



Resim 16. Ratların barındırılması

Çalışma, ADÜ-HADYEK'in 18 Temmuz 2022 tarih ve 64583101/2022/87 sayılı oluru ile yürütüldü.

3.2. Deneme Gruplarının Oluşturulması

Tüm ratlar, 35 mg/kg ksilazin + 87 mg/kg ketamin'in intraperitoneal enjeksiyonu (Resim 17) ile genel anesteziye alındı. Ratların sağ genu eklemine aseptik koşullarda 50 mikrolitre serum fizyolojik içerisinde 3mg sodyum iodoasetat çözeltisi (MIA) enjekte edilerek kronik osteoartritisi şekillenmesi için 2 hafta beklendi. Daha sonra ratlar rastgele şekilde kitosan (10

rat); hiyaluronik asit (10 rat) ve izotonik sodyum klorür (10 rat) grubuna ayrıldı. Her gruptaki ratların kontralateral diz eklemi kontrol grubu olarak kabul edildi.

Grup 1 (Kitosan Grubu): Ratlara 15. gün aseptik koşullarda genu eklemi içine, 1 kez 0,2 ml kitosan enjekte edildi.

Grup 2 (Hiyaluronik Asit Grubu): Ratlara 15. gün aseptik koşullarda genu eklemi içine, 1 kez 0,2 ml hiyaluronik asit enjekte edildi.

Grup 3 (İzotonik NaCl Grubu): Ratlara 15. gün aseptik koşullarda genu eklemi içine, 1 kez 0,2 ml izotonik sodyum klorür enjekte edildi.



Resim 17. Ratlarda intraperitoneal enjeksiyon

3.3. Klinik Muayene ve Değerlendirmeler

Bacak Postür Skorlaması: Tüm gruptaki hayvanlara sodyum iodoasetat enjeksiyonu öncesi, önceden belirlenmiş eklem içi enjeksiyonların öncesi ve sonrasındaki 7. ve 14. günlerde ilişkili bacak postür skorlaması ve topallık değerlendirmesi yapıldı. Bu, değerlendirme için Sluka ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilen skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 1)

Tablo 1. Bacak postürüne göre OA derecelendirmesi (Sluka ve diğerleri, 1997)

Skor	Bulgular
0	Normal
1	Ayak parmaklarında bükülme
2	Ayakta eversiyon
3	Kısmi ağırlık taşıma
4	Ayağa ağırlık vermeme ve kaçınma
5	Ayağa hiç ağırlık vermeme hatta ayağın herhangi bir temasından kaçınma

3.3.1. Diz Çevresinin Ölçümü

Tüm gruplardaki hayvanlara sodyum iodoasetat enjeksiyonu öncesi, önceden belirlenmiş eklem içi enjeksiyonların öncesi ve sonrasındaki 7. ve 14. günlerde ilgili diz bölgesi çepeçevre bir bant ile ölçülerek eklem şişkinlik derecesi belirlendi (Resim 18).



Resim 18. Diz çevresi ölçümü

3.3.2. Canlı Ağırlık Takibi

Tüm gruplardaki hayvanlar getirildikleri günden itibaren haftalık olarak tartılarak canlı ağırlık değişimi takip edildi.

3.3.3. Radyolojik Muayene ve Skorlama

Tüm gruplarda hayvanların ilgili diz eklemlerinin Anterior/Posterior ve Medio/Lateral pozisyonda (Resim 19) röntgenleri tüm gruplardaki hayvanlara sodyum iodoasetat enjeksiyonu

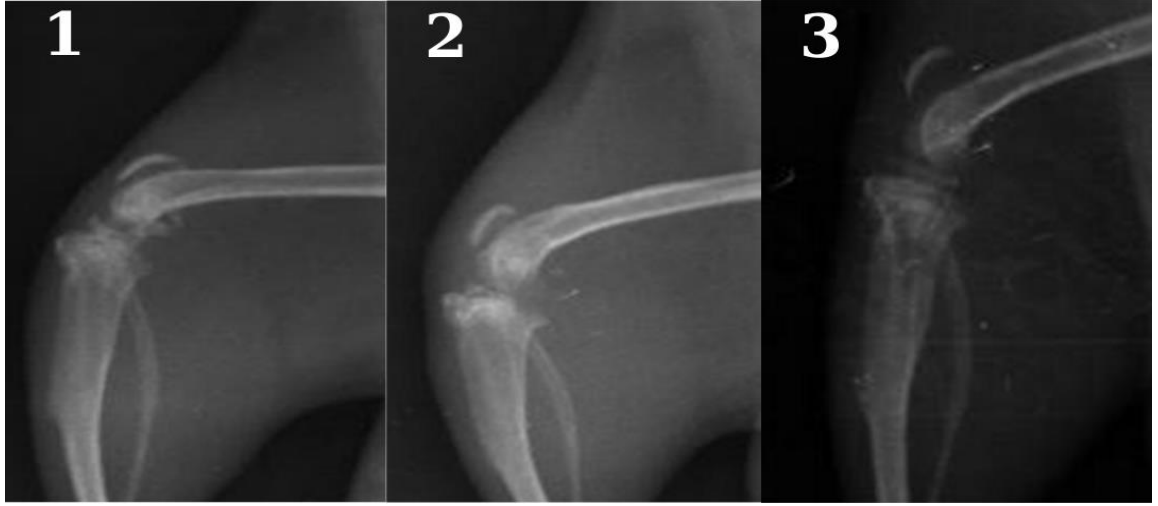
öncesi, önceden belirlenmiş eklem içi enjeksiyonların öncesi ve sonrasındaki 7. ve 14. günlerde alınarak değerlendirildi. Radyolojik muayene bulgularına göre OA derecesi Evans ve arkadaşları (1994) tarafından geliştirilen skarlama sistemi kullanılarak değerlendirildi (Tablo 2).



Resim 19. Ratlarda röntgen çekimi

Tablo 2. Radyolojik bulgulara göre OA derecelendirmesi (Evans ve diğerleri, 1994; Kashima ve Itoman, 2009)

Eklem Aralığında Daralma		Subkondral Kemikte Sklerozis		Osteofit Oluşumu	
Derece	Lezyon	Derece	Lezyon	Derece	Lezyon
0	Normal	0	Normal	0	Normal
1	Hafif	1	Hafif	1	Proksimal tibia üzerinde osteofitler
2	Kısmi	2	Orta	2	Femoral kondül üzerinde osteofitler
3	Eklem aralığının yok olması	3	Şiddetli	3	Hem proksimal hem de femoral kondül üzerinde osteofitler



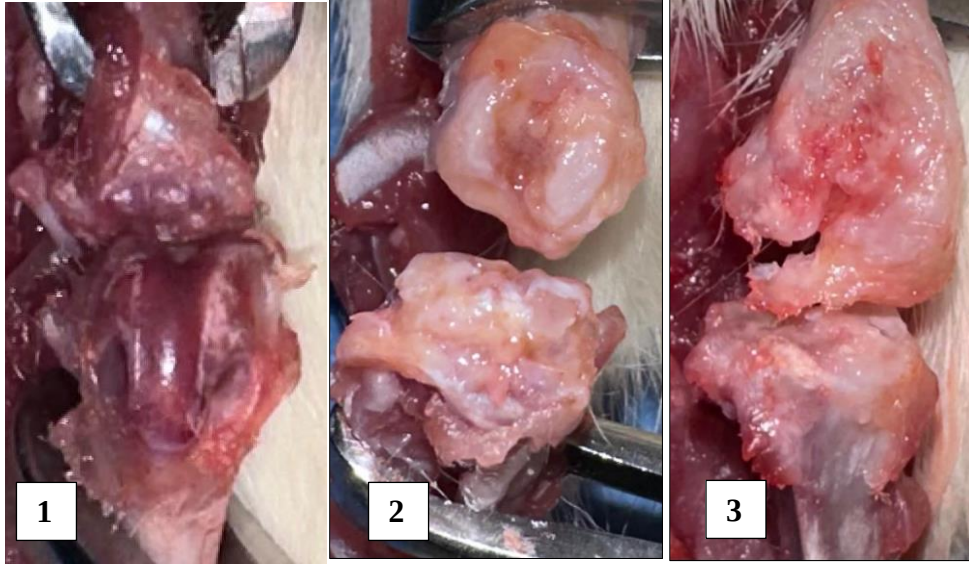
Resim 20. Tedavi sonrası 14. gün izotonik (1) grubu, Ostenil (2) grubu kitosan (3) grubu lateral radyografik görüntü

3.4. Makroskopik Muayene

Deneme sonunda tüm muayeneler tamamlandıktan sonra ratlara yüksek dozda ketamin enjeksiyonu ile ötenazi uygulandı. Sonra ilgili ekstremit ekleminin diseksiyonu yapılarak fotoğrafı çekildi. Bennet ve arkadaşları (1942) tarafından geliştirilen skorum sistemi kullanılarak OA'nın şiddetine göre skorlandırıldı (Tablo 3)

Tablo 3. Makroskopik bulgulara göre OA derecelendirilmesi (Bennet ve diğerleri, 1942; Byers ve diğerleri, 1970)

Skor	Derece	Makroskopik Bulgular
0	Normal	Normal - Görülebilir bir değişiklik yok.
1	Hafif	Hafif düzensizlik; yüzeyde granüllerlenme; kırıkta renk değişimi; sığ oluklar veya çizikler; küçük erozyonlarla birlikte veya erozyon olmaksızın kırıkta yüzeyel saçaklanma, bölünme ve delinmeleri
2	Orta	Fokal kırıkta kaybı; yaygın ülser ve/veya hemorajik alanları ile birlikte yukarıdaki değişikliklerin belirgin derecede bulunması
3	Şiddetli	Tam kırıkta dejenerasyonunun bulunduğu geniş alanlar; subkondral kemiğin açığa çıkması ve sertleşmesi; Kemik şeklinde belirgin bir anormallik



Resim 21. İzotonik (1) ostenil (2) kitosan (3) grubu ötenazi sonrası makroskopik görüntüsü

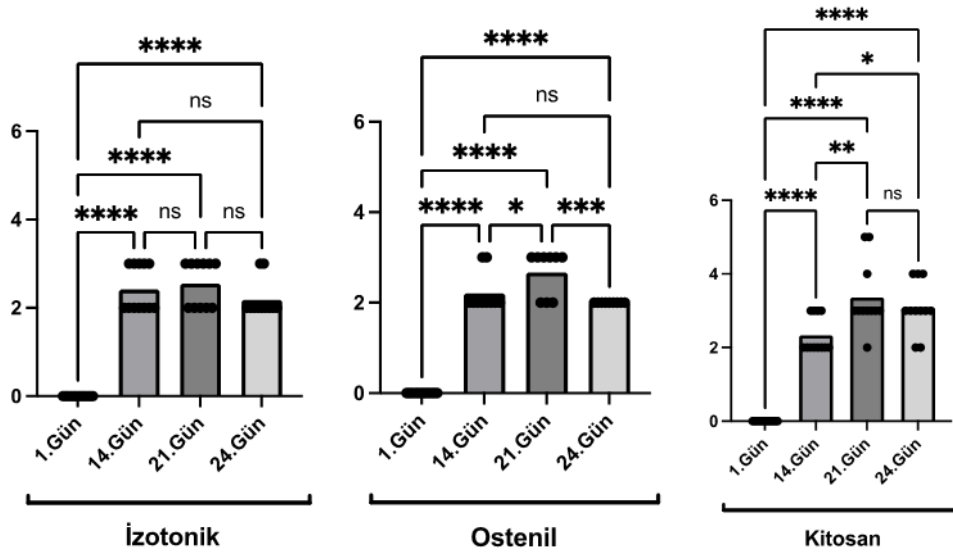
3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Ordinary One Way Anova, Two Way Anova (Mixed Model) ve Tukeys Multiple Comparision Test kullanılmıştır.

4. BULGULAR

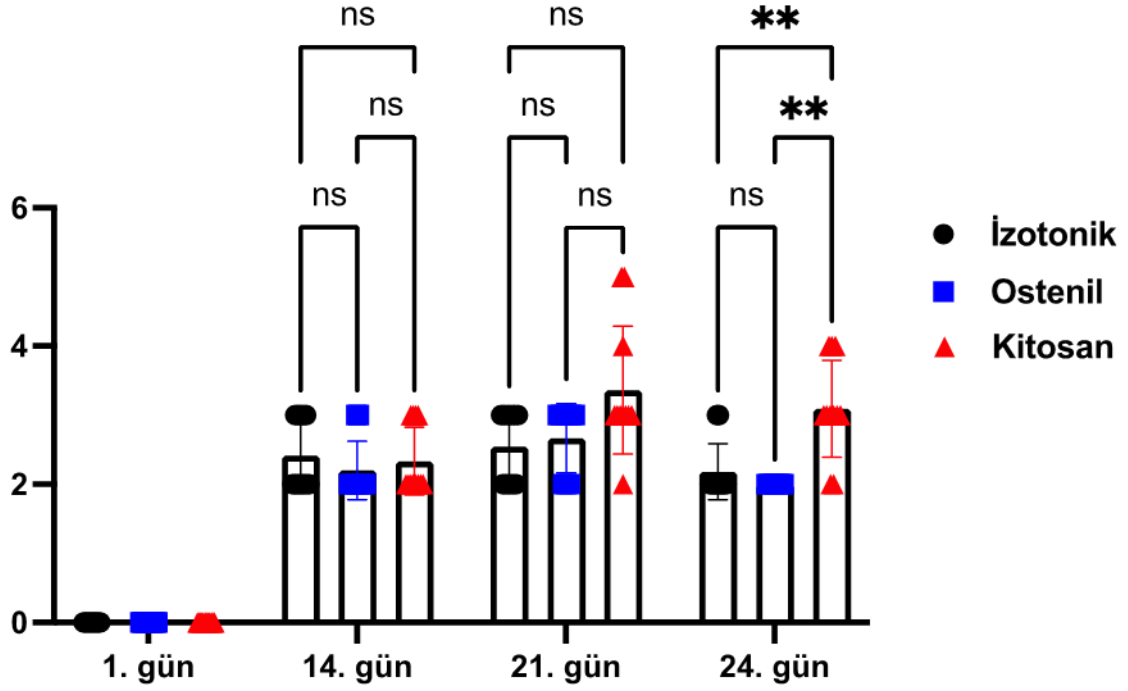
4.1. Klinik Muayene ve Değerlendirmeler

Bacak postür skorlaması (BPS) için 2 haftalık bir adaptasyon sürecinden sonra kronik OA oluşturmak için genu eklemine MİA uygulanmış ve 2 hafta sonra yapılan değerlendirmede gruplar arasında belirgin bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Bu değerlendirme sonrasında tüm gruplara eklem içi enjeksiyon uygulanmıştır. Eklem içi enjeksiyondan sonra 7. günde yapılan değerlendirmede tüm grupların BPS değerlerinin bir önceki değerlendirmeye göre yükselmeye devam ettiği ancak yine gruplararası değerlendirmede herhangi bir farklılığın olmadığı belirlenmiştir. Tedavi amacıyla uygulanan eklem içi enjeksiyon sonrası 14. günde BPS değerlerinin Hiyaluronik asit (Ostenil) ve izotonik sodyum klorür grubunda azaldığı, kitosan grubunda bir önceki değerlendirmeye göre arttığı görülmüştür. 24. günde bacak postür skorları karşılaştırıldığında izotonik ve hiyaluronik asit gruplarında kitosan grubundan daha düşük ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.005$) (Şekil 7) (Şekil 8).



Şekil 7. Bacak postür skorlaması

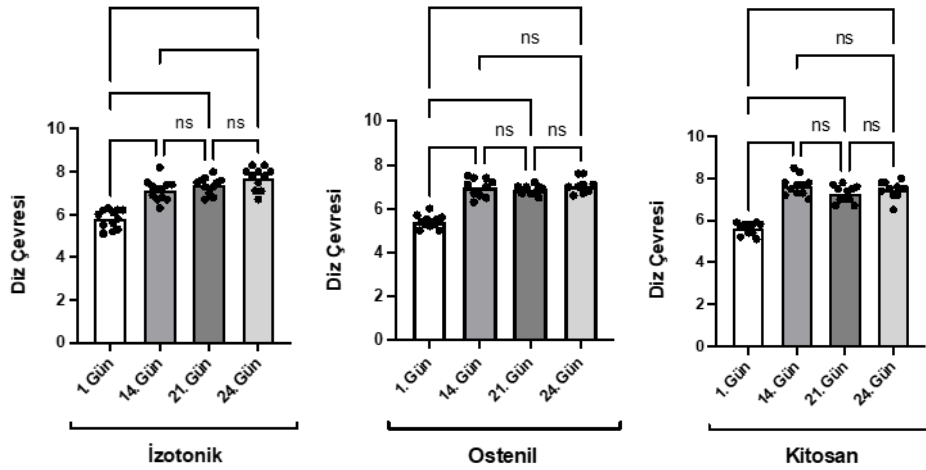
Ns: Anlamlı fark yok, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$, ***: $p < 0.0005$, ****: $p < 0.0001$



Şekil 8. Bacak postür skorlaması

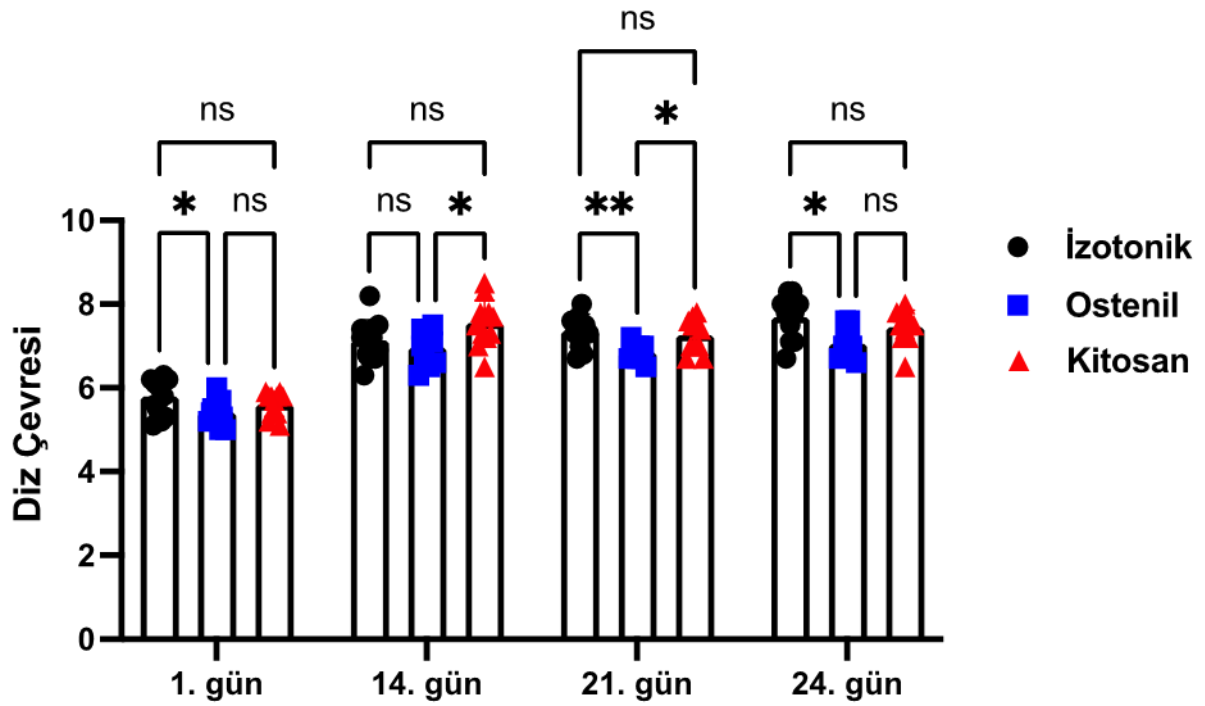
Ns: Anlamlı fark yok, **: $p < 0.005$

Diz çevresi ölçümü (DÇÖ) için 2 haftalık bir adaptasyon sürecinden sonra OA oluşması için genu eklemine MİA uygulanmış ve 2 hafta sonra yapılan değerlendirmede tüm gruplarda belirgin bir artış görüldü (Şekil 9). Böylelikle tüm gruplarda eklem hasarı oluştuğu anlaşılmış, ardından tüm gruplara önceden belirlenen eklem içi uygulamalar yapılmıştır. 21. ve 24. günlerde izotonik grubunun diz çevresi ölçümünün ostenil grubuna göre daha geniş olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır ($p < 0.005$, $p < 0.05$). Ayrıca ostenil ile kitosan grubu arasında 14. ve 21. günlerde yapılan karşılaştırmalarda ostenil grubunun diz çevresi ölçüm değerleri kitosan grubuna göre daha iyi bulunmuş, bu farkın hiyaluronik asitin osteoartritin sebep olduğu inflamasyonu daha iyi engellediğinden ileri geldiği düşünülmüştür. İki grup arasında ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak fark yaratmıştır ($p < 0.05$). Buna karşın izotonik ile kitosan grupları arasında tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Bu bulgular, eklem içi ostenil uygulamasının eklem içi izotonik ve eklem içi kitosan uygulamasına göre bazı zaman noktalarında anlamlı düzeyde farklı etkiler göstermiştir (Şekil 10).



Şekil 9. Diz çevresi ölçümü

Ns: Anlamlı fark yok, *: $p < 0.05$, ****: $p < 0.0001$

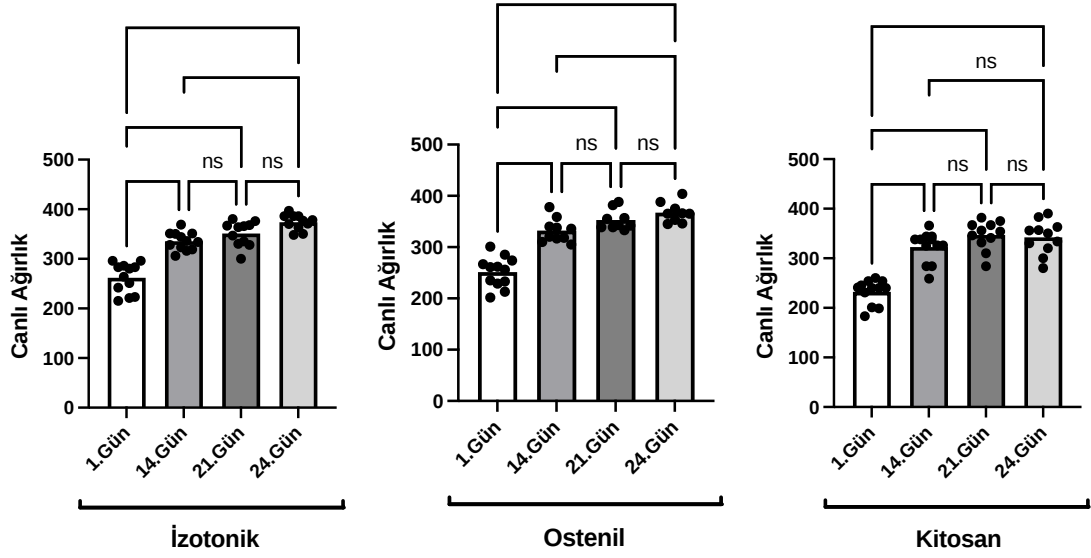


Şekil 10. Diz çevresi ölçümü

Ns: Anlamlı fark yok, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$

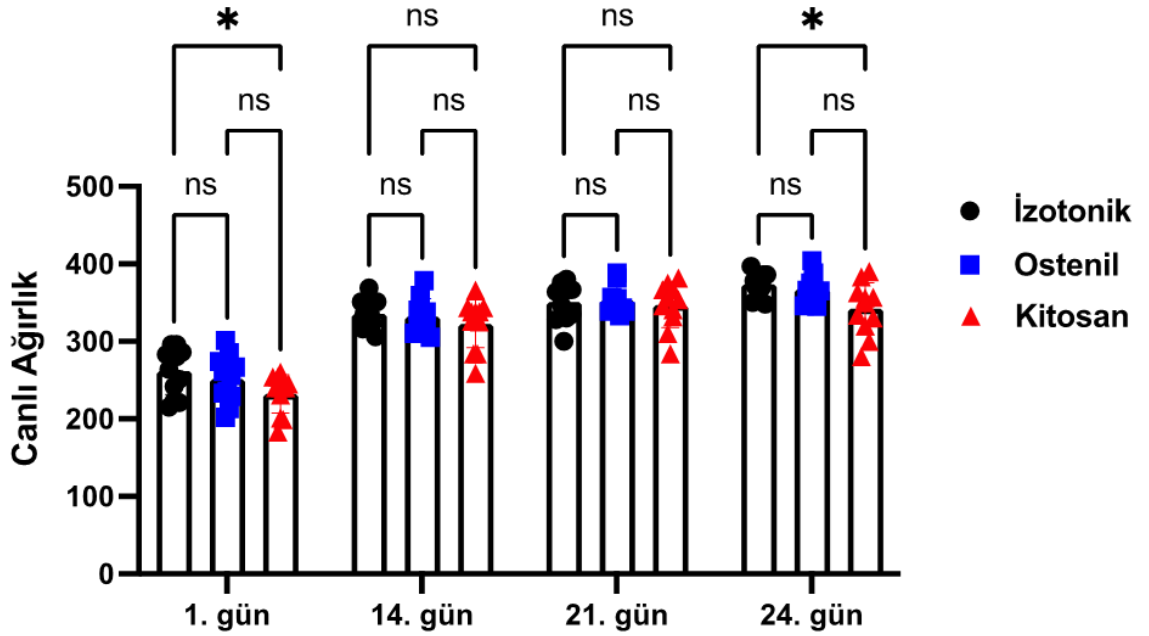
Çalışmanın 1., 14., 21. ve 24. gün canlı ağırlık artış verileri incelendiğinde, 1. gün, İzotonik ve kitosan arasındaki fark anlamlı bulunmuşken, diğer karşılaştırmalar anlamlı bulunmadı. 14. gün ise hiçbir karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı. 21. günde de benzer şekilde tüm karşılaştırmaların p değerleri 0.05'ten büyük olup, anlamlı fark bulunmamıştır. 24. gün ölçümlerinde izotonik grubunun canlı ağırlık değerleri kitosan grubuna göre daha yüksek

bulunmuştur. Bu yükseklik izotonik ve kitosan grubu arasında istatistiksel olarak fark yaratmıştır. Diğer karşılaştırmalar ise anlamlı fark göstermemiştir (Şekil 11) (Şekil 12).



Şekil 11. Canlı ağırlık ölçümü

Ns: Anlamlı fark yok



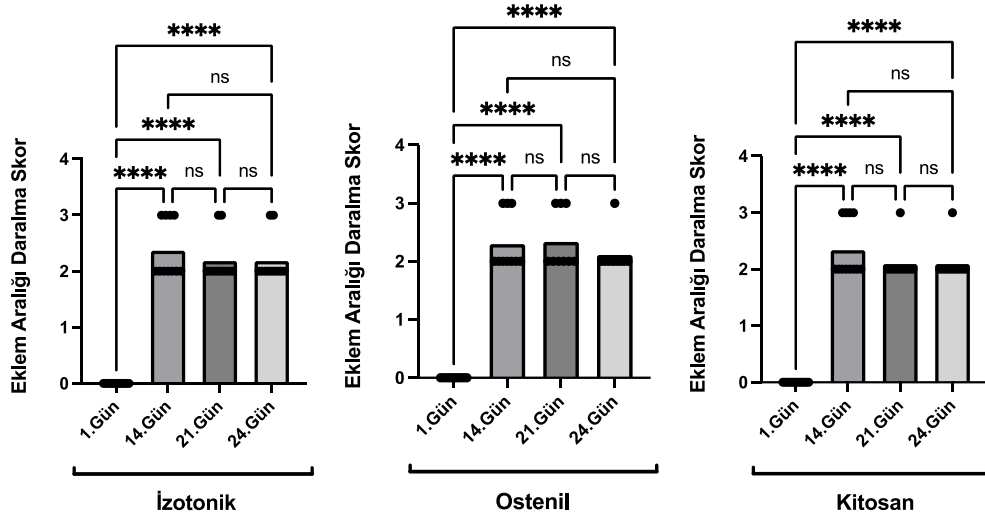
Şekil 12. Canlı ağırlık ölçümü

Ns: Anlamlı fark yok, *: p<0.05

4.2. Radyografik Muayene ve Değerlendirmeler

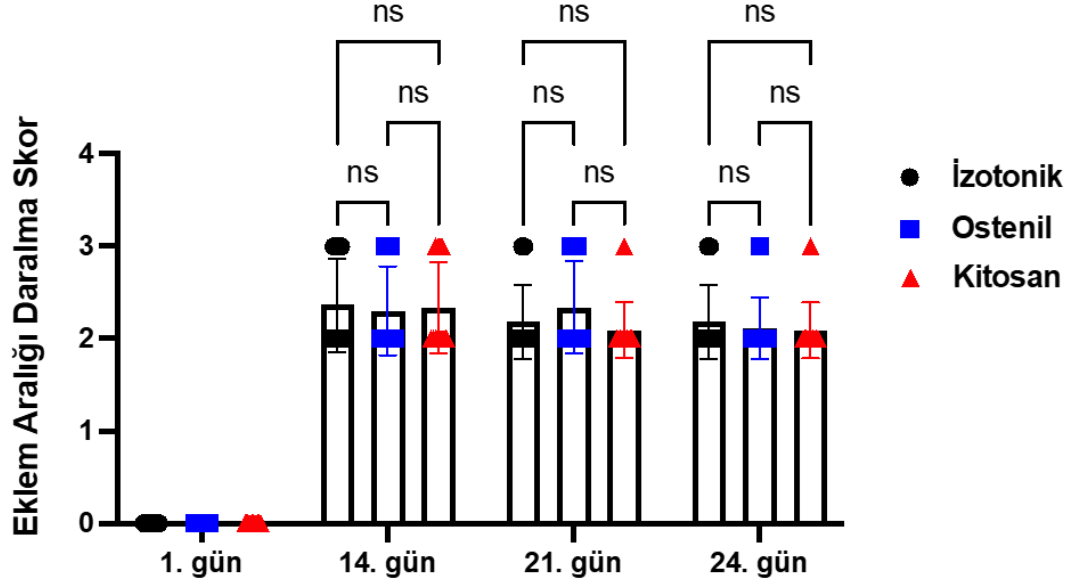
Tüm gruplardaki hayvanların ilgili genu eklemlerinin röntgenleri, klinik muayenesi tamamlandıktan ve anestezi uygulaması yapıldıktan sonra Anterior/Posterior (AP)-Posterior/Anterior (PA) ve Medio/Lateral (ML) pozisyonda alınmıştır ve gruplar arası günlere göre değerlendirmeler yapılmıştır.

14. gün eklem aralığı daralma skorlaması verileri değerlendirildiğinde, izotonik ve ostenil, izotonik ve kitosan ile ostenil ve kitosan grupları arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, 21. günde yapılan karşılaştırmalarda da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. 24. gün verileri incelendiğinde de gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 13) (Şekil 14).



Şekil 13. Eklem aralığı daralma skorlaması

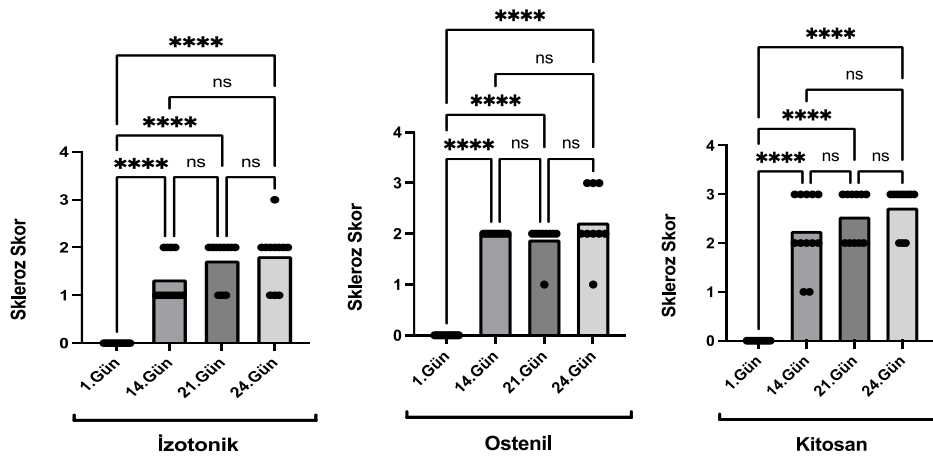
Ns: Anlamlı fark yok, **** : $p < 0.0001$



Şekil 14. Eklem aralığı daralma skorlaması

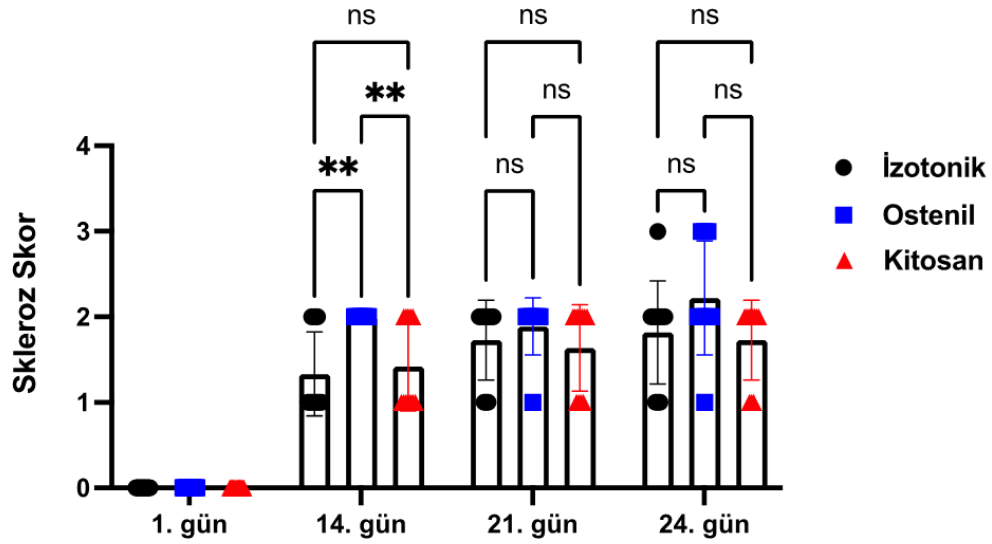
Ns: Anlamlı fark yok

Subkondral skleroz skorlaması incelendiğinde, Tüm gruplarda 1. gün ile tekrarlayan ölçüm günlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlenmiştir (Şekil 15). 24. gün verilerinde, izotonik ve ostenil, ostenil ve kitosan arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur. Ancak, izotonik ve kitosan karşılaştırmasında fark anlamlı değildir. 21. ve 24. gün verilerinde ise fark bulunmamaktadır. Sonuç olarak, sadece 14. Günde ostenil grubunda subkondral skleroz hem izotonik hem de kitosan grubuna göre daha az gelişmiştir, bu durum istatistiksel anlamda bir fark yaratmıştır (Şekil 16).



Şekil 15. Subkondral skleroz skorlaması

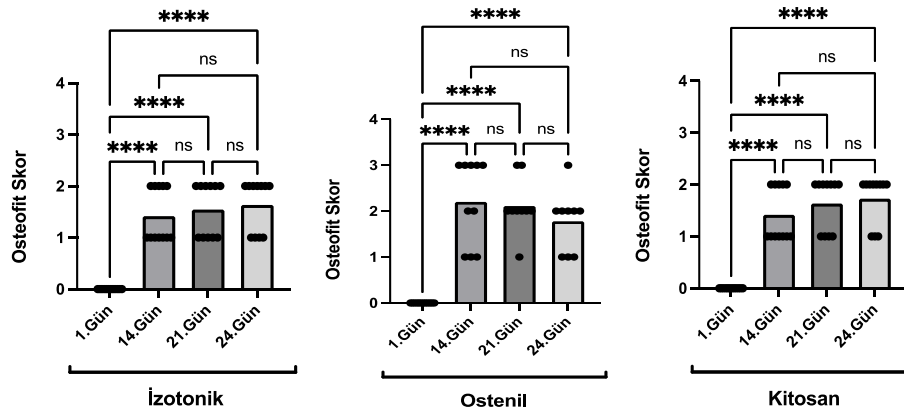
Ns: Anlamlı fark yok, **** : $p < 0.0001$



Şekil 16. Subkondral skleroz skorlaması

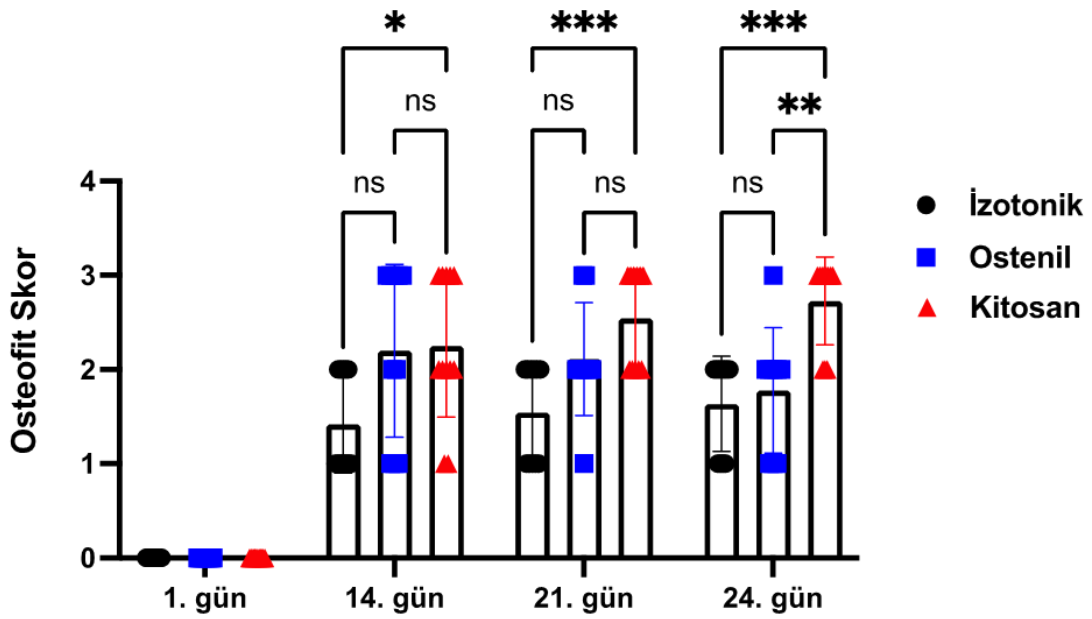
Ns: Anlamlı fark yok, **: $p < 0.005$

Osteofit skorları incelendiğinde tüm gruplarda 1. gün ile 14.-21. ve 24. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (Şekil 17). 14. gün izotonik ve kitosan grubu arasında yapılan karşılaştırmada kitosan grubunun osteofit skoru izotonik grubuna göre daha yüksek bulunmuş, bu yükseklik iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmıştır. Ancak izotonik ve ostenil ve ostenil ve kitosan karşılaştırmalarında fark anlamlı değildir. 21. günde de 14. Gün ile benzer şekilde izotonik ile kitosan karşılaştırması anlamlıdır, diğer karşılaştırmalar anlamlı değildir. 24. günde ise, kitosan grubunun osteofit skoru izotonik ve ostenil grubuna göre daha yüksek bulunmuş, bu yükseklik gruplar arasında anlamlı fark yaratmıştır. Ancak 24. gün verilerinde izotonik ve ostenil grubu arasında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir (Şekil 18).



Şekil 17. Osteofit skorlaması

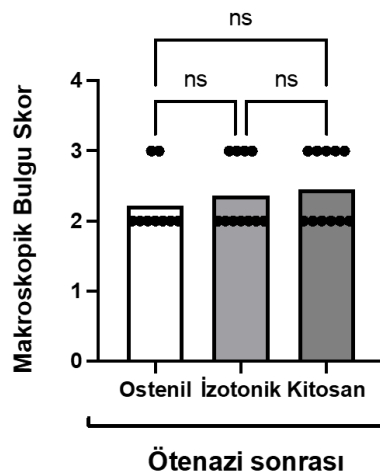
Ns: Anlamlı fark yok, **** : $p < 0.0001$



Şekil 18. Osteofit skorlaması

Ns: Anlamlı fark yok, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$, ***: $p < 0.0005$

Postmortem yapılan incelemeler sonucunda tüm gruplarda fokal kırık kayı, yaygın ülser ve hemorajik alanlar veya tam kırık dejenerasyonunun bulunduğu geniş alanlar, subkondral kemiğin açığa çıkması gibi bulgular elde edilmiştir. Ostenil, izotonik ve kitosan grupları arasında yapılan çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Grupları arasında elde edilen farklar, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Şekil 19).



Şekil 19. Makroskopik bulgu skorlaması

Ns: Anlamlı fark yok

5. TARTIŞMA

Osteoarthritis, osteofit oluşumuyla ilişkili subkondral kemikte ve düşük dereceli inflamasyon eşliğinde ortaya çıkan dejeneratif süreçlerle karakterize, eklem ağrısı ve fonksiyon kaybına yol açabilen bir eklem hastalığıdır (Allen ve diğerleri, 2010). İntraartiküler tedaviler OA tedavisinde önemli bir yer tutar. En büyük avantajlarından biri, kardiyovasküler hastalık ve kanama bozuklukları gibi çeşitli sağlık problemi olan hastalarda dahi güvenli olmalarıdır. Çünkü ilaç doğrudan eklem boşluğuna uygulanır, sistemik dolaşıma katılmaz bu da yan etkileri azaltır. İntraartiküler tedavi daha yüksek biyoyararlanım sağlar, çünkü ilaç doğrudan hedef alana, yani eklem boşluğuna uygulanır ve daha düşük dozlarla etkin sonuçlar elde edilebilir (Wehling ve diğerleri, 2017).

OA tedavisinde intraartiküler tedavi seçeneklerinin etkinliğini değerlendiren klinik çalışmada intraartiküler izotonik NaCl kullanımının ağrı üzerinde yarattığı etkiyi araştırmıştır. Çalışma, intraartiküler izotonik NaCl enjeksiyonlarının diz osteoartritindeki kısa ve uzun dönem ağrı azaltıcı etkilerini incelemiştir. Kısa vadede, intraartiküler NaCl enjeksiyonu, 1705 hasta üzerinde yapılan 32 çalışmada diz ağrısını anlamlı şekilde azaltmıştır. Uzun vadede ise, 1445 hasta üzerinde yapılan 19 çalışmada benzer şekilde ağrı azalması gözlemlenmiştir. Çalışmada, intraartiküler izotonik NaCl enjeksiyonları ile ilişkili ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Bu sonuçlar, intraartiküler tedavilerin etkinliğini değerlendiren araştırmalarda NaCl kullanımının önemini vurgulamaktadır (Altman ve diğerleri, 2016). Ratlarda diz OA modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, kontrol grubu olarak izotonik NaCl ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. 48 rat, kontrol grubu (0.9% NaCl) ve OA grubu (monosodyum iodoasetat ile OA indüksiyonu) olarak ikiye ayrılmıştır. OA grubu, kontrol grubuna kıyasla Roto-rod testi, yük taşıma testi ve Von Frey testi gibi fonksiyonel testlerde daha düşük performans sergilemiştir. Ayrıca, OA grubunda radyolojik değerlendirmeler ve mikroskopik incelemeler, sinovyal membranda inflamasyon ve eklem dejenerasyonu gibi patolojik değişiklikleri göstermiştir. Sonuç olarak, OA modeli, izotonik NaCl grubuna göre daha belirgin işlevsel ve radyolojik bozulmalar sergileyerek, OA'nın ilerlemesiyle ilişkili önemli değişiklikleri izlemekte etkili bir model olarak değerlendirilmiştir (Morais ve diğerleri, 2016). Araştırmamızda bir grupta izotonik NaCl kullanılmasının nedeni yukarıda belirtilen bilimsel kaynaklarda izotonik NaCl'nin OA'te etkili bir model olarak kullanılmasıdır.

Bir çalışmada, MİA ile OA modeli oluşturulmuş Sprague-Dawley ratları kullanılmıştır (125-175 g). Ratların sağ dizlerine infrapatellar ligament üzerinden intra-artiküler MIA enjeksiyonu yapılmıştır. MİA, %0,9 steril salin içinde çözülüp 25 µL'lik bir hacimde, 26 gauge, 0.5 inçlik bir iğne ile uygulanmıştır. Kontrol grubundaki ratlara ise, sağ dizlerine 25 µL %0,9 steril salin intra-artiküler enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışma, MİA ile indüklenen OA modelinin, insanlarda görülen OA ağrısına benzeyen özellikler gösterdiğini ve bu modelin, OA ile ilişkili ağrı ve analjezik tedavi etkilerini incelemek için uygun bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır (Combe ve diğerleri, 2004). Başka bir çalışmada, MİA enjeksiyonunun ratların patellofemoral ekleminde osteoartrit neden olduğu histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Enjeksiyon sonrası, OA'ya özgü fibrilasyon, yarıklar, erozyon ve osteofit oluşumu gibi karakteristik değişiklikler gözlemlenmiştir. MİA'nın dozu, OA'nın ilerleme hızını etkileyen önemli bir faktördür; 1.0 mg'lık doz, 0.2 mg'lık doza göre daha hızlı bir ilerlemeye yol açmıştır (Takahashi ve diğerleri, 2018). Literatür verilerde OA oluşturmak için MİA enjeksiyonunun yeterliliği kanıtlanmış ve çalışmamızda da bu amaçla kullanılmasında yol göstermiştir. Araştırmamızın da postmortem döneminde, tüm ratların makroskobik bulgularında MİA'nın yol açtığı OA bulguları olan; fokal kıkırdak kaybı, subkondral kemiğin açığa çıkması, yaygın ülser ve hemorajik alanlara rastlanmıştır.

Ratlarda OA modeli kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada ise intraartiküler tedavi stratejisi incelenmiştir. İnterlökin-1β aşırı ekspresyonu yapan bu modelde, anti-IL-1 tedavilerinin ilaç dağılımı, etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş, aynı zamanda OA semptomlarını hafifletilip hafifletilemediği araştırılmıştır. IL-1β'ye karşı ilaçların etkinliği rat modeli üzerinde doğrulandıktan sonra, yeni geliştirilmiş ilaçların daha karmaşık modellerde, hastalığı iyileştiren etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir olduğu gösterilmiştir (Allen ve diğerleri, 2010). Bizim çalışmamızda da bu sebeple intraartiküler tedavi yöntemleri tercih edilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada ratlarda intraartiküler bradikinin uygulaması sonrası oluşan OA'da, HA farklı formülasyonları ile tedavi edilerek yürüyüşteki değişiklikler skorlanmıştır. Bradikinin dozunun artırılmasıyla yürüyüş skorunun kötüleştiği gözlemlenmiş ve 40 kilodalton HA ile tedavi edilen grupların yürüyüş skorları, yalnızca bradikinin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında daha iyi bulunmuştur. Mevcut çalışmada da HA uygulanan grubun bacak postür skorunun, kontrol grubuna kıyasla daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (Gotoh ve diğerleri, 1993). Clarke ve arkadaşlarının (1997) yaptığı bir çalışmada, ratlara intraartiküler 2 mg MİA uygulanarak OA oluşturulmuştur. 14., 28. ve 56. günlerde yapılan çeşitli yürüyüş analizlerinde,

serum fizyolojik ile tedavi edilen ratların sol dizi ile OA oluşturulan sağ dizi arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Ancak makroskopik değerlendirmelerde, serum fizyolojik uygulanan sol dizde tibial platoda pürüzsüzlük ve patolojik bir değişiklik gözlemlenmezken, OA oluşturulan sağ dizde 28. günde tibial platoda ülserler, kırık tahribatı ve fibrilasyon bulunmuş, 56. günde ise bu lezyonların subkondral kemiğe kadar yayıldığı görülmüştür. Sunduğumuz bu çalışmada, Clarke ve arkadaşlarının (1997) çalışmasına benzer şekilde, MİA enjeksiyonu sonrası bacak postür skorlamasında istatistiksel olarak önemli artış gözlemlenmiştir. Bu bulgu tüm gruplarda OA oluşumunun başladığını işaret etmektedir. Eklem içi enjeksiyonlar sonrası 24. gün hiyaluronik asit ve izotonik NaCl gruplarının bacak postür skorunun kitosan grubundan daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Gotoh ve diğerlerinin (1993), araştırmasında da benzer şekilde eklem içi HA sonrası bacak postür skorlamasının kontrol grubundan daha iyi olduğu bulunmuştur. Bunun nedeninin hiyaluronik asitin osteoartritisteki inflamasyonu daha iyi azalttığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Eklemde gelişen OA'nın, yangıya bağlı olarak diz çevresi genişliğini arttırdığı bilinmektedir. Neugebauer ve arkadaşları (2007), kaolin-carrageenan ile OA oluşturdukları çalışmada, serum fizyolojik ile tedavi edilen kontrol grubunun diz çevresi ölçümünde değişiklik görülmezken, OA grubunda 14 gün sonra diz çevresi ölçümünün 1 cm artış gösterdiğini rapor etmişlerdir. Mevcut çalışmada ise 3 mg MIA uygulamasının ardından 14. günde tüm gruplarda diz çevresi ölçümünde yaklaşık 0,5 cm'lik bir artış gözlemlenmiştir. Ancak deneme süresi boyunca tedavi grupları ile kontrol grubu arasında diz çevresi ölçümü açısından anlamlı bir fark oluşmamıştır. İnsanlarda, primer OA'nın PRP ve HA ile tedavi edildiği bir çalışmada (Filardo ve diğerleri, 2012), orta yaşlı ve orta derecede OA bulunan hastalarda yapılan eklem hareketliliği ve diz çevresi ölçümü değerlendirmelerinde, 2., 6. ve 12. aylarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Neugebauer ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada benzer şekilde MİA uygulaması ardından tüm gruplarda DÇÖ skorlamasında artış gözlemlenmiştir. Araştırmamızda Neugebauer ve arkadaşları (2007) ile Filardo ve arkadaşlarının (2012) çalışmalarından farklı olarak; HA uygulanan ratların diz çevresi 14. günde kitosan uygulanan ratlara göre, 21. günde izotonik ve kitosan uygulanan ratlara göre ve 24. günde ise izotonik uygulanan ratlara göre daha az genişlemiştir. Bunun nedeninin HA'nın yangısal reaksiyonları kitosan ve izotonik NaCl'e göre daha iyi azaltması olabileceği düşünülmektedir. Kitosan ise yangısal reaksiyonu azaltmada yetersiz kalmıştır.

Canlı ağırlık artışının OA gelişimi üzerine ilerletici etkisi bilinmektedir (Rychel, 2010). Ancak gelişen OA'nın canlı ağırlığın üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fernihough ve

arkadaşlarının (2004) yaptığı bir çalışmada, ratlarda MIA enjeksiyonu (2 mg) ve meniskektomi ile OA oluşturulmuş ve izotonik NaCl verilen kontrol grubu ile OA'lı gruplar arasında artan CA değerleri açısından bir fark bulunmamıştır. Literatür bilgiye benzer şekilde sunduğumuz çalışmada da ratlarda düzenli bir CA artışı gözlemlenmiştir. 24. günde izotonik NaCl uygulanan grupta CA değerindeki artış, kitosan grubuna göre daha fazla görünse de; bu farkın, 1. günde kitosan grubunun başlangıç CA ortalamasının daha yüksek olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Birçok araştırma, HA enjeksiyonlarının diz OA tedavisindeki etkinliğini ortaya koymaktadır. Özellikle, HA'nın, diz eklemiindeki viskoziteyi artırarak eklem hareketliliğini iyileştirdiği ve ağrıyı azaltmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir. İzotonik NaCl ile HA'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda, HA enjeksiyonları genellikle daha belirgin ağrı ve işlevsel iyileşme sağlamıştır. Her iki tedavi de kısa vadede semptomatik iyileşme göstermesine rağmen, HA'nın etkisi özellikle 4-26 haftalık süre zarfında izotonik NaCl'a kıyasla daha belirgin olmuştur. Bu bulgular, HA enjeksiyonlarının diz OA'lı hastalar için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir (Miller ve Block, 2013). İntraartiküler HA enjeksiyonunun, OA ile ilişkili ağrı ve nörokimyasal değişiklikler üzerindeki etkisi incelenmiştir. OA, ratlarda MIA ile oluşturulmuş ve HA enjeksiyonları uygulanmıştır. Sonuçlar, HA'nın OA'nın şiddetini azalttığını, ağrı davranışlarını iyileştirdiğini göstermiştir (Ikeuchi ve diğerleri, 2015). Araştırmamızda ise eklem içi enjeksiyon sonrası izotonik NaCl ve HA uygulanan grupta 24. gün postür skoru kitosandan daha iyi bulunmuştur. 14.-21. ve 24. günlerde osteofit skorunun izotonik uygulanan grupta kitosana göre daha düşük olduğu anlaşılmıştır. Gruplar arası iyileşmeler karşılaştırıldığında tüm gruplarda belirgin bir iyileşme kaydedildiği ancak HA ve izotonik NaCl'nin kitosandan üstün olduğu belirlenmiştir.

Ratlarda yapılan bir diğer çalışmada diz osteoartriti modelinde, HA ve hiyaluronik asit-kitosan nanopartikül tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Dört grup kullanılmıştır: Kontrol grubu, osteoartrit modeli grubu, hiyaluronik asit tedavi grubu ve hiyaluronik asit-kitosan nanopartikül tedavi grubu. HA ve HA-kitosan nanopartikül tedavileri, MIA enjeksiyonundan 14. ve 21. günlerde intraartiküler olarak uygulanmıştır. 28 gün sonunda diz eklemleri histolojik ve immünohistokimyasal analizlere tabi tutulmuştur. Osteoartritli dizlerde kıkırdak hasarı, sinovyal iltihaplanma ve inflamatuvar belirteçlerde artış gözlemlenmiştir. HA-kitosan nanopartikül tedavisi, diz eklem yapısını iyileştirmiş, inflamatuvar sitokinleri önemli ölçüde azaltmış ve hücresel düzeyde daha iyi sonuçlar vermiştir. Sonuçlar, HA-kitosan nanopartikül tedavisinin, sadece HA tedavisinden daha etkili olduğunu ve osteoartrit tedavisinde umut verici

bir seçenek sunduğunu göstermektedir (Kamar ve diğerleri, 2023). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada menisektomi uygulanmış, hastaların bir grubuna intraoperatif dönemde, bir grubuna ise postoperatif 2. hafta kitosan-hiyaluronat jeli intraartiküler olarak uygulanmıştır. Ağırlık taşıma, eklem aralığı, postmortem eklem kıkırdığı kalınlığı, osteofit oluşumu, subkondral kemik plak kalınlığını incelenmiştir. Çalışma, kitosan-hiyaluronat hibrid jelinin diz osteoartriti üzerindeki tedavi edici etkilerini, ağrıyı azaltma ve hastalığın ilerlemesini engellemeye yönelik olumlu sonuçlarla ortaya koymaktadır (Patchornik ve diğerleri, 2012). Salamanna ve diğerleri (2019) HA ve kitosanın OA tedavisindeki etkinliğini incelenmiştir Deney gruplarına HA, HA+kitosan ve izotonik NaCl uygulanmıştır. HA+kitosan grubunun diğer iki gruba göre daha iyi iyileşme gösterdiği bildirilmiş ancak mikro-BT ölçümlerinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (Salamanna ve diğerleri, 2019). N-karboksietil kitosan (N-kitosan), adipik asit dihidrazid (ADH) ve hyaluronik asit-aldehit (HA-ALD) kullanılarak, bir hidrojel sentezlenmiştir. Bu yeni hidrojel, kıkırdak hücrelerine iyi uyum sağlarken, geleneksel HA enjeksiyonlarına göre diz eklemindeki inflamasyonu önemli ölçüde azaltmakta ayrıca, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17) sinovyal sıvı ve kıkırdakta 2-12 hafta boyunca inhibe edilmesini sağlamaktadır. Histolojik ve davranışsal testler, hidrojinin kıkırdak tahribattan koruduğunu ve ağrıyı hafiflettiğini göstermiştir. Sonuç olarak, bu yeni hidrojinin, OA tedavisinde geleneksel HA enjeksiyonlarından daha etkili bir seçenek sunduğu bildirilmiştir (Mou ve diğerleri, 2021). Araştırmamızda, kitosan grubunda diğer gruplara göre iyileşmesinin daha az olmasının nedeninin yukarıda sözü geçen çalışmalardan farklı olarak eklem içerisine tek başına uygulanmış olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tüm bu bulgular ışığında, OA tedavisinde intraartiküler enjeksiyonlarının etkinliği konusunda genel bir kabul bulunmakla birlikte, her bir tedavi yönteminin avantajları ve sınırlamaları vardır. Kitosan, özellikle kıkırdak onarımını destekleyen ve inflamasyonu azaltan özellikleriyle dikkat çekerken, bu tedavi yönteminin klinik etkinliği hâlâ araştırılmaktadır. HA'nın eklem sıvısının viskozitesini artırarak ağrıyı azaltması ve eklem fonksiyonunu iyileştirmesi sağlanabilir, ancak uzun süreli etkiler konusunda sınırlamalar bulunmaktadır. İzotonik NaCl enjeksiyonlarının tedavi edici bir etkisi olmasa da genellikle kontrol grubu olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, NaCl'nin düşük maliyetli olması ve güvenli bir seçenek olması, onu klinik çalışmalarda plasebo olarak kullanmayı cazip kılmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

“Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Osteoartrit Tedavisinde İntraartiküler Kitosan Uygulamasının Etkinliğinin Araştırılması” isimli çalışma sonunda elde edilen bulgular değerlendirildi ve aşağıda belirtilen sonuçlar elde edildi.

1. Elde edilen klinik, radyolojik ve makroskopik bulgular doğrultusunda MIA uygulaması ile başarılı bir şekilde OA gelişimi sağlanabildiği;
 2. Unilateral OA gelişiminin CA veya genel sağlık durumuna olumsuz bir katkısının bulunmadığı;
 3. OA şekillendirilen ratlarda tedavi amaçlı intraartiküler HA uygulamasının tek başına kitosan kullanımından üstün olduğu;
 4. OA tedavisi amacıyla kullanılan yöntemlerin hangi kombinasyonlarda daha başarılı sonuçlar elde edileceği konusunda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği;
- kanısına varılmıştır.

Tedavi yöntemleri açısından değerlendirildiğinde, Ostenil, İzotonik ve Kitosan arasında yapılan karşılaştırmalar, bacak postür skoru ve osteofit skoru ele alındığında izotonik ve ostenil gruplarının daha etkili bir iyileşme sağladığını ancak postmortem makroskopik bulgulara bakıldığında kıkırdaktaki değişimlerin aynı şiddette olduğunu göstermektedir.

Bu durum, tedavi grupları arasında bu üç tedavi seçeneği açısından kitosan uygulamasının tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Adebowale, A., Du, J., Liang, Z., Leslie, J. L., & Eddington, N. D. (2002). The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 23(6), 217–225. <https://doi.org/10.1002/bdd.315>
- Aiyer, R., Noori, S. A., Chang, K. V., Jung, B., Rasheed, A., Bansal, N., ... & Gulati, A. (2020). Therapeutic ultrasound for chronic pain management in joints: a systematic review. *Pain Medicine*, 21(7), 1437-1448.
- Alford, J. W., & Cole, B. J. (2005). Cartilage restoration, part 1: Basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *The American Journal of Sports Medicine*, 33(2), 295–306. <https://doi.org/10.1177/0363546504273510>
- Allen, K. D., Adams, S. B., & Setton, L. A. (2010). Evaluating intra-articular drug delivery for the treatment of osteoarthritis in a rat model. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 16(1), 81–92. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2009.0447>
- Altinel, L., Şahin, Ö., Köse, K. Ç., Baş, O., Özen, O. A., Sarıtaş, Z. K., & Pamuk, K. (2011). Avokado/soya fasulyesinin sabunlaşmayan ekstresi verilen köpeklerin dizlerinde osteokondral defekt iyileşmesi: Bir karşılaştırmalı morfometrik analiz. *Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi Dergisi*, 22(1), 48–53.
- Altman, R. D., Devji, T., Bhandari, M., Fierlinger, A., Niazi, F., & Christensen, R. (2016). Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(2), 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.04.003>
- Archer, C. W., Dowthwaite, G. P., & Francis-West, P. (2003). Development of synovial joints. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 69(2), 144–155.
- Arjmand, B., Khodadost, M., Sherafat, S. J., Tavirani, M. R., Ahmadi, N., Moghadam, M. H., ... & Rostami-Nejad, M. (2021). Low-level laser therapy: potential and complications. *Journal of lasers in medical sciences*, 12.

- Aspinall, V., & Cappello, M. (2015). *Introduction to veterinary anatomy and physiology textbook*. Elsevier Health Sciences.
- Assis, L., Moretti, A. I. S., Messa Peviani, S., Durigan, J. L. Q., Russo, T. L., Rodrigues, N., ... Parizotto, N. A. (2016). Low-level laser therapy enhances muscle regeneration through modulation of inflammatory markers. *Photonics & Lasers in Medicine*, 5(3). <https://doi.org/10.1515/plm-2016-0005>
- Athanasίου, K. A., Shah, A. R., Hernandez, R. J., & LeBaron, R. G. (2001). Basic science of articular cartilage repair. *Clinics in Sports Medicine*, 20(2), 223–247. [https://doi.org/10.1016/S0278-5919\(05\)70304-5](https://doi.org/10.1016/S0278-5919(05)70304-5)
- Auersperg, V., & Trieb, K. (2020). Extracorporeal shock wave therapy: An update. *EFORT Open Reviews*, 5(10), 584–592. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190067>
- Ayral, X. (2005). Arthroscopy and joint lavage. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 19(3), 401–415. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2004.11.007>
- Bae, D. K., Yoon, K. H., & Song, S. J. (2006). Cartilage healing after microfracture in osteoarthritic knees. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 22(4), 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2006.01.015>
- Baerov, R. M., Morega, A. M., & Morega, M. (2020). Analysis of magnetotherapy effects for post-traumatic recovery of limb fractures. *Rev. Roum. Sci. Techn.–Électrotechn. et Énerg*, 65, 1-2.
- Baker-Meuten, A., Wendland, T., Shamir, S. K., Hess, A. M., & Duerr, F. M. (2020). Evaluation of acupuncture for the treatment of pain associated with naturally-occurring osteoarthritis in dogs: A prospective, randomized, placebo-controlled, blinded clinical trial. *BMC Veterinary Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02567-1>
- Barbe, M. F., Driban, J., Barr, A. E., Popoff, S. N., & Safadi, F. F. (2009). Structure and function of joints. In *Bone Pathology* (pp. 51–60). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-347-9_2
- Bardet, J. F. (2006, February). Diagnostic and surgical arthroscopy in dogs. In *IAMS Clinical Nutrition Symposium, Montreux* (pp. 14–18).
- Beale, B. S. (2004). Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(1), 271–289.

- Benjamin, M., Kaiser, E., & Milz, S. (2008). Structure-function relationships in tendons: A review. *Journal of Anatomy*, 212(3), 211–228. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00864.x>
- Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
- Beris, A. E., Lykissas, M. G., Papageorgiou, C. D., & Georgoulis, A. D. (2005). Advances in articular cartilage repair. *Injury*, 36(4), S14–S23. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2005.10.007>
- Berni, M., Brancato, A. M., Torriani, C., Bina, V., Annunziata, S., Cornella, E., ... & Pasta, G. (2023). The role of low-level laser therapy in bone healing: systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7094.
- Bhosale, A. M., & Richardson, J. B. (2008). Articular cartilage: Structure, injuries and review of management. *British Medical Bulletin*, 87(1), 77–95. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn025>
- Biehl, J. K., & Russell, B. (2009). Introduction to stem cell therapy. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 24(2), 98–103. <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e318197a6a5>
- Bland, S. D. (2015). Canine osteoarthritis and treatments: A review. *Veterinary Science Development*, 5(2), 5931. <https://doi.org/10.4081/vsd.2015.5931>
- Bobic, V., & Noble, J. (2000). Articular cartilage—to repair or not to repair. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 82(2), 165–166.
- Booth, L. C., Pool, R. R., & Redding, W. R. (1999). The effects of polysulphated glycosaminoglycan on the healing of collagenase-induced tendinitis. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 12(1), 48–55. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1632558>
- Boston, S. E., Moens, N. M., Kruth, S. A., & Southorn, E. P. (2003). Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 64(11), 1369–1375. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.1369>

- Brannan, S. R., & Jerrard, D. A. (2006). Synovial fluid analysis. *The Journal of Emergency Medicine*, 30(3), 331–339. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.05.029>
- Brittberg, M. (1996). Cartilage repair: On cartilaginous tissue engineering with the emphasis on chondrocyte transplantation. [Doctoral thesis]. (Institutional details missing in original)
- Brumat, P., Kunšič, O., Novak, S., Slokar, U., Pšenica, J., Topolovec, M., ... & Trebše, R. (2022). The surgical treatment of osteoarthritis. *Life*, 12(7), 982.
- Buckwalter, J. A. (1998). Articular cartilage: Injuries and potential for healing. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 28(4), 192–202.
- Buckwalter, J. A., & Mankin, H. J. (1997). Instructional course lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons—Articular cartilage. Part I: Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *JBJS*, 79(4), 600–611.
- Cakir, S., Hepguler, S., Ozturk, C., Korkmaz, M., Isleten, B., & Atamaz, F. C. (2014). Efficacy of therapeutic ultrasound for the management of knee osteoarthritis: a randomized, controlled, and double-blind study. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 93(5), 405–412.
- Camarero-Espinosa, S., Rothen-Rutishauser, B., Foster, E. J., & Weder, C. (2016). Articular cartilage: From formation to tissue engineering. *Biomaterials Science*, 4(5), 734–767. <https://doi.org/10.1039/c6bm00068a>
- Cameron, M. H. (2009). Thermal agents cold and heat. In *Physical Agents* (3rd ed., pp. 131–141).
- Campo, G. M., Avenoso, A., D’Ascola, A., Prestipino, V., Scuruchi, M., Nastasi, G., ... Campo, S. (2012). Hyaluronan differently modulates TLR-4 and the inflammatory response in mouse chondrocytes. *BioFactors*, 38(1), 69–76. <https://doi.org/10.1002/biof.202>
- Carballo, C. B., Nakagawa, Y., Sekiya, I., & Rodeo, S. A. (2017). Basic science of articular cartilage. *Clinics in Sports Medicine*, 36(3), 413–425. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2017.02.001>
- Chaisson, R. E. (2000). Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *JAMA*, 284(24), 3128–3129. <https://doi.org/10.1001/jama.284.24.3123>

- Chang, R. W., Falconer, J., David Stulberg, S., Arnold, W. J., Manheim, L. M., & Dyer, A. R. (1993). A randomized, controlled trial of arthroscopic surgery versus closed-needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism*, 36(3), 289–296. <https://doi.org/10.1002/art.1780360302>
- Chen, H., Chevrier, A., Hoemann, C. D., Sun, J., Ouyang, W., & Buschmann, M. D. (2011). Characterization of subchondral bone repair for marrow-stimulated chondral defects and its relationship to articular cartilage resurfacing. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(8), 1731–1741. <https://doi.org/10.1177/0363546511403282>
- Chiang, H., & Jiang, C.-C. (2009). Repair of articular cartilage defects: Review and perspectives. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108(2), 87–101. [https://doi.org/10.1016/s0929-6646\(09\)60039-5](https://doi.org/10.1016/s0929-6646(09)60039-5)
- Christiansen, B. A., Bhatti, S., Goudarzi, R., & Emami, S. (2014). Management of osteoarthritis with avocado/soybean unsaponifiables. *Cartilage*, 6(1), 30–44. <https://doi.org/10.1177/1947603514554992>
- Chubinskaya, S., Haudenschild, D., Gasser, S., Stannard, J., Krettek, C., & Borrelli, J. (2015). Articular cartilage injury and potential remedies. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 29, S47–S52. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000462>
- Clarke, K. A., Heitmeyer, S. A., Smith, A. G., & Taiwo, Y. O. (1997). Gait analysis in a rat model of osteoarthrosis. *Physiology & Behavior*, 62(5), 951–954. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00250-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00250-3)
- Combe, R., Bramwell, S., & Field, M. J. (2004). The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: A model of chronic nociceptive pain in rats? *Neuroscience Letters*, 370(2–3), 236–240. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.08.023>
- Cordingley, D. M., & Cornish, S. M. (2022). Omega-3 fatty acids for the management of osteoarthritis: A narrative review. *Nutrients*, 14(16), 3362.
- Costa-Pinto, A. R., Reis, R. L., & Neves, N. M. (2011). Scaffolds based bone tissue engineering: The role of chitosan. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 17(5), 331–347.
- D’Lima, D. D., Hashimoto, S., Chen, P. C., Colwell Jr, C. W., & Lotz, M. K. (2001). Impact of mechanical trauma on matrix and cells. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 391, S90–S99.

- Dahmer, S., & Schiller, R. M. (2008). Glucosamine. *American Family Physician*, 78(4), 471-476.
- Day, B. (2005). The indications for arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee. *Orthopedic Clinics of North America*, 36(4), 413–417. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2005.06.003>
- De l' Escalopier, N., Anract, P., & Biau, D. (2016). Surgical treatments for osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 59(3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.04.003>
- De la Corte-Rodríguez, H., Román-Belmonte, J. M., Rodríguez-Damiani, B. A., Vázquez-Sasot, A., & Rodríguez-Merchán, E. C. (2023, October). Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of musculoskeletal pain: a narrative review. In *Healthcare* (Vol. 11, No. 21, p. 2830). MDPI.
- De Leon-Casasola, O. A. (2006). *Cancer pain: Pharmacologic, interventional, and palliative approaches*. WB Saunders Company.
- De Sousa, E., Casado, P., Neto, V., Duarte, M. E., & Aguiar, D. (2014). Synovial fluid and synovial membrane mesenchymal stem cells: Latest discoveries and therapeutic perspectives. *Stem Cell Research & Therapy*, 5(5), 112. <https://doi.org/10.1186/scrt501>
- Detterline, A. J., Goldberg, S., Bach Jr, B. R., & Cole, B. J. (2005). Treatment options for articular cartilage defects of the knee. *Orthopaedic Nursing*, 24(5), 361–366.
- Dietmar, E. G. G. (1983). Effects of glycosaminoglycan-polysulfate and two non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin E2 synthesis in Chinese hamster ovary cell cultures. *Pharmacological Research Communications*, 15(8), 709–717. [https://doi.org/10.1016/S0031-6989\(83\)80001-0](https://doi.org/10.1016/S0031-6989(83)80001-0)
- Dursun, N. (2006). *Veteriner Anatomi I. Artrologia*. Medisan Yayinevi (pp. 141–189).
- Edelson, R., Burks, R. T., & Bloebaum, R. D. (1995). Short-term effects of knee washout for osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine*, 23(3), 345–349. <https://doi.org/10.1177/036354659502300317>
- Fareed, M., K Khalil, F., & A Shokr, E. (2023). Effect of Thermotherapy on Clinical Outcomes among Patients with Osteoarthritis. *Egyptian Journal of Health Care*, 14(4), 1299-1304.

- Farmer, J. M., Martin, D. F., Boles, C. A., & Curl, W. W. (2001). Chondral and osteochondral injuries. *Clinics in Sports Medicine*, 20(2), 299–320. [https://doi.org/10.1016/S0278-5919\(05\)70308-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5919(05)70308-2)
- Felson, D. T. (2010). Arthroscopy as a treatment for knee osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 24(1), 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.002>
- Fessler, J. (1984). Functional anatomy and physiology of diarthrodial joints. In *Textbook of Large Animal Surgery* (pp. 687–715). W. B. Saunders.
- Fernihough, J., Gentry, C., Malcangio, M., Fox, A., Rediske, J., Pellas, T., Kidd, B., Bevan, S., & Winter, J. (2005). Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain*, 112(1–2), 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.08.002>
- Filardo, G., Kon, E., Pereira Ruiz, M. T., Vaccaro, F., Guitaldi, R., Di Martino, A., Cenacchi, A., Fornasari, P. M., & Marcacci, M. (2012). Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: Single- versus double-spinning approach. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 20(10), 2082–2091. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1837-x>
- Filho, M. C. B., Santos Haupenthal, D. P., Zaccaron, R. P., Bem Silveira, G., Roch Casagrande, L., Lupselo, F. S., ... Silveira, P. C. L. (2021). Intra-articular treatment with hyaluronic acid associated with gold nanoparticles in a mechanical osteoarthritis model in Wistar rats. *Journal of Orthopaedic Research*. <https://doi.org/10.1002/jor.25008>
- Fonsi, M., El Amrani, A.-I., Gervais, F., & Vincent, P. (2020). Intra-articular hyaluronic acid and chondroitin sulfate: Pharmacokinetic investigation in osteoarthritic rat models. *Current Therapeutic Research*, 92, 100573. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.100573>
- Fox, S. M. (2016). *Multimodal management of canine osteoarthritis*. CRC Press.
- Freitag, J., Bates, D., Boyd, R., Shah, K., Barnard, A., Huguenin, L., & Tenen, A. (2016). Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy—a review. *BMC musculoskeletal disorders*, 17, 1-13.
- Freitag, J., Wickham, J., Shah, K., Li, D., Norsworthy, C., & Tenen, A. (2020). Mesenchymal stem cell therapy combined with arthroscopic abrasion arthroplasty regenerates cartilage

- in patients with severe knee osteoarthritis: A case series. *Regenerative Medicine*, 15(8), 1957–1977. <https://doi.org/10.2217/rme-2020-0128>
- Frenkel, S. R., & Di Cesare, P. E. (2004). Scaffolds for articular cartilage repair. *Annals of Biomedical Engineering*, 32(1), 26–34. <https://doi.org/10.1023/b:abme.00000007788.41804.0d>
- Garcia, C., Karri, J., Zacharias, N. A., & Abd-Elsayed, A. (2020). Use of cryotherapy for managing chronic pain: An evidence-based narrative. *Pain and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00225-w>
- Gardner, E. (1963). The physiology of joints. *The Journal of Bone and Joint Surgery–American Volume*, 45, 1061–1066.
- Gazendam, A., Ekhtiari, S., Bozzo, A., Phillips, M., & Bhandari, M. (2020). Intra-articular saline injection as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102179>
- Gikas, P. D., Bayliss, L., Bentley, G., & Briggs, T. W. R. (2009). An overview of autologous chondrocyte implantation. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 91-B(8), 997–1006. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B8.21824>
- Godfrey, D. R. (2005). Osteoarthritis in cats: A retrospective radiological study. *Journal of Small Animal Practice*, 46(9), 425–429. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00340.x>
- Gomoll, A. H. (2012). Microfracture and augments. *The Journal of Knee Surgery*, 25(1), 9–16.
- Gomoll, A. H., Filardo, G., de Girolamo, L., Esprequeira-Mendes, J., Marcacci, M., Rodkey, W. G., ... Kon, E. (2011). Surgical treatment for early osteoarthritis. Part I: Cartilage repair procedures. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 20(3), 450–466. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1780-x>
- Goodrich, L. R., & Nixon, A. J. (2006). Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review. *The Veterinary Journal*, 171(1), 51–69. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.07.008>
- Goss, C. M. (1973). *Gray's anatomy of the human body* (29th ed.). Lea & Febiger.

- Granero-Molto, F., Weis, J. A., Longobardi, L., & Spagnoli, A. (2008). Role of mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Application to bone and cartilage repair. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 8(3), 255–268. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.3.255>
- Gray, H., & Goss, C. M. (1973). *Anatomy of the human body* (29th American ed.). Lea and Febiger.
- Griffon, D. J., Sedighi, M. R., Schaeffer, D. V., Eurell, J. A., & Johnson, A. L. (2006). Chitosan scaffolds: Interconnective pore size and cartilage engineering. *Acta Biomaterialia*, 2(3), 313–320.
- Guillot, M., Moreau, M., d' Anjou, M.-A., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.-P., & Troncy, E. (2012). Evaluation of osteoarthritis in cats: Novel information from a pilot study. *Veterinary Surgery*, 41(3), 340–353. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.2012.00976.x>
- Gunew, M. N., Menrath, V. H., & Marshall, R. D. (2008). Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(3), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.10.007>
- Habacher, G., Pittler, M. H., & Ernst, E. (2006). Effectiveness of acupuncture in veterinary medicine: Systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 480–488.
- Harris, J. D., Siston, R. A., Pan, X., & Flanigan, D. C. (2010). Autologous chondrocyte implantation. *The Journal of Bone and Joint Surgery–American Volume*, 92(12), 2220–2233. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00049>
- He, B., Wu, J. P., Kirk, T. B., Carrino, J. A., Xiang, C., & Xu, J. (2014). High-resolution measurements of the multilayer ultra-structure of articular cartilage and their translational potential. *Arthritis Research & Therapy*, 16(2), 1–16.
- Henrotin, Y. E., Deberg, M. A., Crielgaard, J. M., Piccardi, N., Msika, P., & Sanchez, C. (2006). Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *The Journal of Rheumatology*, 33(8), 1668–1678.
- Hodgens, A., & Sharman, T. (2023). Corticosteroids. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

- Huber, M., Trattnig, S., & Lintner, F. (2000). Anatomy, biochemistry, and physiology of articular cartilage. *Investigative Radiology*, 35(10), 573–580.
- Hunziker, E. B. (2001). Growth-factor-induced healing of partial thickness defects in adult articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9, 22–32.
- Hunziker, E. B. (2002). Articular cartilage repair: Basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis and Cartilage*, 10(6), 432–463. <https://doi.org/10.1053/joca.2002.0801>
- Hunziker, E. B., Lippuner, K., Keel, M. J. B., & Shintani, N. (2015). An educational review of cartilage repair: Precepts & practice—myths & misconceptions—progress & prospects. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(3), 334–350. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.011>
- Iannone, F., & Lapadula, G. (2003). The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clinical and Experimental Research*, 15(5), 364–372. <https://doi.org/10.1007/bf03327357>
- Ikeuchi, M., Izumi, M., Aso, K., Sugimura, N., Kato, T., & Tani, T. (2015). Effects of intra-articular hyaluronic acid injection on immunohistochemical characterization of joint afferents in a rat model of knee osteoarthritis. *European Journal of Pain*, 19(3), 334–340. <https://doi.org/10.1002/ejp.551>
- Innes, J. (1995). Diagnosis and treatment of osteoarthritis in dogs. *In Practice*, 17(3), 102–109. <https://doi.org/10.1136/inpract.17.3.102>
- Jackson, R. W., & Dieterichs, C. (2003). The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 19(1), 13–20. <https://doi.org/10.1053/jars.2003.50022>
- Jayakumar, R., Menon, D., Manzoor, K., Nair, S. V., & Tamura, H. (2010). Biomedical applications of chitin and chitosan based nanomaterials—A short review. *Carbohydrate Polymers*, 82(2), 227–232.
- Johnson, L. L. (2001). Arthroscopic abrasion arthroplasty: A review. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 391, S306–S317.
- Johnston, S. A. (1997). Osteoarthritis: Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(4), 699–723. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50076-3](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50076-3)

- Johnstone, B., & Yoo, J. U. (1999). Autologous mesenchymal progenitor cells in articular cartilage repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 367, S156–S162.
- Junquera, L. C., Carneiro, J., & Kelley, O. R. (1992). *Temel Histoloji* (7. basım). Barış Kitabevi, 380–458.
- Kaderli, S., Boulocher, C., Pillet, E., Watrelot-Virieux, D., Rougemont, A. L., Roger, T., ... Jordan, O. (2015). A novel biocompatible hyaluronic acid–chitosan hybrid hydrogel for osteoarthritis therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 483(1–2), 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.052>
- Kamar, S. S., ShamsEldeen, A. M., Hosny, S. A., El-Shafei, A. A., Rashid, L. A., Hassanein, R. T., & Hassan, R. M. (2023). Comparing effectiveness of hyaluronic acid-chitosan nanoparticles encapsulation versus hyaluronic acid monotherapy in osteoarthritis rat model: Microarray screening for miR-140. *Microscopy and Microanalysis*, 29(2), 686–697.
- Kapugi, M., & Cunningham, K. (2019). Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing*, 38(5), 336–339. <https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000595>
- Katz, J. N., Earp, B. E., & Gomoll, A. H. (2010). Surgical management of osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*, 62(9), 1220–1228. <https://doi.org/10.1002/acr.20231>
- Kay-Mugford, P., Benn, S. J., LaMarre, J., & Conlon, P. (2000). In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61(7), 802–810. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.802>
- Kerwin, S. C. (2010). Osteoarthritis in cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(4), 218–223. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2010.09.004>
- Khan, I. M., Redman, S. N., Williams, R., Dowthwaite, G. P., Oldfield, S. F., & Archer, C. W. (2007). The development of synovial joints. *Current Topics in Developmental Biology*, 79, 1–36. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(06\)79001-9](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(06)79001-9)
- Khan, S. A., & McLean, M. K. (2012). Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(2), 289–306. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.01.003>
- Kiani, C., Chen, L., Wu, Y. J., Yee, A. J., & Yang, B. B. (2002). Structure and function of aggrecan. *Cell Research*, 12(1), 19–32.

- Kim, H. K., Moran, M. E., & Salter, R. B. (1991). The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 73(9), 1301–1315.
- Kirkley, A., Birmingham, T. B., Litchfield, R. B., Giffin, J. R., Willits, K. R., Wong, C. J., ... Fowler, P. J. (2008). A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 359(11), 1097–1107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0708333>
- Ko, N. Y., Chang, C. N., Cheng, C. H., Yu, H. K., & Hu, G. C. (2022). Comparative effectiveness of focused extracorporeal versus radial extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis—randomized controlled study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), 9001.
- Krasnokutsky, S., Samuels, J., & Abramson, S. B. (2007). Osteoarthritis in 2007. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*, 65(3).
- Kraus, V. B. (1997). Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Medical Clinics of North America*, 81(1), 85–112. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70506-x](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70506-x)
- Kroonen, L. T., Piper, S. L., & Ghatan, A. C. (2017). Arthroscopic management of elbow osteoarthritis. *The Journal of Hand Surgery*, 42(8), 640–650. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.05.023>
- Kwiecien, S. Y., & McHugh, M. P. (2021). The cold truth: The role of cryotherapy in the treatment of injury and recovery from exercise. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04683-8>
- Lascelles, B. D. X., Blikslager, A. T., Fox, S. M., & Reece, D. (2005). Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(7), 1112–1117. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1112>
- Le, A. D. K., Enweze, L., DeBaun, M. R., & Dragoo, J. L. (2019). Platelet-rich plasma. *Clinics in Sports Medicine*, 38(1), 17–44. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2018.08.001>
- Leipold, H. W., Hiraga, T., & Dennis, S. M. (1993). Congenital defects of the bovine musculoskeletal system and joints. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 9(1), 93–104. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30674-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30674-5)

- Li, H., Hu, C., Yu, H., & Chen, C. (2018). Chitosan composite scaffolds for articular cartilage defect repair: A review. *RSC Advances*, 8(7), 3736–3749. <https://doi.org/10.1039/c7ra11593h>
- Liebich, H. G. (2019). *Veterinary histology of domestic mammals and birds* (5 b.). 5M Publishing.
- Lim, S. Y., & Bolster, M. B. (2019). Corticosteroids. In *Neurorheumatology* (pp. 261–267). https://doi.org/10.1007/978-3-030-16928-2_28
- Lin, K.-Y., Yang, C.-C., Hsu, C.-J., Yeh, M.-L., & Renn, J.-H. (2019). Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 35(1), 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.06.035>
- Lo, G. H., LaValley, M., McAlindon, T., & Felson, D. T. (2003). Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. *JAMA*, 290(23), 3115–3121. <https://doi.org/10.1001/jama.290.23.3115>
- Lubowitz, J. H. (2015). Arthroscopic microfracture may not be superior to arthroscopic debridement, but abrasion arthroplasty results are good, although not great. *Arthroscopy*, 31(3), 506. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.01.004>
- Madry, H., Grün, U. W., & Knutsen, G. (2011). Cartilage repair and joint preservation: Medical and surgical treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(40), 669–677. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0669>
- Maity, S., & Sarkar, A. (2017). Monitoring fibrous capsule formation. In *Monitoring and evaluation of biomaterials and their performance in vivo* (pp. 69–80). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100603-0.00004-3>
- Manek, N. J. (2001). Medical management of osteoarthritis. *Mayo Clinic Proceedings*, 76(5), 533–539. <https://doi.org/10.4065/76.5.533>
- Mankin, H. J. (1982). The response of articular cartilage to mechanical injury. *JBJS*, 64(3), 460–466.
- Manyanga, T., Froese, M., Zarychanski, R., Abou-Setta, A., Friesen, C., Tennenhouse, M., & Shay, B. L. (2014). Pain management with acupuncture in osteoarthritis: A systematic

- review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 312. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-312>
- Markes, A. R., Hodax, J. D., & Ma, C. B. (2020). Meniscus form and function. *Clinics in Sports Medicine*, 39(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2019.08.007>
- Marlovits, S., Zeller, P., Singer, P., Resinger, C., & Vécsei, V. (2006). Cartilage repair: Generations of autologous chondrocyte transplantation. *European Journal of Radiology*, 57(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.08.009>
- Martel-Pelletier, J. (2004). Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12, 31–33. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2003.10.002>
- Martinello, T., Bronzini, I., Maccatrozzo, L., Mollo, A., Sampaolesi, M., Mascarello, F., ... Patruno, M. (2011). Canine adipose-derived mesenchymal stem cells do not lose stem features after a long-term cryopreservation. *Research in Veterinary Science*, 91(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.07.024>
- Mathoulin, C., & Nasser-Sharif, S. (n.d.). Management of articular cartilage defects. In *Wrist Arthroscopy* (pp. 125–133). https://doi.org/10.1007/0-387-27087-6_16
- McCarthy, T. C. (2021). *Veterinary arthroscopy for the small animal practitioner*. Wiley-Blackwell.
- McCormick, F., Harris, J. D., Abrams, G. D., Frank, R., Gupta, A., Hussey, K., ... Cole, B. (2014). Trends in the surgical treatment of articular cartilage lesions in the United States: An analysis of a large private-payer database over a period of 8 years. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 30(2), 222–226. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.11.001>
- McLaughlin, R. (2000). Management of chronic osteoarthritic pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), 933–949. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70016-0)
- Messier, S. P. (2010). Diet and exercise for obese adults with knee osteoarthritis. *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(3), 461–477. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.05.001>
- Miller, L. E., & Block, J. E. (2013). US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 6, 57–63. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S12743>

- Millis, D. L. (2006). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying drugs, and osteoarthritis. In *Proceedings* (pp. 9–19).
- Millis, D. L., & Ciuperca, I. A. (2015). Evidence for canine rehabilitation and physical therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(1), 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.09.001>
- Minas, T., & Nehrer, S. (1997). Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. *Orthopedics*, 20(6), 525–538. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-19970601-08>
- Mobasheri, A., & Batt, M. (2016). An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 59(5–6), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.07.004>
- Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. M., & Lascelles, B. D. X. (2013). Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1011–1019. <https://doi.org/10.1111/jvim.12127>
- Morais, S. V. de, Czeckzo, N. G., Malafaia, O., Ribas Filho, J. M., Garcia, J. B. S., Miguel, M. T., ... Massignan, A. G. (2016). Osteoarthritis model induced by intra-articular monosodium iodoacetate in rats' knee. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(11), 765–773. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020160110000010>
- Morales-Ivorra, I., Romera-Baures, M., Roman-Viñas, B., & Serra-Majem, L. (2018). Osteoarthritis and the Mediterranean diet: A systematic review. *Nutrients*, 10(8), 1030. <https://doi.org/10.3390/nu10081030>
- Mou, D., Yu, Q., Zhang, J., Zhou, J., Li, X., Zhuang, W., & Yang, X. (2021). Intra-articular injection of chitosan-based supramolecular hydrogel for osteoarthritis treatment. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 18(1), 113–125. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00322-z>
- Myrer, J. W., Measom, G., & Fellingham, G. W. (1998). Temperature changes in the human leg during and after two methods of cryotherapy. *Journal of Athletic Training*, 33(1), 25.
- Namba, R. S., Meuli, M., Sullivan, K. M., Le, A. X., & Adzick, N. S. (1998). Spontaneous repair of superficial defects in articular cartilage in a fetal lamb model. *JBJS*, 80(1), 4–10.

- Nambi, G. (2020). Does low level laser therapy have effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models—a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03124-w>
- Nehrer, S., Spector, M., & Minas, T. (1999). Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 365, 149–162. <https://doi.org/10.1097/00003086-199908000-00020>
- Neugebauer, V., Han, J. S., Adwanikar, H., Fu, Y., & Ji, G. (2007). Techniques for assessing knee joint pain in arthritis. *Molecular Pain*, 3(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-8>
- Nesic, D., Whiteside, R., Brittberg, M., Wendt, D., Martin, I., & Mainil-Varlet, P. (2006). Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(2), 300–322. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.01.012>
- Nettles, D. L., Elder, S. H., & Gilbert, J. A. (2002). Potential use of chitosan as a cell scaffold material for cartilage tissue engineering. *Tissue Engineering*, 8(6), 1009–1016.
- Newman, A. P. (1998). Articular cartilage repair. *The American Journal of Sports Medicine*, 26(2), 309–324. <https://doi.org/10.1177/03635465980260022701>
- Nganvongpanit, K., Pothacharoen, P., Suwankong, N., Ong-Chai, S., & Kongtawelert, P. (2009). The effect of doxycycline on canine hip osteoarthritis: Design of a 6-month clinical trial. *Journal of Veterinary Science*, 10(3), 239–247. <https://doi.org/10.4142/jvs.2009.10.3.239>
- Noack, W., Fischer, M., Forster, K., Rovati, L., & Setnikar, I. (1994). Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2(1), 51–59. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80006-8](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80006-8)
- O’Rahilly, R. (1957). The development of joints. *Irish Journal of Medical Science (1926-1967)*, 32(10), 456–461.
- Oprenyeszk, F., Chausson, M., Maquet, V., Dubuc, J.-E., & Henrotin, Y. (2013). Protective effect of a new biomaterial against the development of experimental osteoarthritis lesions in rabbit: A pilot study evaluating the intra-articular injection of alginate-chitosan beads dispersed in a hydrogel. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(8), 1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.04.017>

- Oryan, A., & Sahvieh, S. (2017). Effectiveness of chitosan scaffold in skin, bone and cartilage healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104, 1003–1011.
- Pashuck, T. D., Kuroki, K., Cook, C. R., Stoker, A. M., & Cook, J. L. (2016). Hyaluronic acid versus saline intra-articular injections for amelioration of chronic knee osteoarthritis: A canine model. *Journal of Orthopaedic Research*, 34(10), 1772–1779. <https://doi.org/10.1002/jor.23191>
- Patchornik, S., Ram, E., Ben Shalom, N., Nevo, Z., & Robinson, D. (2012). Chitosan-hyaluronate hybrid gel intraarticular injection delays osteoarthritis progression and reduces pain in a rat meniscectomy model as compared to saline and hyaluronate treatment. *Advances in Orthopedics*, 2012, 979152. <https://doi.org/10.1155/2012/979152>
- Peck, J. N., & Marcellin-Little, D. J. (Eds.). (2012). *Advances in small animal total joint replacement* (Vol. 4). John Wiley & Sons.
- Pereira, H., Sousa, D. A., Cunha, A., Andrade, R., Espregueira-Mendes, J., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2018). Hyaluronic acid. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 137–153. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2_6
- Perricone, N. (1984). Overview of joint anatomy and physiology: A basis for understanding and assessing rheumatic conditions. *Occupational Health Nursing*, 32(7), 352–355.
- Peterson, L., Vasiliadis, H. S., Brittberg, M., & Lindahl, A. (2010). Autologous chondrocyte implantation. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(6), 1117–1124. <https://doi.org/10.1177/0363546509357915>
- Pietrzak, W. S., & Eppley, B. L. (2005). Platelet rich plasma: Biology and new technology. *Journal of Craniofacial Surgery*, 16(6), 1043–1054. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000186454.07097.bf>
- Qing, W., Shi, X., Zhang, Q., Peng, L., He, C., & Wei, Q. (2021). Effect of therapeutic ultrasound for neck pain: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.02.009>
- Qvistgaard, E., Christensen, R., Torp-Pedersen, S., & Bliddal, H. (2006). Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: A randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(2), 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.09.007>

- Reddy, C. M., Bhat, V. B., Kiranmai, G., Reddy, M. N., Reddanna, P., & Madyastha, K. M. (2000). Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycocyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 277(3), 599–603. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3725>
- Redman, S. N., Oldfield, S. F., & Archer, C. W. (2005). Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*, 9, 23–32.
- Richter, D. L., Schenck Jr, R. C., Wascher, D. C., & Treme, G. (2016). Knee articular cartilage repair and restoration techniques: A review of the literature. *Sports Health*, 8(2), 153–160. <https://doi.org/10.1177/1941738115611350>
- Rönn, K., Reischl, N., Gautier, E., & Jacobi, M. (2011). Current surgical treatment of knee osteoarthritis. *Arthritis*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/454873>
- Rychel, J. K. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 20–25. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.005>
- Salamanna, F., Giavaresi, G., Parrilli, A., Martini, L., Aldini, N. N., Abatangelo, G., ... Fini, M. (2019). Effects of intra-articular hyaluronic acid associated to chitlac (ARTY-DUO®) in a rat knee osteoarthritis model. *Journal of Orthopaedic Research*. <https://doi.org/10.1002/jor.24259>
- Segal, N., Buckwalter, J., & Amendola, A. (2006). Other surgical techniques for osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20(1), 155–176. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2005.09.009>
- Setnikar, I., Palumbo, R., Canali, S., & Zanollo, G. (1993). Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittel-Forschung*, 43(10), 1109–1113.
- Shanmugasundaram, S., Solanki, K., Saseendar, S., Chavada, V. K., & D'Ambrosi, R. (2023). Role of doxycycline as an osteoarthritis disease-modifying drug. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8), 2927.
- Shen, C., Li, N., Chen, B., Wu, J., Wu, Z., Hua, D., ... & Xu, J. (2021). Thermotherapy for knee osteoarthritis: a protocol for systematic review. *Medicine*, 100(19), e25873.
- Sherman, S. L., Khazai, R. S., James, C. H., Stoker, A. M., Flood, D. L., & Cook, J. L. (2015). In vitro toxicity of local anesthetics and corticosteroids on chondrocyte and synovioocyte viability and metabolism. *Cartilage*, 6(4), 233–240. <https://doi.org/10.1177/1947603515594453>

- Silva, N. E., Luna, S. P., Joaquim, J. G., Coutinho, H. D., & Possebon, F. S. (2017). Effect of acupuncture on pain and quality of life in canine neurological and musculoskeletal diseases. *The Canadian Veterinary Journal*, 58(9), 941.
- Singh, B. (2017). Dyce, Sack, and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy (5. b.). Elsevier.
- Slatter, D. H. (Ed.). (2003). *Textbook of small animal surgery* (Vol. 1). Elsevier.
- Sluka, K. A., Milton, M. A., Willis, W. D., & Westlund, K. N. (1997). Differential roles of neurokinin 1 and neurokinin 2 receptors in the development and maintenance of heat hyperalgesia induced by acute inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 120(7), 1263–1273.
- Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461–468. <https://doi.org/10.1177/1941738109350438>
- Sparkes, A. H., Heiene, R., Lascelles, B. D. X., Malik, R., Real, L., Robertson, S., ... Taylor, P. (2010). ISFM and AAEP consensus guidelines: Long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(7), 521–538. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.05.004>
- Stephens, R. W., Walton, E. A., Ghosh, P., Taylor, T. K., Gramse, M., & Havemann, K. (1980). A radioassay for proteolytic cleavage of isolated cartilage proteoglycan. 2. Inhibition of human leukocyte elastase and cathepsin G by anti-inflammatory drugs. *Arzneimittel-Forschung*, 30(12), 2108–2112.
- Strauss, E. J., Hart, J. A., Miller, M. D., Altman, R. D., & Rosen, J. E. (2009). Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(8), 1636–1644. <https://doi.org/10.1177/0363546508326984>
- Suh, J. K., Muzzonigro, T. S., Disilvestro, M., & Fu, F. H. (1997). Injury and repair of articular cartilage: Related scientific issues. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 7(4), 270–278. [https://doi.org/10.1016/S1048-6666\(97\)80029-8](https://doi.org/10.1016/S1048-6666(97)80029-8)
- Takahashi, I., Matsuzaki, T., Kuroki, H., & Hoso, M. (2018). Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLOS ONE*, 13(4), e0196625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196625>

- Tanaka, N., Sakahashi, H., Hirose, K., Ishima, T., & Ishii, S. (2006). Volume of a wash and the other conditions for maximum therapeutic effect of arthroscopic lavage in rheumatoid knees. *Clinical Rheumatology*, 25(1), 65–69. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-1143-4>
- Tetteh, E. S., Bajaj, S., Ghodadra, N. S., & Cole, B. J. (2012). The basic science and surgical treatment options for articular cartilage injuries of the knee. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 42(3), 243–253. <https://doi.org/10.2519/jospt.2012.3673>
- Tew, S. R., Kwan, A. P., Hann, A., Thomson, B. M., & Archer, C. W. (2000). The reactions of articular cartilage to experimental wounding: Role of apoptosis. *Arthritis & Rheumatism*, 43(1), 215–225.
- Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., & Karamanos, N. K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97, 4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
- Thiede, R. M., Lu, Y., & Markel, M. D. (2012). A review of the treatment methods for cartilage defects. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 25(4), 263–272. <https://doi.org/10.3415/VCOT-11-05-0070>
- Thomas, S., Browne, H., Mobasheri, A., & Rayman, M. P. (2018). What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology*, 57(Suppl 4), iv61–iv74. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key011>
- Tobita, M., Uysal, C. A., Guo, X., Hyakusoku, H., & Mizuno, H. (2013). Periodontal tissue regeneration by combined implantation of adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma in a canine model. *Cytotherapy*, 15(12), 1517–1526. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.05.007>
- Torricelli, P., Giavaresi, G., Fini, M., Guzzardella, G. A., Morrone, G., Carpi, A., & Giardino, R. (2001). Laser biostimulation of cartilage: In-vitro evaluation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 55, 117–120.
- Tynjälä, P., Honkanen, V., & Lahdenne, P. (2004). Pediatric rheumatology. Intra-articular steroids in radiologically confirmed tarsal and hip synovitis of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22(5), 643–648.
- Ulrich-Vinther, M., Maloney, M. D., Schwarz, E. M., Rosier, R., & O’Keefe, R. J. (2003). Articular cartilage biology. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 11(6), 421–430.

- Van Oosterhout, M., Sont, J. K., & Van Laar, J. M. (2003). Superior effect of arthroscopic lavage compared with needle aspiration in the treatment of inflammatory arthritis of the knee. *Rheumatology*, 42(1), 102–107. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg042>
- Vasseur, P. B. (2003). Stifle joint. In D. H. Slatter (Ed.), *Textbook of small animal surgery* (Vol. 1).
- Walker-Bone, K. (2000). Regular review: Medical management of osteoarthritis. *BMJ*, 321(7266), 936–940. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7266.936>
- Wehling, P., Evans, C., Wehling, J., & Maixner, W. (2017). Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: A literature review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 9(8), 183–196. <https://doi.org/10.1177/1759720x17712695>
- Wei, X., Yang, X., Han, Z. P., Qu, F. F., Shao, L., & Shi, Y. F. (2013). Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(6), 747–754.
- Wen, C., Xu, L., Xu, X., Wang, D., Liang, Y., & Duan, L. (2021). Insulin-like growth factor-1 in articular cartilage repair for osteoarthritis treatment. *Arthritis Research & Therapy*, 23, 1–9.
- Willers, C., Partsalis, T., & Zheng, M. H. (2007). Articular cartilage repair: Procedures versus products. *Expert Review of Medical Devices*, 4(3), 373–392. <https://doi.org/10.1586/17434440.4.3.373>
- Willers, C., Wood, D. J., & Zheng, M. H. (2003). A current review on the biology and treatment of articular cartilage defects (part I & part II). *Journal of Musculoskeletal Research*, 7(3–4), 157–181. <https://doi.org/10.1142/S0218957703001125>
- Williams, D. M. (2018). Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory Care*, 63(6), 655–670. <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>
- Woo, S. Y. (1994). Anatomy, biology, and biomechanics of tendon, ligament, and meniscus. In *Orthopaedic basic science* (pp. 45–88).
- Wu, P. I.-K., Diaz, R., & Borg-Stein, J. (2016). Platelet-rich plasma. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 27(4), 825–853. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.06.002>

- Xi Lu, J., Prudhommeaux, F., Meunier, A., Sedel, L., & Guillemin, G. (1999). Effects of chitosan on rat knee cartilages. *Biomaterials*, 20(20), 1937–1944. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(99\)00097-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(99)00097-6)
- Yanik, K., Akgül, M. B., & Batmaz, E. (2013). Bir köpekte pancarpal artrodez uygulaması. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 32(1), 59–62.
- Yao, Y., Xie, W., Opoku, M., Vithran, D. T. A., Li, Z., & Li, Y. (2024). Cryotherapy and thermotherapy in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Fundamental Research*.
- Yue, B. (2014). Biology of the extracellular matrix. *Journal of Glaucoma*, 23, S20–S23. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000108>
- Zhang, C., Liao, Q., Ming, J.-H., Hu, G.-L., Chen, Q., Liu, S.-Q., & Li, Y.-M. (2017). The effects of chitosan oligosaccharides on OPG and RANKL expression in a rat osteoarthritis model. *Acta Cirurgica Brasileira*, 32(6), 418–428. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201700600000002>
- Zhou, P., Qiu, B., Deng, R., Li, H., Xu, X., & Shang, X. (2018). Chondroprotective effects of hyaluronic acid-chitosan nanoparticles containing plasmid DNA encoding cytokine response modifier A in a rat knee osteoarthritis model. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(3), 1207–1216. <https://doi.org/10.1159/000490217>
- Zhu, C., Wu, W., & Qu, X. (2021). Mesenchymal stem cells in osteoarthritis therapy: a review. *American journal of translational research*, 13(2), 448.
- Zubrod, C. J., & Schneider, R. K. (2005). Arthrodesis techniques in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 21(3), 691–711. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2005.07.004>

EKLER



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 18.08.2022

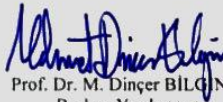
Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022 Yılı VI. Oturum
Sayı : 64583101/2022/87
Proje Başlığı : Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Osteoartrit Tedavisinde İntraartiküler Kitosan Uygulamasının Etkinliğinin Araştırılması
Proje Yürütücüsü : Zeynep BİLGİN ŞEN
Proje Ekibi : Fatma YİĞİT

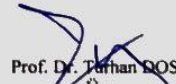
Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması,
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.


Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan


Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı


Prof. Dr. Tarhan DOST
Üye

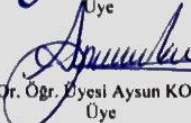
(Yıllık İzinli)

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye


Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Yıllık İzinli)
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

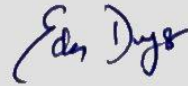

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye


Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER
ORTAŞIN Sor. Vet. Hek.
Üye


Hidayet YAMAK
Serbest Vet. Hek. Üye

Arş. Gör. Eda Duygu İPEK
Sor. Vet. Hek. Üye



Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Osteoarthritis Tedavisinde İntraartiküler Kitosan Uygulamasının Etkinliğinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Fatma YİĞİT GÖK
Öğrencinin Adı ve Soyadı

08 / 05/ 2025

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : YİĞİT GÖK Fatma
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : UŞAK/ 10.06.1998
Telefon : 0 537 968 17 74
E-posta : fatmaa.yigit64@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2021

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2023-	Urla Hospital Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim