

Deneysel Osteoartritis'in Sağaltımında İntraartiküler Hyaluronik Asit Kullanımı: Tavşan Diz Eklemine Radyolojik ve Histopatolojik Çalışma*

Servet TUNAY

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 06118, Etilik, Ankara - TÜRKİYE

Hasan BİLGİLİ

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı, 06110, Dışkapı, Ankara - TÜRKİYE

Cemil YILDIZ, İbrahim YANMIŞ, Can SOLAKOĞLU, Ethem GÜR

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 06118, Etilik, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 06.06.2001

Özet: Çalışma 21 adet erkek, 7 aylık ergin beyaz Yeni Zelanda tavşanı üzerinde gerçekleştirildi. Genel anestezi altında bilateral diz eklemlerinin ön çapraz bağları kesildi. Postoperatif 1. ayın sonunda 3 olgu sakrifiye edildi ve makroskopik, radyolojik ve histopatolojik incelemelere tabi tutularak deneysel olarak osteoartrit oluşumu belirlendi. Diğer 18 olguda ise, postoperatif 2. ayda ve 3. ayda da birer kez olmak üzere toplam iki kez intraartiküler Hyaluronik asit 2 mg/kg dozunda sağ dizlerine enjekte edildi. Sol dizler kontrol grubu olarak değerlendirildi. Postoperatif 2. ayın sonunda 9 ve 3. ayın sonunda da geri kalan 9 olgu sakrifiye edildi. Olgulardan postoperatif 1., 2. ve 3. ayların sonunda diz radyografileri alındı. Histopatolojik inceleme diz ekleminin iç ve dış kompartmanlarından alınan örneklerin Hematoksilen-Eosin ve Toluidin Blue boyama teknikleri ile yapıldı.

Olguların sağ dizlerini daha rahat, ağrısız şekilde kullandıkları, sol dizlerinde ise topallığın kalıcı olduğu ve kas atrofişi şekillendiği görüldü. Sol dizlerden alınan iki yönlü radyogramların değerlendirilmesi sonucunda 1. ayda eklem kıkırdağında yüzeysel döküntüler, kıkırdak kalınlığında azalma ve osteofiter üremeler izlendi. İkinci ve 3. ayın sonunda ise, bunların giderek ilerlediği belirlenirken, sağ dizlerde ise bu belirtiler yoktu. Radyolojik bulgular "Mann-Whitney Non-Parametrik Yöntemi" ile değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark elde edildi ($p < 0.01$).

Kontrol grubunu oluşturan sol dizlerden alınan histolojik kesitlerin incelenmesi sonucunda; postoperatif 1. ayın sonunda belirgin bir kollajen dejenerasyonu ile kıkırdak yüzeyinde incelme ve matriksinde de fregmantasyon ile kleftlenme belirlendi. Metakromatik boyamada kıkırdak dokusunda metakromazi kaybı belirlenirken, siyoviyal dokuda muramidaz artışı izlendi. Bu bulguların postoperatif 2. ve 3. ayların sonunda daha da ilerledikleri gözlemlendi. Postoperatif 3. ayın sonunda osteoartrit bulguları daha belirgin ve yerleşmiş olarak izlendi, dejeneratif değişiklikler gözlemlendi.

Sağ dizlerde ise, kıkırdak yüzeyinde normal bir kalınlık ve normal sellüler hücre aktivitesi izlenirken, minimum düzeyde de sinovial hücre proliferasyonu gözlemlendi. Metakromatik boyama sonucunda da kıkırdak matriksinin normal olduğu, fibrilasyon, fragmentasyon ve kleftlenme olmadığı belirlendi. İstatistiksel analiz için "Yates Gruplararası Düzeltme Testini" takiben "Mann-Whitney Non-Parametrik" ve "Wilcoxon's Rank Sum Test for Period Samples" testleri kullanıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık elde edildi ($p < 0.01$).

Sonuç olarak bu çalışmada; deneysel olarak ön çapraz bağın kesilmesinin tavşan dizlerinde osteoartrite neden olduğu belirlendi. Diz eklem dokularında gelişen değişiklikler histopatolojik ve radyolojik olarak 3 ay süreyle takip edildi. İntraartiküler hyaluronik asit uygulamasının kıkırdak ve sinovial dokularda şekillenen inflamasyon ve yıkılma olaylarını engellediği gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Hyaluronik asit, osteoartritis, deneysel çalışma, diz eklemi, tavşan.

The Use of Intraarticular Hyaluronic Acid on the Treatment of Experimental Osteoarthritis: A Radiological and Histopathological Study on a Rabbit Stifle Joint

Abstract: This study was carried out on 21 male, 7-month-old, white New Zealand rabbits. The anterior cruciate ligaments in the stifle joints were excised in both knees under general anesthesia. At the end of the first month, 3 cases were sacrificed and were exposed to macroscopical, radiological and histopathological examinations to determine the occurrence of experimental osteoarthritis. In 18 cases, hyaluronic acid was injected into right stifle joints intraarticularly on the second and third months at a dose of 2mg/kg. Left stifle joints were considered to be control groups. At the end of the postoperative second month 9 cases and in the third month the remaining 9 cases were sacrificed. Stifle joint radiographs of cases in the postoperative first, second and third

* Bu çalışma GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nin AR-97/15 nolu projesi ile desteklenmiştir.

months were taken. The histopathological examination was carried out on the samples collected from the inner and outer compartments of the joint which were stained by Hematoxylin-Eosin and Toluidin Blue techniques.

It was observed that the animal could use their right joints comfortably and without pain when the lameness was permanent in the left joints, where atrophy was observed. When two-view radiography of the left stifle joints was observed at the end of the first month superficial fibrillation, reduction in the cartilage thickness and osteophyte products were observed. These symptoms were progressive in the second and third months where they were absent in the right stifle joints. Radiological findings were evaluated using the Mann-Whitney Non-Parametric Method and a remarkable difference was found between the groups ($p < 0.01$).

When the histological cross sections from the left stifle joint were examined, at the end of the postoperative first month a significant collagen degeneration and thinning of cartilage surface, fragmentation and clefting in the matrix were determined. In the metachromatic staining, metachromasy loss was present in cartilage joints when a muramidase increase was observed in synovial tissue. These symptoms progressed at the end of the postoperative second and third months. At the end of the postoperative third month, the osteoarthritis symptoms were considered to be more remarkable and degenerative changes were observed.

In the right stifle joint, normal thickness and normal cellular activity were seen on the cartilage surface, where minimal synovial cell proliferation was observed. As a result of the metachromatic staining, cartilage matrix was normal and no fibrillation, fragmentation or clefting occurred. For the statistical analyses after Yates Intergroup Correction Test, Mann-Whitney, Non-Parametrical and Wilcoxon's Rank Sum Test for Period Samples tests were used and a significant difference was found between the groups ($p < 0.01$).

In conclusion, it was determined that the experimental excision of the anterior cruciate ligaments of rabbits caused osteoarthritis. The changes occurring in the stifle joint tissues were followed histopathologically and radiologically for 3 months. Intraarticular hyaluronic acid application avoided the inflammation and degradation in the cartilage and synovial tissues.

Key Words: Hyaluronic acid, osteoarthritis, experimental study, stifle joint, rabbit.

Giriş

Osteoarthritis (OA), eklem kıkırdağının fibrilasyonu ile başlayan bir hastalıktır (1-5). OA, etkilediği eklemde genellikle ağrıya neden olan sinovial enflamasyonu oluşturmaktadır. Eklem kıkırdağı damarsız, sinirsiz bir dokudur ve beslenmesi sinovial duvar ile sinovial membrandan difüzyonla olmaktadır (1,4,5).

Eklem kıkırdağı sinirden yoksun olduğundan, OA'li olgularda şekillenen ağrının nedeni, genellikle kıkırdak kaynaklı olmayıp, sinovit, subkondral trabeküllerin mikrokırıkları, periost sinir uçlarının osteofitler tarafından iritasyonu, kemik deformitesi veya efüzyonu sonucu ligamentlerin gerilmesi, subkondral kemik trabeküllerinin yeniden şekillenmesinin sebep olduğu konjesyon ve kas gerginliği gibi bir dizi faktörle açıklanmaktadır (1,2,4,6-11). OA'li eklemlerin sağaltımında eklemlerdeki ağrıyı gidermek için nonsteroidal antiinflatuar ilaçların (NSAID) kısa süreli kullanımları olumlu sonuçlar vermesine rağmen, uzun süreli kullanımlarında insanlardaki OA lezyonlarında kötü tabloların oluşmasına neden olmaktadır (2,12). Son çalışmalar salisilatların da içinde bulunduğu bazı NSAID'ların artiküler kıkırdaktaki proteoglikan sentezini suprese ettiğini göstermiştir. Özellikle NSAID'ların OA'li kıkırdak üzerine zararlı etkileri normal kıkırdağa oranla daha belirgindir (2,3,10,13,14). OA'lerin tedavisinde NSAID'ların yanı sıra, 1950'lerden bugüne kadar çeşitli

steroid hormonlar, sistemik veya eklem içi yollarla kullanılmışlardır. Ancak steroid hormonların kullanılmasından sonra eklem kıkırdağının harabiyetinin hızlandığını bildirmişlerdir (9).

Hyaluronik asit'in (HA) antiinflatuar, antioksidant, proliferasyon ve fibrin oluşumunu engellemesi, yüksek viskozitesinden dolayı eklemleri mekanik ve biokimyasal yıkımlamalara karşı koruma etkilerinin saptanmasından sonra, normal sinovial sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunması nedenleriyle bir çok araştırmada kullanılmıştır (7,8,9,13-16).

Bu çalışmada deneysel olarak tavşan dizlerinde ön çapraz bağın kesilmesiyle meydana getirilen OA'den sonra osteokondral dokularda, eklem sinoviumunda ve periaritiküler dokularda HA uygulamalarının ne gibi yarar sağlayacağı ve oluşturdukları değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Deney hayvanı ve seçimi: Çalışmada 21 adet erkek, ağırlıkları 2.500-3250 gr arasında değişen (ort. 3.150 gr), 7 aylık ergin beyaz Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. OA'li kıkırdak dokusundaki değişikliklerin gelişimi ve morfolojisinin insan modeline uyum sağlaması açısından bu çalışmada deney hayvanı olarak tavşan seçildi.

Anestezi protokolü: Anestezi xylazin hydrochlorid 0,1 ml/kg (Rompun, Bayer, 23.32 mg/ml) ve ketamin hidroklorür 20 mg/kg (Ketalar, Eczacıbaşı, 50 mg/ml) kombinasyonunun intramüsküler yolla enjeksiyonları ile sağlandı.

Operasyon: Bilateral diz eklemlerinin traş ve dezenfeksiyonunu takiben, bölge steril örtüler ile sınırlandırıldı. Kranio-lateral yaklaşım yolu ile diz eklemlerine ulaşılarak, ön çapraz bağlar kesildi (Şekil 1, 2). Bölge dokuları rutin teknikler ile kapatıldı. Olguların dikiş bölgesine küçük bir pansuman uygulanırken, ekstremitelere bandajı yapılmadı ve serbest dolaşma havuzlarına bırakıldılar.



Şekil 1. Tavşan diz ekleminde ön çapraz bağın görünümü.

Postoperatif izleme ve uygulamalar: Postoperatif 10. günde olguların dikişleri uzaklaştırıldı. Postoperatif 1. ayın sonunda rastgele seçilen 3 olgu yüksek dozda thiopental sodium'un 0.5 gr. (Pentothal sodium, Abbott,



Şekil 2. Ön çapraz bağın kesilmesi.

0.5 gr.) intravenöz yola verilmesiyle sakrifiye edildiler. Makroskopik, radyolojik ve histopatolojik incelemelere tabi tutularak deneysel olarak OA oluşumu belirlendi. Diğer 18 olguda ise, postoperatif 2. ayda ve 3. ayda da birer kez olmak üzere toplam iki kez intraartiküler HA 2 mg/kg (Orthovisc®, Anika Therapeutics Inc., USA, Sodium Hyaluronate 15 mg/ml) dozunda sağ dizlerine enjekte edildi. Sol dizler kontrol grubu olarak değerlendirildi. Postoperatif 2. ayın sonunda 9 ve 3. ayın sonunda da geri kalan 9 olgu yukarıdaki yöntemle sakrifiye edildiler.

Radyolojik inceleme: Olguların preoperatif 1. günden başlayarak, postoperatif 1., 2. ve 3. ayların sonunda her iki diz ekleminin antero-posterior, medio-lateral ve tanjansiel radyografileri alındı. Radyogramların değerlendirilmesinde, eklem kenarını çevreleyen sklerotik kemik değişikliklerine, eklem kenarından dışarı uzanan osteofitik üremelere, eklem aralığının daralmasına, kemik uçlarında destrüktif değişikliklere bakıldı. Radyografik değerlendirme GATA Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda 3

farklı uzman tarafından yapıldı. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney Non-parametrik testi kullanıldı.

Histopatolojik inceleme: Olguların her iki diz eklemine subtotal sinoviyektomi, diz eklemine iç ve dış kompartmanları, femur ve tibia'nın ağırlık taşıyan eklem yüzeylerinden subkondral kırdağ dokularını da içeren örnekler alındı. Artiküler kırdağa ait örnekler 5 gün süreyle %10'luk formik asitte işleme alındılar. Bundan sonra sinovial doku örnekleri ile birlikte %10'luk nötral formalin'de tespit edilip, rutin doku takip işlemlerinden geçirildiler. Örnekler, Hematoksilen-Eosin ve Toluidin Blue ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendiler ve sinovial zedelenme, sinovial proliferasyon, kırdağ doku proliferasyonu, fibröz doku artımı, kollajen dejenerasyonu ve sekonder dejeneratif değişiklikler açısından değerlendirildiler. Sonuçlar "Yates" gruplararası düzeltme testini takiben "Mann-Whitney Non-parametrik" ve "Wilcoxon's Rank Sum Test for Period Samples" testleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Olguların sağ dizlerini postoperatif dönemde daha rahat ve ağrısız şekilde kullandıkları belirlenirken, sol dizlerinde topallık postoperatif dönemde kalıcıydı, kas atrofisinin şekillendiği, ağrı duydukları ve fazla hareket etmek istemedikleri belirlendi.

Makroskopik bulgular: Kontrol grubunda femur kondiluslarının ve tibia proksimal eklem yüzeyindeki kırdağ dokusundaki dejenerasyonun 1. ayda başladığı ve 3. ayın sonunda giderek arttığı izlendi. Dejenerasyon ve tabaka aşınmaları 3. ayda maksimum düzeydeydi (Şekil 3). Deney grubunda söz konusu eklem yüzeylerinin 3 aylık izleme süresince gayet düzgün ve parlak olduğu belirlendi (Şekil 4). Kontrol grubunda aşırı osteofiter üremelerin olduğu ve 3. ayın sonunda boynuz gibi büyüdüğü izlenirken, deney grubunda bunların minimal düzeyde olduğu belirlendi.

Radyolojik bulgular: Sol dizlerden alınan iki yönlü radyogramların değerlendirilmesi sonucunda 1. ayda eklem kırdağında yüzeysel döküntüler, kırdağ kalınlığında azalma ve osteofiter üremeler izlendi. İkinci ve 3. ayın sonunda ise, giderek ilerleyen osteofiter üremeler, sklerotik kemik değişiklikleri ve dejeneratif artrit bulguları belirlendi (Şekil 5, 6, 7, 8). Sağ dizlerde ise, bu belirtiler yoktu, eklem yüzeyi ve kemik yapısında herhangi bir lezyon görülmedi (Şekil 9,10,11,12).



Şekil 3. Üç no'lu olgunun sol diz eklemine postop. 3. ayın sonunda makroskopik görünümü.



Şekil 4. Üç no'lu olgunun sağ diz eklemine postop. 3. ayın sonunda makroskopik görünümü.

Radyolojik bulgular istatistiksel analiz için "Mann-Whitney Non-Parametrik Yöntemi" ile değerlendirildiler ve gruplar arasında anlamlı fark elde edildi ($p < 0.01$).

Histopatolojik bulgular: Kontrol grubunu oluşturan sol dizlerden alınan histolojik kesitlerin incelenmesi sonucunda; kademeli dejeneratif değişiklikler gözlemlendi ve postoperatif 1. ayın sonunda fibröz dokunun kırdağ yüzeyinden içeriye doğru girdiği dikkati çekerken, maksimum düzeyde sinovial hücre proliferasyonu tespit edildi. Belirgin bir kollajen dejenerasyonu ile kırdağ yüzeyinde incelme ve matriksinde de fregmantasyon ile kleftlenme belirlendi. Metakromatik boyamada kırdağ dokusunda metakromazi kaybı belirlenirken, sinoviyal dokuda muramidaz artışı izlendi. Bu bulguların postoperatif 2. ve 3. ayların sonunda daha da ilerledikleri gözlemlendi. Postoperatif 3. ayın sonunda OA bulguları daha



Şekil 5. Beş no'lu olgunun postop. 2. ay sonunda bilateral ventrodorsal radyolojik görünümü.



Şekil 7. Sekiz no'lu olgunun 3. ay sonunda bilateral ventrodorsal radyolojik görünümü.



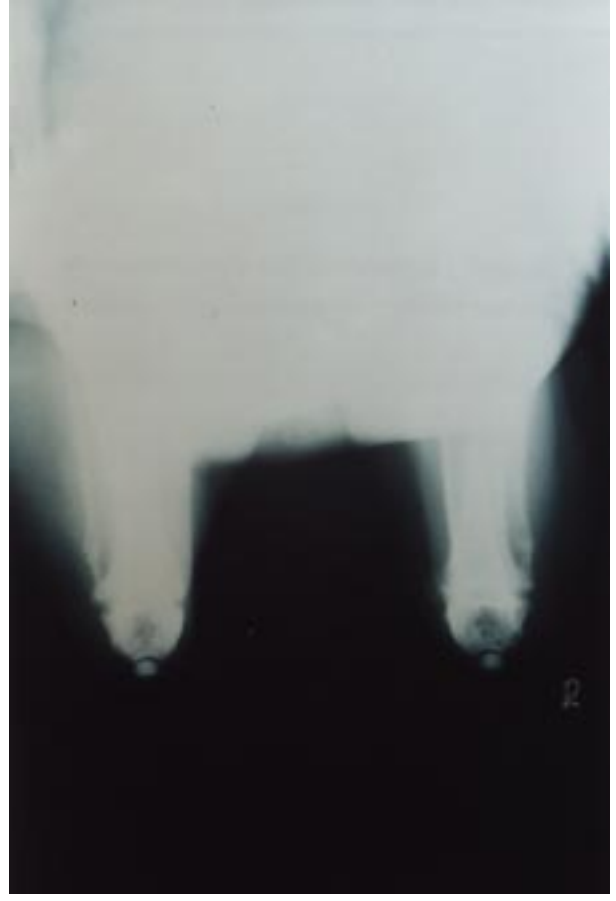
Şekil 6. Beş no'lu olgunun 2. ay sonunda sol diz ekleminin mediolateral radyolojik görünümü.



Şekil 8. Sekiz no'lu olgunun 3. ay sonunda sol diz ekleminin mediolateral radyolojik görünümü.



Şekil 9. Beş no'lu olgunun 2. ay sonunda sağ diz ekleminin mediolateral radyolojik görünümü.



Şekil 10. Beş no'lu olgunun diz eklemlerinin 2. ay sonunda bilateral tanjansiyel radyografik görünümü.

belirgin ve yerleşmiş olarak izlendi, dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Sinovial dokularda ise, travmaya sekonder olarak, hücre proliferasyonu ile beraber papiller çıkıntılar ve kalsifikasyonlar izlendi. Kalsifikasyonlar sinovial hücre proliferasyonu, dejenerasyon bölgesinde osteoid formasyonu ve kırıkta yüzeyinde bozulma en belirgin patolojik bulgu olarak ortaya çıktı (Şekil 13).

Sağ dizlerde ise, kırıkta yüzeyinde normal bir kalınlık ve normal sellüler hücre aktivitesi izlenirken, minimum düzeyde de sinovial hücre proliferasyonu gözlemlendi. Metakromatik boyama sonucunda da kırıkta matriksinin normal olduğu, fibrilasyon, fragmentasyon ve kleftlenme olmadığı belirlendi (Şekil 14). İstatistiksel analiz için "Yates" gruplararası düzeltme testini takiben "Mann-Whitney Non-Parametrik" ve "Wilcoxon's Rank Sum Test for Period Samples" testleri kullanıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık elde edildi ($p < 0.01$).

Tartışma

Diz eklemi, osteoartrit yönünden en sık olarak rastlanılan eklemdir. Fleksiyon ve ekstensiyon hareketleri sırasında patellanın sulcus intercondylaris'te kayması sırasında çıkan basınç etkisiyle bu olayın ortaya çıkması sürpriz değildir. OA'li dizde sinovial ve kapsüler dokularda fibrozis, çapraz bağlarda harabiyet, eklem yüzlerinde bozukluk, stabilite kaybı, ağrı ve inaktivasyon artrofisi kaçınılmazdır. Eklem kapsülü ve bağlarının eklem stabilizasyonundaki rolleri çok fazladır. Bu yapılar proprioseptif sinir uçları ile innerve edilmekte olup, eklem aşırı yük bindiğinde yüksek merkezlere durumu iletip, kas kuvvetiyle yükün kompanse edilmesine yardımcı olmaktadır (2). Çalışma serisinde olguların sol ekstremitelerini kullanırken ağrı duydukları ve kas atrofisi şekillendiği gözlemlendi.

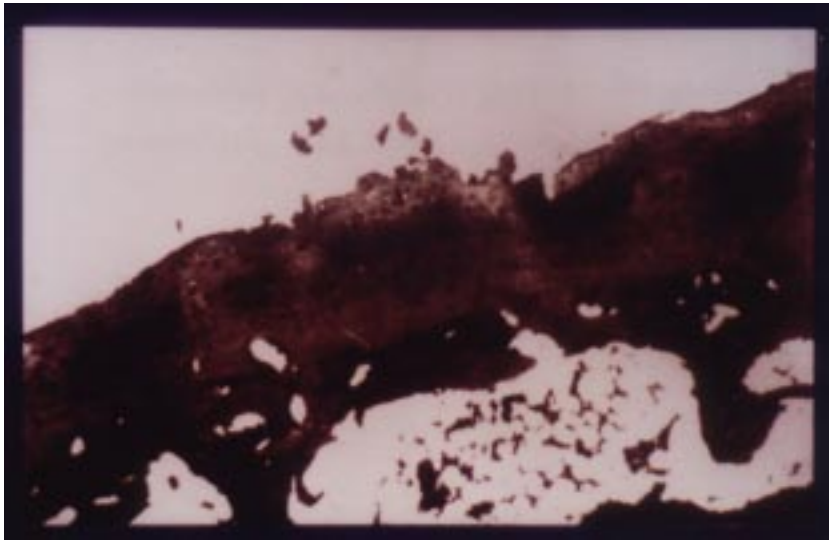
İlaçların etki mekanizmalarını incelemek ve biyokimyasal araştırmalar için eklem kırıktağına çok



Şekil 11. Sekiz no'lu olgunun sağ diz ekleminin 3. ay sonunda mediolateral radyolojik görünümü.



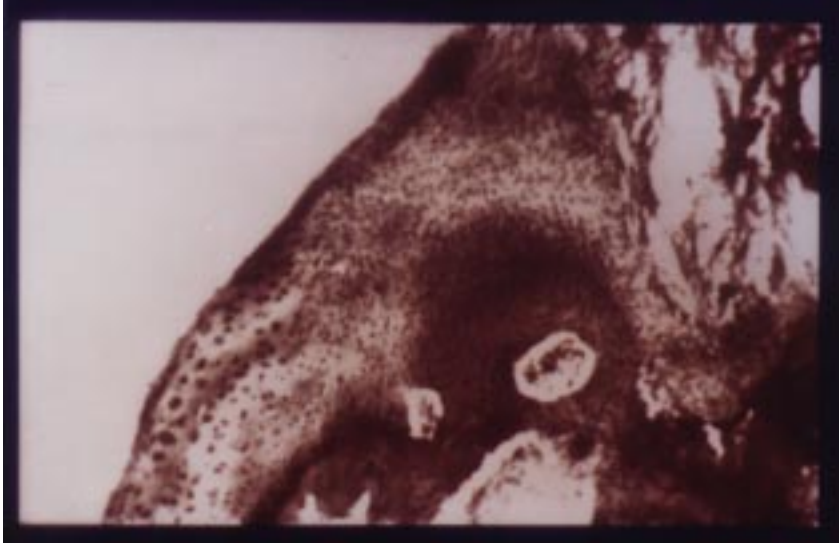
Şekil 12. Sekiz no'lu olgunun diz eklemlerinin 3. ay sonunda bilateral tanjansiyel radyografik görünümü.



Şekil 13. Kontrol grubuna ait bir olgunun histopatolojik görünümü (H-E, X40).

sayıda lokal, mekanik, fiziksel veya kimyasal müdahaleler yapılarak deneysel OA zemini oluşturulmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında, travma, ısı, dondurma, asidler, lokal kırıldak defekti, kırıldakta multiple yüzeysel kesiler,

eklemlerde instabilite, eklem immobilizasyonu, kondrolitik enzim enjeksiyonu sayılabilir (1,3-6,9,10). Eklem kırıldakındaki yüzeysel laserasyonlar genellikle OA'le sonuçlanmazken, eklem kontürünü bozan defektler bu



Şekil 14. Deney grubuna ait bir olgunun histopatolojik görünümü (H-E, X40).

sonucu doğurmaktadırlar (3). Bu yüzden deneysel OA zemini oluşturulurken kıkırdakta en erken gelişim gösteren fibrilizasyona neden olacak uygulamalar yapılmaktadır (5). Bu çalışmada tavşan diz modelinde ön çapraz bağın kesilmesi ile 1 ay gibi kısa bir sürede OA oluşumu için zemin hazırlandı ve postoperatif 3. ayda da OA'in maksimum düzeye ulaştığı belirlendi.

Metakromazi normal kıkırdağın en önemli niteliğidir (11). Başka bir değişiklik olmaksızın kıkırdak dokusunda metakromazi kaybı OA'in başlıca belirtisidir. Eklem kıkırdağında metakromazi, zemin maddenin özellikle mukopolisakkarik asitin (glikozaminoglikan) bir niteliğidir. Bu maddenin kaybı kıkırdak zemin maddesinde bir harabiyetin olduğunu göstermektedir. Böylece işe lizozomal enzimlerde karışarak (3,10,12,14) eklem kıkırdağındaki mukopolisakkaritleri parçalayarak eklem kıkırdağının biyomekaniksel özelliğini bozmaktadırlar (1). Eklem kıkırdağının normal "creep modülü" mukopolisakkarit miktarı ile orantılıdır. Eklem yük taşıyan bölgelerinde mukopolisakkaritlerin yıkımı kıkırdağının sertliğinin "articular stiffness" kaybına ve OA'in sürekli olarak ilerlemesine yol açmaktadır. Meachim (5), deneysel osteoartrit'de metakromazi kaybına travmanın neden olduğunu ve 15 gün sonra bu görüntünün azaldığını ve 6. haftanın sonunda da lezyonun tamamen iyileştiğini belirtmiştir. Çalışma serisinde ise, metakromazi kaybının postoperatif 1. ayda başladığı ve giderek arttığı Toluidin Blue Boyanma Teknięi ile gösterildi.

Fibrilizasyon ise, kıkırdak dokusundaki yüzeyel parçalanma olarak adlandırılır. Kıkırdağın proteoglikan yapısında (mukopolisakkarit) erken dönemde kayıp şekillenir ve bu da kıkırdağın yüzeyel tabakalarında çok belirgindir. Kıkırdak matrisindeki kayıplara, mekanik özelliklerindeki bozukluklar da birlikte eşlik eder. Sonuç olarak kıkırdak daha yumuşak hale gelir ve normal mekanik streslerde yüzeyel tabakaları parçalanmaya başlar. Bu nedenle en erken lezyon eklem kıkırdağının yüzeyden dökülmesidir. Fibrilizasyon olayı merkezden çevreye doğru ilerler ve kıkırdak tüm kalınlığı ile etkilenerek santral bölgedeki alttaki kemikte hasara neden olur (6). Çalışmada postoperatif 1. aydan 3. ayın sonuna kadar kontrol grubunda fibrilasyon, fragmentasyon ve kleflenmenin geliştiği belirlendi.

Süperfisyal kıkırdakta harabiyet gelişirken, kıkırdağın derin tabakalarında kalsifikasyon giderek artmaktadır. Böylece subkondral bölgede yeni kemik oluşur. Kıkırdağın katları harap olur ve kemik basınçla karşılaşan yüzey haline geldiğinde subkondral kemik kalınlığı önemli derecede artmaktadır. Böylece kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde dağılımı değişen basınç kuvvetlerini kompanse edebilmek için eklem kıkırdağının kenarlarında yeni kemik oluşumu görülür ve bunlar OA'in karakteristik radyolojik bulgusu olan osteofiter üremelerdir. Bu değişiklik daha da ilerleyerek hafif kronik hücre infiltrasyonu şeklinde kemik medüllasında görülürler (6). Çalışmada literatür verileri uygun olarak postoperatif 1. ayda eklem kıkırdağında yüzeyel döküntüler, kıkırdak

kalınlığında azalma ve osteofiter üremelerin şekillendiği ve 3. ayda da bu bulguların daha da ilerlediği belirlendi.

Bu çalışmada sonuç olarak; deneysel olarak ön çapraz bağın kesilmesinin tavşan dizlerinde OA'e neden olduğu belirlendi. Diz eklem dokularında gelişen değişiklikler histopatolojik ve radyolojik olarak 3 ay süreyle takip

edildi. HA'in antienflamatuar, antioksidant ve yüksek vizkozite özelliği nedeniyle (7, 8, 9, 13, 15, 16) OA'li tavşan dizlerine intraartiküler yolla uygulanmasının, kıkırdak ve sinovial dokularda şekillenen inflamasyona, yıkımlanmaya ve dejenerasyona engel olduğu gösterildi.

Kaynaklar

1. Freeman, M.A.R.: The Pathogenesis of Primary Osteoarthritis. In: Modern Trends in Orthopaedics. London, Butterworths, 40-94, 1972.
2. Brandt, K.D.: Osteoarthritis: Clinical Patterns and Pathology. In: Textbook of Rheumatology. WB Saunders Co., Philadelphia, 2nd ed., 1431-1458, 1985.
3. Erlich, M.G., Armstrong A.I., Treadwell, B.V., Mankin, H.J.: Degradative enzyme systems in cartilage. Clin. Orthop. Relat. R. 1986; 213, 62-72.
4. Gardner, D.L.: The nature and causes of osteoarthritis. Brit. Med. J. 1983; 286, 418-424.
5. Meachim, G.: The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. J. Bone Joint Surg. Br. 1963; 45B, 150-160.
6. Currey H.L.F.: Osteoarthritis. In: Clinical Rheumatology. Churchill Livingstone Co, 115-129, 1986.
7. Torbeck, R.L., Prieur, D.J.: Plasma and synovial fluid lysozyme activity in horses with experimental cartilage defects. Am. J. Vet. Res. 1979; 40, (11): 1531-1536.
8. Scale, D., Wobig, M., Wolpert, W.: Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: A treatment schedule study. Cur. Ther. Res. Clin. E. 1994; 55, (3): 220-232.
9. Anika Research Inc.: A study of the safety and effectiveness of intra-articular orthovisc injections in providing symptomatic relief of osteochondritis of the knee. New Boston St. Woburn, 160-161, 1995.
10. Dingle, J.T.: Aetiological factors in the collagen diseases, lysosomal enzymes and the degradation of cartilage matrix. Proc. Res. Soc. Med. 1962; 55, 109-114.
11. Collins, D.: Pathology of Articular and Spinal Diseases. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 89-97, 1966.
12. Fell, H.B., Thomas, L.: Comparison of the effects of papain and Vitamin A on cartilage. J. Exp. Med. 1960; 111, 719-722.
13. Endre, A.B., Janet, L.D.: Viscosupplementation is a new concept in the treatment of osteoarthritis. J. Rheumatol. 1993; 20, (39): 3-9.
14. Alis, Y.: The degradation of cartilage matrix by an intracellular protease. Biochem. J. 1964; 93, 611-615.
15. Peyron, J.G.: A new approach to the treatment of osteoarthritis: Viscosupplementation. Osteoarthr. Cartilage. 1993; 1: 85-87.
16. Swann, D.A., Radin, E.L., Nazimiec, M., Weisser, P.A., Curran, N., Lewinnek, G.: Role of hyaluronic acid in joint lubrication. Ann. Rheum. Dis. 1974; 33: 318-326.