

# İrrigasyon Solüsyonlarının Eklem Kartilajı Üzerine Etkileri Kobaylarda In-Vivo Deneysel Çalışma

Dr. Nikola AZAR (1), Dr. Cüneyt MİRZANLI (1)

## ÖZET

**GİRİŞ:** Artroskopi esnasında kullanılan ve işlem süresince sinoviyal sıvı ile yer değiştiren çeşitli solüsyonların ve ayrıca betadin solüsyonunun eklem kartilaj dokusu üzerine olan etkilerini araştırmak için in-vivo deneysel bir hayvan modeli oluşturulmuştur.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu araştırma için 30 kobay (Guinea pig) in 60 dizi kullanılmıştır. Dizler 5 gruba ayrılmıştır. Tüm gruplara sinoviyal sıvı aspirasyonu sonrası aşağıdaki işlemler yapılmıştır: Grup 1: Sadece sinoviyal sıvı aspirasyonu yapılmıştır ve kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Grup 2: %0,9 izotonik NaCl verilmiştir. Grup 3: Ringer laktat verilmiştir. Grup 4: %5 glükoz ringer verilmiştir. Grup 5: Betadin verilmiştir. İşlemden 6 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilerek diz eklem kartilajı makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir.

**SONUÇ:** Makroskopik olarak sadece Grup 5 te hasar tespit edilmiştir. Mikroskopik olarak kırıkta incelleme, ülserasyon – erozyon, fibrilasyon, fissürleşme, kist oluşumu, osteofit oluşumu, proteoglikan kaybı, kondrositlerde klonlaşma, kondrosit kaybı, subkondral kemiğin açığa çıkması ve sinovit ile sinoviyal proliferasyon değerlendirilmiştir. Grup 1 de belirgin kırıkta incelleme, proteoglikan kaybı, kondrosit kaybı ve önemli oranda subkondral kemiğin açığa çıkması tespit edilmiştir. Rejenerasyon bulgusu olan kondrosit klonlaşması yüksek oranda tespit edilmiştir. Grup 2, 3 ve 4 te harabiyet bulguları bazı farklılıklar gösterse de genelde birbirine yakın oranlardadır (2>3>4). Grup 5 te ise yüksek oranda hasar tespit edilmiş olup sinovit ve sinoviyal proliferasyonun yüksek oranda olması dikkati çekmiştir.

**TARTIŞMA:** Sonuç olarak oluşturduğumuz hayvan modelinde ponksiyon ile eklem sinoviyal sıvısının uzaklaştırılması eklemde ciddi harabiyetlere neden olmaktadır. Artroskopi de kullanılan %0,9 izotonik NaCl, ringer laktat ve %5 glükoz ringer solüsyonları orta derecede harabiyete neden olmaktadır. Ancak bunların içinde en az hasar %5 glükoz ringer solüsyonu ile olmaktadır. Betadin ise oldukça ciddi kartilaj hasarı yapmakta olup sinovit ve sinoviyal proliferasyona neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Artroskopi, İrrigasyon solüsyonları, kartilaj hasarı

## SUMMARY

**Irrigating Solutions Impacts on Joint Cartilage. An Experimental In-vivo Study With Guinea Pigs**

**INTRODUCTION:** The establishment of this in vivo animal model, aims at studying the impacts on joint cartilage tissue caused by; betadine, and several solutions replacing the synovial fluid during arthroscopy.

**MATERIAL AND METHOD:** 60 knees of 30 Guinea pigs, were used for this research. Knees were divided into 5 groups. All groups were prone to below mentioned operations followed by synovial fluid aspiration. Group 1 was used as the control group and only synovial fluid aspiration was applied. 0.9% isotonic NaCl was injected to members of group 2, ringer lactate to 3, 5% glucose ringer to 4, and betadine to 5. Animals were sacrificed at the postoperational 6th week.

**RESULTS:** The knee joint cartilage was macroscopically and microscopically evaluated. Microscopically detected damages are cartilage thinning, ulceration – erosion, fibrillation, fissuring, cyst formation, osteophytic formation, proteoglycan loss, chondrocyt loss, chondrocyt cloning, subchondral bone uncovering and synovitis and synovial proliferation. Significant cartilage thinning, proteoglycan loss, chondrocyt loss and subchondral bone uncovering were observed in group 1. Cloning in chondrocyts was observed at substantial rates, which is a regeneration symptom. In spite of some differences, damage is in similar rates for group II, III and IV (II>III>IV). Substantial damage and high rate of synovitis and synovial proliferation were observed in group V.

**CONCLUSION:** As a consequence, joint fluid removal through puncture, results in serious damage in joint. 0.9% isotonic saline solution, ringer lactate and 5% glucose ringer which are used in arthroscopy result in medium damage. Among these solutions, least damage is caused by 5% glucose ringer. Use of betadine ends up with very serious damage and synovitis and synovial proliferation.

**Key Words:** Arthroscopy, Irrigating solutions, cartilage damage

## GİRİŞ

Artroskopi ve diğer açık veya kapalı yöntemle yapılan girişimler esnasında birçok solüsyon kullanılmaktadır. Sinoviyal sıvı normalde eklem fizyolojik ortamını sağlamakta olup kondrositler bu sıvıdan beslenmektedir (1). Artroskopi esnasında bu sıvı, kullanılan irrigasyon solüsyonları ile yer değiştirmektedir ve tekrar oluşumuna kadar geçecek olan sürede kartilaj metabolizması, özellikle proteoglikan sentezinin olumsuz yönde etkilenmesi beklenir.

Bu çalışmada artroskopi esnasında kullanılan çeşitli solüsyonların ve ayrıca betadin solüsyonunun anatomik olarak intakt kartilaj üzerine olan etkilerini araştırmak üzere deneysel bir hayvan modeli oluşturulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hayvan modelinde ortalama 1 yaşında ve ağırlıkları 545 gr - 830 gr (ortalama 676 gr) arasında olan 30 erkek kobay (Guinea pig) ın 60 dizi kullanılmıştır.

Grup 1 (n=12): Kobayların diz eklemine ponksiyon yapılarak sinoviyal sıvı aspire edilmiştir. Bu grup kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Grup 2 (n=12): Diz eklemine yapılan ponksiyon sonrası %0,9 izotonik NaCl solüsyonu eklem içine verilmiştir.

Grup 3 (n=12): Diz eklemine yapılan ponksiyon sonrası ringer laktat solüsyonu eklem içine verilmiştir.

Grup 4 (n=12): Diz eklemine yapılan ponksiyon sonrası %5 glukoz ringer solüsyonu eklem içine verilmiştir.

Grup 5 (n=12): Diz eklemine yapılan ponksiyon sonrası betadin solüsyonu eklem içine verilmiştir.

Bütün solüsyonlar aspire edilen sinoviyal sıvının miktarında ve bir kez eklem içine verilmiştir. Kullanılan solüsyonların özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

%0,9 izotonik NaCl solüsyonu	Ringer Laktat	%5 glukoz Ringer	Betadin Povidone-İodine
NaCl 9 gr.	NaCl 6 gr. Na Laktat 3,22 gr KCl 400 mgr. CaCl <sub>2</sub> 270 mgr.	NaCl 8,6 gr. KCl 300 mgr CaCl <sub>2</sub> 330 mgr. Glukoz 500 gr.	Polyvinyl pyrrolidone iodine kompleksi 100 mgr/ml
308 mOsm/l	308 mOsm/l	309 mOsm/l	309 mOsm/l

**Tablo 1:** Çalışmada kullanılan solüsyonların özellikleri

Hayvanlar 6 hafta sonra yüksek doz ketalar sonrası yapılan intrakardiyak potasyum ile sakrifiye edildiler. Diz eklemleri femur ve tibiadan yapılan osteotomiler ile enblok olarak çevre kas dokusu ile beraber rezeke edildi. Her spesimen kartilaj hasarı yönünden makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi. Mikroskopik inceleme için diz eklemlerine sagittal planda kondiller seviyesinden geçen multipl kesiler yapılarak hematoksilen eozin ve toluidin mavisi ile boyama sonrası femoral kondil, tibial artiküler yüz ve patellar artiküler yüz incelendi.

## SONUÇLAR

**Makroskopik değerlendirme:** Tüm diz eklemleri makroskopik olarak femoral kondil, tibial eklem yüzü ve patellar eklem yüzündeki kartilaj yönünden değerlendirildi. Sadece betadin solüsyonu verilen grup 5 teki dizlerde makroskopik olarak kartilaj yumuşaması ve hasarı tespit edildi.

**Mikroskopik değerlendirme:** Tüm preparatlar hematoksilen eozin ve toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildiler.

**Değerlendirme kriterleri (3):**

**Kıkırdakta inceleme:** Her iki boyama tekniğinde kıkırdak tabakasındaki bölgesel incelemeler değerlendirilir. (Resim 1).



**Resim 1:** Kartilajda inceleme ve proteoglikan kaybı (4 x 10, toluidin mavisi)

**Ülserasyon - Erozyon:** Kıkırdak tabakada kısmi doku kaybıdır. Lezyonun tabanında halen kıkırdak hücresi olması gerekir.

**Fibrilasyon:** Kıkırdak tabakanın bölgesel olarak bir kısmının yerinden kalkması ve bu kalkan kısmın alttaki tabakaya fibriler yapılar ile bağlı olmasıdır. (Resim 5)

**Fissürleşme:** Kartilaj yüzeyinde derin yarıklar



**Resim 2:** Kartilajda fissürleşme, kondrosit kaybı ve kondrositlerde klonlaşma (10 x 10, hematoxilen eozin)

oluşumudur. Fissürlerin hemen kenarındaki kıkırdak genellikle intakttır. (Resim 2)

Kist oluşumu: Subkondral kemik içine kadar uzanan ve genellikle bir kanal ile eklemle bağlantılı olan kistlerdir. Osteoartritin bir bulgusudur. (Resim 4)



**Resim 3:** Proteoglikan kaybı, subkondral kemiğin açığa çıkması, kartilajda ondülasyon (10 x 10, hematoxilen eozin)

Osteofit oluşumu: Osteoartrozun bulgusu olan ve eklem içindeki normal dışı kemik oluşumlarıdır.

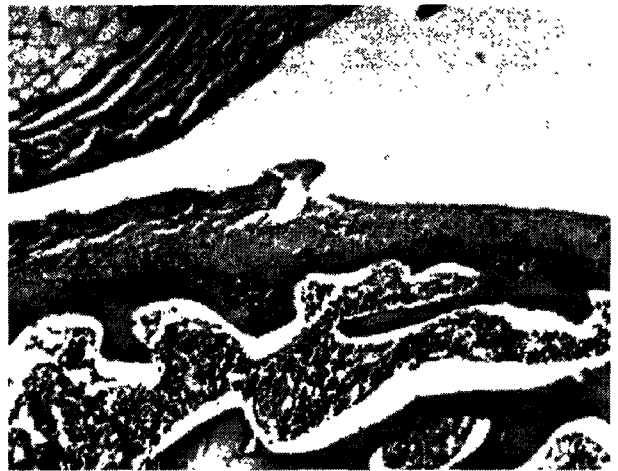
Proteoglikan kaybı: Toluidin mavisi ile maviye boyanan proteoglikandaki miktar azalmasıdır. Normal değer epifiz plağı ile eş renkte boyanmasıdır. Proteoglikan kaybı bölgesel veya yaygın şekilde olabilmektedir. (Resim 1 ve 3)

Kondrositlerde klonlaşma: Kıkırdak hücrelerinin eklem yüzeyine dik, 4'er veya 5'erli diziler halinde gruplaşmasıdır. Kartilaj hasarı sonrası rejenerasyonun ilk bulgularındandır. (Resim 2)



**Resim 4:** Subkondral kist (10 x 10, hematoxilen eozin)

Subkondral kemiğin açığa çıkması: Ağır kartilaj hasarı sonrası bölgesel olarak kıkırdak tabakanın tam kaybıdır. Hasarlı bölgenin tabanı subkondral kemiğe kadar uzanır. (Resim 3)



**Resim 5:** Kartilajda fibrilasyon, harabiyet (10 x 10, hematoxilen eozin)

Sinovit ve sinoviyal proliferasyon: Eklem içi irritan bir maddeye bağlı olarak sinoviyal tabakanın inflamasyonu ve sinoviyal kalınlaşmadır.

Tespit edilen tüm hasarlar +1, +2, +3 olarak yorumlandı ve her grubun yüzde hasarı bulundu. +1 Minimal hasarı, +3 maksimal hasarı, +2 ise bu iki değer arasında kalan hasarı temsil etmektedir.

Grup 1 (n=12): Bu grup kontrol grubu olup sadece sinoviyal sıvı aspire edilmiştir. Toluidin mavisi ile boyamada hemen hemen tüm spesimenler de kıkırdak incelenmesi, kondrosit sayısında azalma, proteoglikan kaybı tespit edildi. Önemli bir oranda subkondral kemiğin açığa çıkması mevcuttur. Rejenerasyonun başlangıcı olan kondrositlerde klonlaşma orta derecede mevcuttur.

Grup 2 (n=12): Bu gruba aspirasyon sonrası diz eklemine %0,9 izotonik NaCl solüsyonu verilmiştir. En belirgin bulgular kıkırdakta incelenme ve proteoglikan kaybıdır. Kondrositlerde klonlaşma ortalama %33 oranında tespit edildi.

Grup 3 (n=12): Bu gruba aspirasyon sonrası ringer laktat solüsyonu verilmiştir. Kıkırdakta incelenme, fissürleşme, kondrosit kaybı, subkondral kemiğin açığa çıkması en belirgin özellikler olarak bulundu. Sinoviyal proliferasyon en çok bu grupta tespit edildi. Kondrosit klonlaşması %33 oranında tespit edildi.

Grup 4 (n=12): Bu gruba aspirasyon sonrası %5 glükoz ringer solüsyonu verilmiştir. Kıkırdakta incelenme, proteoglikan kaybı ve kondrosit kaybı orta derecede olup, kist oluşumu, subkondral kemiğin açığa çıkması ve sinoviyal proliferasyon hafif derecede tespit edildi. Kondrosit klonlaşması %8 ile hafif derecede mevcuttur.

Grup 5 (n=12): Aspirasyon sonrası betadin solüsyonu verilmiştir. Kondrosit kaybı, proteoglikan kaybı, sinoviyal proliferasyon ve kıkırdak incelenmesi oldukça önemli oranlarda tespit edildi. Kist oluşumu ve fibrilasyon hafif oranlarda tespit edildi. Kondrositlerde klonlaşma % 25 olarak tespit edildi.

## TARTIŞMA

İdeal irrigasyon sıvıları eklem sıvısı ile yakın değerlerde osmotik özellik, PH, iyon ve taşıma kapasitesine sahip olmalıdırlar. Suyun kıkırdak metabolizmasına üzerine negatif etkisi bilinmektedir (2). %0,9 izotonik NaCl solüsyonunun iyonik konsantrasyonu serum ve diğer vücut sıvılarına benzemesine rağmen bu sıvılara göre biraz daha asidiktir (PH 6,3) ve bu nedenle hücrelerin iyonik dengesini bozmaktadır. Kondrositler enerjilerini temel olarak anaerobik glikolizden sağlarlar (3). Sinoviyal sıvının uzaklaştırılması veya başka solüsyonlar ile yer değiştirmesi ile kondrositin fonksiyonu olan enerji

gerektiren sentez süreçleri baskılanır. Bunların arasında proteoglikanların sentezinin baskılanması da yer alır. Bunun sonucunda kıkırdak dokusunda osteoartritin basamakları olan kıkırdakta incelenme, ülserasyon, fibrilasyon, fissürleşme, kist oluşumu, osteofit oluşumu, proteoglikan kaybı, kondrosit kaybı, subkondral kemiğin açığa çıkması, sinovit ve sinoviyal proliferasyon oluşur (3).

	Kontrol Grup 1	İzotonik Grup 2	Ringer Laktat Grup 3	%5destr. Ringer Grup 4	Betadin Grup 5
Kıkırdakta İncelenme	58	42	42	33	33
Ülserasyon - Erozyon	-	-	-	-	-
Fibrilasyon	17	8	8	-	17
Fissürleşme	-	8	25	8	-
Kist Oluşumu	8	-	33	17	17
Osteofit Oluşumu	-	-	8	8	-
Proteoglikan Kaybı	67	50	33	33	50
Kondrositlerde Klonlaşma	42	33	33	8	25
Kondrosit Kaybı	67	42	50	42	58
Subkondral kemiğin açığa çıkması	33	25	33	17	8
Sinovit ve sinoviyal proliferasyon	17	8	50	17	25

**Tablo 2:** Elde edilen histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı

Tablo 2 incelendiğinde kontrol grubu olarak kullanılan Grup 1 de sadece sinoviyal aspirasyon yapılmasına rağmen oldukça ciddi hasarlar olduğu görülecektir. Bu sonuçlar kontrol grubu seçimini ve bu gruba yapılan işlemin yargılanmasını gerektirmektedir. Bir çalışmada kontrol grubunun amacı yapılacak olan farklı yöntemler uygulanmadan önceki en büyük ortak payda da elde edilen sonucu görmektir. Bu çalışmadaki farklı yöntemler eklem içine verilen farklı solüsyonlardır. Bunun öncesindeki farklı basamaklar ise eklem ponksiyon iğnesi ile girilmesi, ponksiyon ile sinoviyal sıvının boşaltılması ve ponksiyon iğnesinin çıkartılmasıdır. Eklem içine verilen solüsyonların eklem kartilajına vereceği hasar kimyasal hasar olduğundan, fizyolojik bir sıvı olan sinoviyal sıvı ile bu solüsyonlar karşılaştırılırken unutulmaması gereken nokta bu solüsyonların varlığının ve sinoviyal sıvının ise yokluğunun hasar yaratacağıdır. Bu nedenle sinoviyal sıvı aspirasyonu yapılmayan, sadece ponksiyon iğnesi ile girilip çıkarılan diz grubu sadece mekanik hasarın değerlendirileceği bir çalışma için kontrol grubu olabilir. Ayrıca kontrol grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlar sinoviyal sıvının değerini bir kez daha vurgulamamızı gerektirmektedir.

Çalışmamızda sadece ponksiyon yapılan Grup 1'e ait dizlerde özellikle kıkırdak incilmesi, proteoglikan kaybı ve kondrosit kaybı tespit edilmesi, kıkırdak hücrelerinin sinoviyal sıvıdan beslenmesi nedeniyle olmaktadır. Rejenerasyon bulgusu olan kondrosit klonlaşmasının, çeşitli solüsyonlar verilen diğer dizlere göre en yüksek oranda olması ise kıkırdak hücrelerinin PH farklılığı, osmotik farklılık ve iyon dengesizliğine maruz kalmamasına bağlanmıştır. Yani ponksiyon kıkırdak hücrelerinin glikolizden elde edeceği enerjiyi azaltmakta, ancak canlı kalabilen hücrelerin fonksiyonlarını bozmamaktadır.

Grup 2, 3 ve 4 te (artroskopide kullanılan solüsyonlar) ise kıkırdak incilmesi, proteoglikan kaybı, kondrosit kaybı, fissürleşme, kist oluşumu ve subkondral kemiğin açığa çıkması bazı farklılıklar gösterse de genelde birbirine yakın oranlardadır ( $2 > 3 > 4$ ). Grup 2'de grup 3'e göre daha fazla oranda kıkırdak harabiyeti oluşu iyon dengesinin %0,9 izotonik NaCl de ringer laktat a göre daha kötü oluşuna bağlanmıştır. Grup 4 teki kıkırdak harabiyetinin grup 2 ve grup 3'e göre daha az oluşu ise bu solüsyondaki ek glükozun, anaerobik glikolize kaynak teşkil etmesine bağlanmıştır. Ancak kondrosit klonlaşmasının %8 ile en az oranda grup 4 te oluşunun mantıklı bir izahı bulunamamıştır. Sinovit ve sinoviyal proliferasyon en yüksek oranda (%50) grup 3 te tespit edilmiştir. Bu oranın grup 4 te %17 olması anlamlı derecede düşüktür. En düşük oran ise %8 ile grup 2 de tespit edilmiştir.

Artroskopi solüsyonu olmamasına rağmen, bazı ameliyatlarda betadinin eklem kıkırdağı ile teması olabildiğinden betadinde bu çalışmaya katılmıştır (grup 5). Grup 5 te kıkırdak incilmesi, proteoglikan kaybı, kondrosit kaybı, kist oluşumu gibi kriterler diğer solüsyonlara göre daha yüksek oranda olmalarına rağmen sadece ponksiyon yapılan grup 1 ile karşılaştırıldığında bu değerler eşit veya daha düşük bulunmuştur. Ancak dikkati çeken bir bulgu grup 5 te sinovit ve sinoviyal proliferasyonun %25 oranında olduğudur.

Literatürde bu veya benzeri solüsyonlar kullanılarak yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur (1,3,4,5,6,7). Bulstra 1994, Arciero 1986, Reagan 1983, v.s. de otörler kıkırdak metabolizmasını invitro ortamda  $^{35}\text{SO}_4$  uptake ini ölçerek değerlendirmişlerdir (1, 4, 5). Bulstra bu solüsyonların kıkırdak metabolizmasını olumsuz etkilediğini, Reagan ve Arciero ise etkilemediğini yayınlamışlardır. Biz çalışmamızda bu solüsyonların eklem kartilajı üzerindeki histopatolojik değişikliklerini gösterdik ve solüsyonlar arasındaki farklılıkları inceledik.

---

## KAYNAKLAR

- 1- **Jaroach TM, A. Broughan T, Hermann ER**, The natural history of splenic infarction. Surgery 1986; 100: 743.
  - 2- **Maresca G, Mirk P, De Gaetona AM, et al:** Sonographic patterns in splenic infarct. Journal of Clinic ultrasound 1986; 14: 23.
  - 3- **Spencer PR;** Healing of a splenic infarct (case raport). Journal of Nuclear Medicine 1975; 15: 303.
  - 4- **Dahlberg JP, Frecentese FD, Cogbill HT:** Cholesterol embolism: Experience with 22 histologically proven cases. Surgery 1989; 105: 737.
  - 5- **Nguyen V.D.:** A rare cause of splenic infarct and fleeting pulmonary infiltrates: polyarteritis nodosa. Computerized Medical Imaging and Graphics 1991; 15: 61.
  - 6- **Cohen B.A, Mitty HA, Mendelson DS:** Computed tomography of splenic infarction. Journal of CAT 1984; 8: 167.
-