DÜZCE TIP DERGİSİ
DUZCE MEDICAL JOURNAL

ORİJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

[1] Mesut GÜLER

[2] Mustafa USLU

[3] Erdinç TÜRKELİ

[4] Ebubekir ŞERAMET

[5] Ali DOĞAN

[1] Özel Kapadokya Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Nevşehir.

[2] Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD. Düzce.

[3] Samsun Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Samsun.

[4] Özel Mardinpark Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Mardin.

[5] Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Antalya.

Submitted/Başvuru tarihi:
02.11.2010
Accepted/Kabul tarihi:
23.03.2011
Registration/Kayıt no:
10 11 164

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Dr. Mustafa USLU

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD. Düzce.

E-posta:
mustafauslu74@hotmail.com

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

İloprostun Diz Eklem Snovyası Ve Kıkırdağı Üzerindeki Etkileri

The Effect Of Iloprost On Joint Synovium And Cartilage

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada iloprostun kıkırdak ve sinovya üzerine olan etkilerini göstermek için yapılmıştır.

Materyal metod: Çalışmada iloprost'un diz eklemi kıkırdak ve sinovya üzerine olan etkileri; yavru erkek Spraque-Dawley cinsi sıçanlar üzerinde histopatolojik olarak araştırılmıştır. 20 adet sıçan rastgele olarak 5'erli 4 gruba ayrılmıştır. Bütün sıçanların sol dizlerine 0,1 ml iloprost, sağ dizlerine 0,1 ml eklem içi serum fizyolojik verilmiştir. Her gurup sırasıyla 1. gün, 7. gün, 14. gün, 21. günlerde kurban edilerek; diz eklemlerinin femur kondilleri, tibia üst uçları ve kapsülü de içerecek şekilde kesilerek histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Histopatolojik inceleme sonucunda; iloprost verilen dizler ile konrol grubu dizler arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulundu. İloprost grubunda eklem kıkırdağında ve sinovyada yangının erken kurban edilen edilen sıçanlarda daha fazla olduğu zamanla kontrol grubu ile arasındaki farkın kapandığı görülmüştür. Sinovya hipertrofi ve sinovya hiperplazi incelemesinde ise iloprost ve kontrol grubuyla fark olduğu ve bu farkın zamanla değişmediği görülmüştür.

Sonuç: İloprostun eklem içindeki yangısal olayları arttırdığı gözlendiği için eklem içine direkt enjeksiyon şeklinde verilmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Sistemik verilecek iloprostun osteoartritli dizlerde olumlu etkiler yapabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: İloprost, sıçan,diz eklemi, kıkırdak, snovya

SUMMARY

Purpose: This study is performed to identify the effect of iliprost on joint synovium and cartilage.

Material and method: In this study histopathological evaluation of iloprost effects on knee joint synovium and cartilage are determined on young male Spraque-Dawley rats. Twenty rats divided into four groups, each consisted five rats. 0.1 ml iloprost enjected into right knees and 0.1 ml SF enjected into left knees of all rats. The groups are sacrificed randomly on first, seventh, fourteenth and twentyfirst days. Knee specimens are taken including femoral condyles, tibial platos and capsules for histopathological evaluation.

Result: At the end of the histopathological evaluation, there was significant difference between the knees iloprost injected group and SF injected, control group. İn the early sacrifeced iloprost group, inflammation on joint cartilage and synovium is much more than late sacrifeced iloprost groups. İnflammation between the iloprost groups and SF control goups decreased time depentently. İn the synovial hyperplasia and synovial hypertrophy there was significant difference between the iloprost group and SF group and not changed time dependently.

Conclusion: As intraarticular injected iloprost increased intraarticular inflammation we should decided not to give iloprost intraarticularly. İt is thought that systemic iloprost will have positive effects on osteoarthritic knees.

Key words: Iloprost, rat, knee joint, cartilage, synovium

GIRIŞ VE AMAÇ

İloprost; kalp ve damar cerrahisinde (1, 2), Burger hastalığı ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde (3), romatolojide polimiyozit, skleroderma ve Reynaoud fenomonili (4-7) hastaların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ortopedide diyabetik ayak, avasküler kemik nekrozu, kemik ödemi, kronik osteomyelit, ülserli yara, parmak reimplantasyonlarında ve fleblerde kullanılmaya başlanılmıştır (8, 9). Vücuttaki ana prostasiklin olan PGI2

(prostasiklin)'in büyük kısmı damar endotel hücrelerinde yapılır. Prostasiklinler, damar içinde trombus oluşmasını engelleyen en önemli etkenlerdir. Stabil olmayan çok kısa etkili bileşiklerdir.

İloprost mikrovasküler akımı artırır, lökositlerin damar duvarlarıyla etkileşmesini inhibe eder, fibrinolitik sistemi artırır ve endotel hücrelerini korur. Bu durum kritik bacak iskemisinde tedavinin devamı için umuttur.(10) Aterosklerozda vasküler dokular tarafından yapılan PGI2 sentezi azalmıştır (11, 12). İloprost platelet aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder; bu işi spesifik prostasiklin reseptörlerine bağlanıp adenil siklaz enzimini aktive ederek yapar (13). Lökosit aktivasyonu ve adhezyonu içinde bir inhibitördür. Aktive plateletler tarafından indüklenen insan lökosit agregasyonunu inhibe ettiği ve ayrıca tüm insan kanındaki polimorf nüveli lökositlerin adhezyonunu ve agregasyonunu azaltlığı gösterilmiştir (14).

İloprost platelet agregasyonunu hücre içi cAMP düzeylerini artırarak inhibe ettiğinden platelet aktivasyonun tüm stimülasyonları fonksiyonel olarak inhibe edilmiştir (15).

Tıpta ve ortopedi de bu kadar kullanım endikasyonu bulan iloprostun kıkırdak ve sinovya üzerine olan etkilerini araştırmayı planladık. Eklem içerisine doğrudan verilerek, kıkırdak ve sinovyadaki değişiklikleri inceledik. İloprostunun diz içerisine etkilerinin olumlu olması durumunda romatoid artritli ve osteoartritli hastalarda yeni tedavi seçeneklerinden biri olabileceğini düşündük.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Nisan-Mayıs 2005 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Labaratuarında Ortopedi ve Travmatoloji, Patoloji ve Farmakoloji Anabilim Dallarının katkılarıyla yapılmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Çalışmada 20 adet Sprague-Dawley cinsi, yavru erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların ortalama ağırlıkları 98 gramdı (en hafif 96 gr – en ağır 104 gr). Sıçanlar, rastgele seçilen beşerli gruplar halinde 4 ayrı kafes içinde, 22 ^{o}C sıcaklık ve 12 saat ışık–12 saat karanlık ortam olacak şekilde muhafaza edildiler. Çalışma boyunca sıçanlar tek tip standart labaratuar yemi ve şehir içme suyu ile serbestçe ulaşabilmelerine izin verecek şekilde 21 gün süreyle beslendiler.

Çalışma öncesinde yeni kurban edilmiş başka sıçanların diz eklemlerine enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon esnasında diz eklemi içerisine kontrast madde verildi. Kontrast maddenin eklem içerisine verilip verilmediği çekilen radyografilerle kontrol edildi. Bu şekilde çalışma öncesinde diz içi enjeksiyon uygulamasında tecrübe kazanıldı.

İloprost (İlomedin 20 ìg/1ml ampul, Schering) steril şartlarda serum fizyolojik ile sulandırılarak hazırlandı. 2 ng/kg/dk dozu üzerinden ve toplam 6 saatlik doz olan 75 ng iloprost etken madde içeren 0.1 ml'lik so1üsyon hazırlandı.

Eter aneztezisi altında, tüm sıçanların sol dizleri içerisine 0.1 ml iloprost, sağ dizleri içerisine 0.1 ml serum fizyolojik solüsyonu tek doz olarak uygulandı. Uygulamadan sonra sırasıyla 1, 7, 14 ve 21 gün sonra sıçanlar derin eter anestezisi altında kurban edildi. Sağ ve sol diz eklemleri kapsül yapışma yerlerinden femur ve tibia kondillerini içine alacak şekilde yaklaşık 0.5x0.5x0.2 cm'lik boyutlarda kesilerek alındı. Diz eklemleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu (formol) içerisinde 24 saat süre ile bekletildikten sonra 36 saat boyunca dekalsifikasyon işlemine tabi tutuldular. Dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra diz eklemlerinden frontal planda kesitler alınıp parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 4–5 mikron kalınlıkta çok sayıda ince kesitler alınıp hematoksilen-eosin boyasıyla boyandı. Preperatlar iki patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskobu altında değerlendirmeye alındı.

Histopatolojik değerlendirmede eklem kıkırdağı ve sinovya değerlendirildi. Eklem kıkırdağının değerlendirilmesinde Irwin ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmadaki değerler esas alınarak yapıldı. Bu değerlendirmeye göre eklem kıkırdak inflamasyonu beş bölüme ayrıldı.

1= Yangı yok
2= Çok az yangı (orta derecede konjesyon ve ödem)
3= Hafif derecede yangı (konjesyon ve ödem, az sayıda nötrofil)
4= Orta derecede yangı (nötrofil ve makrofaj, snovisit hiperplazisi)
5= Aşırı yangı (nötrofil ve makrofaj, snovisit hiperplazisi, fibrin eksüdasyonu)

Eklem sinovyasının değerlendirilmesinde Mankin ve arkadaşlarının 1971'de sinovya üzerindeki histopatolojik çalışma kullanıldı. Buna göre; sinoviya zarı hücre hiperplazisi, sinoviya zarı hücre hipertrofisi ve sinovial membran inflamatuar hücre infiltrasyonu 0'dan 3'e kadar bölümlere ayrıldı.

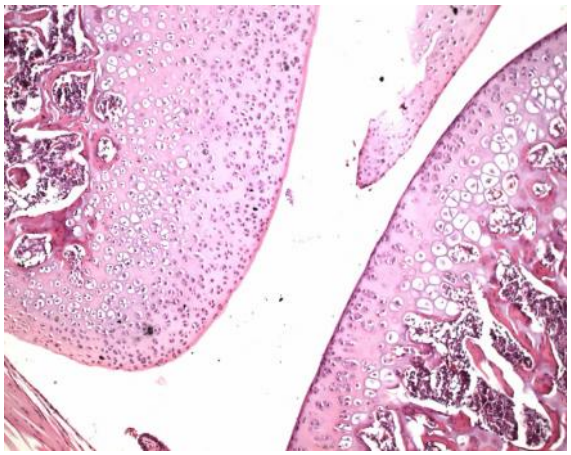
0= Normal
1= Çok az veya az
2= Orta derecede
3= Aşırı yangı

Histopatolojik değerlendirme sonuçlarının anlamlığı istatiksel olarak araştırıldı. Hesaplamada gruplar ve uygulanan ilaçlar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla, iki etkenli (gruplar bağımsız etken, ilaç bağımlı etken) tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (Two way repeated measurement design) yapılmıştır. Yapılan varyans analizleri sonucunda gruplar arasındaki farkı belirlemek amacıyla Duncan testi yapılmıştır.

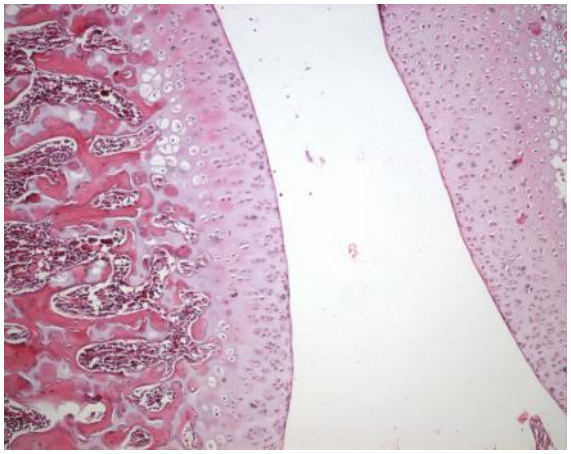
BULGULAR

Kafeslerdeki sıçanlarda çalışma süresince ölüm meydana gelmedi. Sıçanların her iki dizlerinde ilaç ve serum fizyolojik uygulamasından sonra çalışma süresince enfeksiyon durumuna rastlanılmadı. Eklem kıkırdağındaki histopatolojik incelemede Irwin ve arkadaşlarının yaptıkları değerlendirmeye göre skorlandı. Bu tabloya göre çıkan sonuçların değerlendirilmesinde; birinci gruptaki kontrol dizlerinin tamamında inflamasyon 1. derecede idi (%100) (Resim–1). İlaç verilen rat dizlerinin 3 tanesinde 2. derece inflamasyon (%60) (Resim–2), 2 tanesinde ise 3. derecede inflamasyon (%40) bulundu (Resim–3). İkinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinde 4 tanesinde 1. derecede (%80) inflamasyon, 1 tanesinde ise 2. derecede (%20) inflamasyon saptandı. İlaç verilen dizlerin 3 tanesinde 1. derecede (%60), 2 tanesinde 2. derecede (40) inflamasyon bulundu.Üçüncü gruptaki sıçanların kontrol dizlerinde 4 tanesinde 1. derecede (%80) inflamasyon, 1 tanesinde ise 2. derecede (%20) inflamasyon saptandı. İlaç verilen dizlerin 4 tanesinde 1. derecede (%80), 1 tanesinde ise 2. derecede (20) inflamasyon saptandı.Dördüncü gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamında inflamasyon 1. derecede idi (%100). İlaç verilen dizlerinin 4 tanesinde 1. derecede (%80) inflamasyon, 1 tanesinde ise 2. derecede (%20) inflamasyon saptandı.

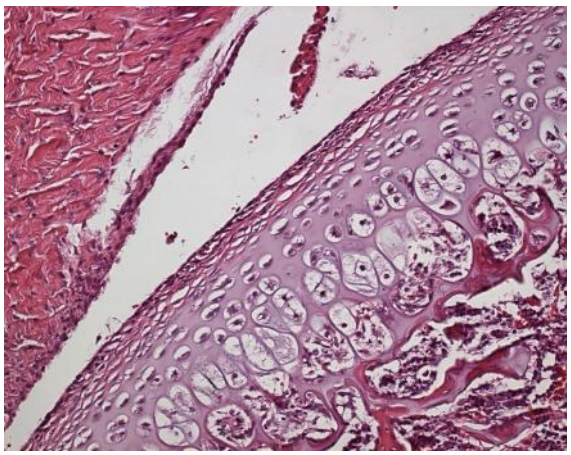
Sinovyal membrandaki histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde birinci gruptaki ratların snovyal zardaki hücre infiltrasyonu kontrol grubu dizlerin 3 tanesinde 0 derecede (%60) (Resim–4), 2 tanesinde 1. derecede (%40) bulundu. İlaç verilen dizlerin 2 tanesinde 1. derecede (%40) (Resim–5), 1 tanesinde (%20) 2. derecede, 2 tanesinde (%40) 3. derecede bulundu.Üçüncü gruptaki sıçanların konrol dizlerinin 3 tanesinde (%60) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede bulundu. İlaç verilen dizlerin 3 tanesinde (%60) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede bulundu. Dördüncü gruptaki sıçanların konrol dizlerinin 3 tanesinde (%60) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede bulundu. İlaç verilen dizlerin 3 tanesinde (%60) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede bulundu.



Resim–1: 0.derece eklem kıkırdağı iltihabı kontrol diz.

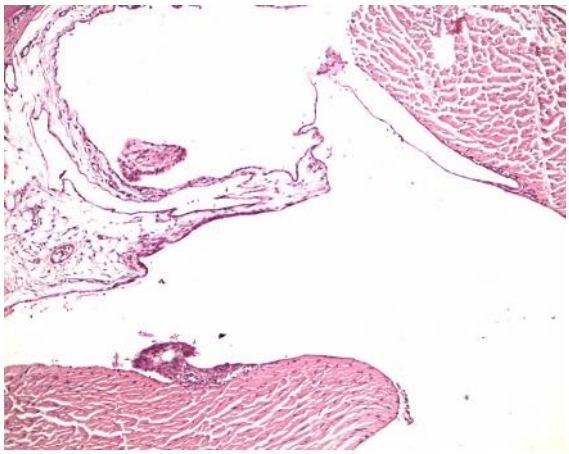


Resim–2: 2. derece ilaç verilen diz eklem kıkırdağı iltihabı.

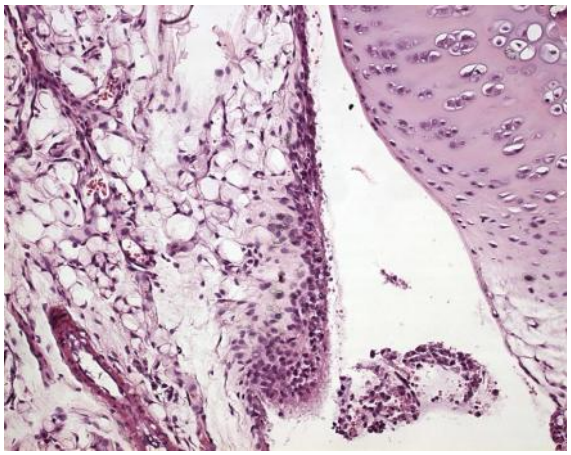


Resim–3: 3. derece eklem kıkırdağı iltihabı ilaç verilen diz.

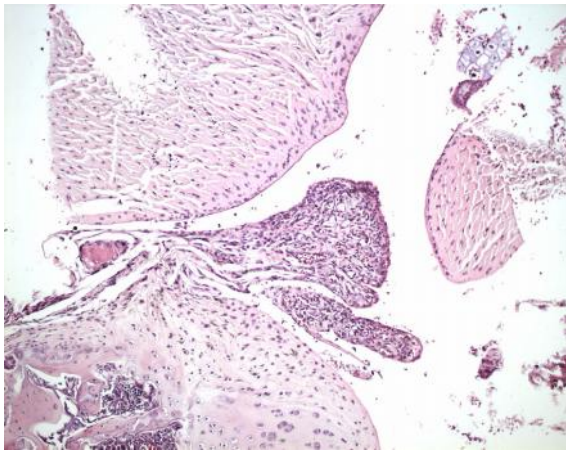
Sinoviya zarı hiperplazisi değerlendirilmesinde birinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. İlaç grubu dizlerin 1 tanesinde (%20) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede, 2 tanesinde (%40) 2. derecede bulundu. İkinci gruptaki sıçanların konrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. İlaç grubu dizlerin 2 tanesinde (%40) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1.



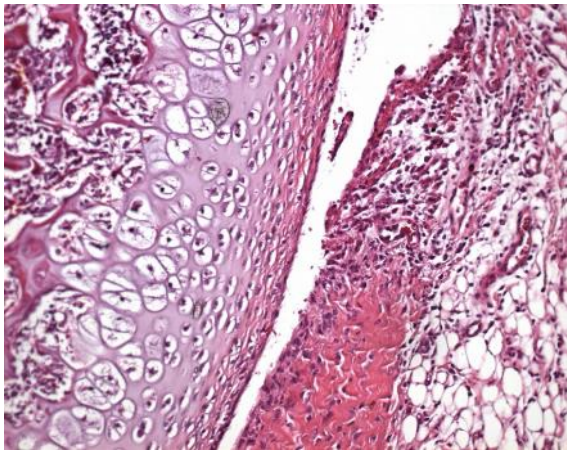
Resim–4: 0.derece sinovial membran hücre infiltrasyonu kontrol diz.



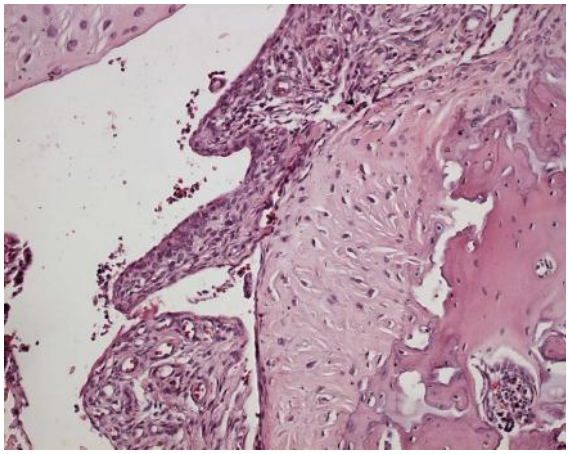
Resim–7: 0. derece sinovial membran hücre hipertrofisi ilaç verilen diz.



Resim–5: 1. derece sinovial membran hücre infiltrasyonu ilaç verilen diz



Resim–8: 2. derece sinovial membran hücre hipertrofisi ilaç verilen diz.



Resim–6: 1. derecede sinovial hücre hiperplazisi ilaç verilen diz.

derecede (Resim–6), 1 tanesinde (%20) 2. derecede bulundu. Üçüncü gruptakilerin kontrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. İlaç verilen dizlerin 3 tanesinde (%60) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede bulundu. Dördüncü gruptaki sıçanların tamamı (%100) 0. derecede bulundu. İlaç verilen dizlerin 4 tanesinde (%80) 0 derecede, 1 tanesinde (%20) 1. derecede bulundu.

Sinoviya zarı hipertrofisinin değerlendirilmesinde, birinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. İlaç grubu dizlerin 1 tanesinde (%20) 0. derecede (Resim–7), 2 tanesinde (%40) 1. derecede, 2 tanesinde (%40) 2. derecede bulundu (Resim–8). İkinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. İlaç verilen dizlerin 2 tanesinde (%40) 0. derecede, 3 tanesinde (%60) 1. derecede bulundu.

Üçüncü grubun kontrol dizlerinde 4 tanesinde (%80) 0 derecede, 1 tanesinde (%20) 1. derecede bulundu. İlaç verilen dizlerin 2 tanesinde (%40) 0. derecede, 3 tanesinde (%60) 1. derecede bulundu. Dördüncü grubun kontrol dizlerinde 4 tanesinde (%80) 0 derecede, 1 tanesinde (%20) 1. derecede bulundu. İlaç verilen dizlerin 2 tanesinde (%40) 0. derecede, 3 tanesinde (%60) 1. derecede bulundu. Eklem kıkırdağındaki ve sinovya üzerinde görülen histopatolojik sonuçların tamamı ortak tablo üzerinde gösterildi.

Eklem kıkırdak ve sinoviya zarında iltihabi hücre infiltrasyonun histopatolojik sonuçlarının istatiksel değerlendirilmesinde: gruplara uygulanan ilaç uygulama etkileşimi arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Yani gruplar arasında var olan farklılık kontrol ve ilaca göre farklılık gösterirken benzer şekilde, kontrol ve ilaç verilen dizler arasındaki farklılık da gruplara göre değişim göstermektedir.Tablo1-2 Sinoviya zarı hiperplazisi ve hipertrofisinin histopatolojik sonuçlarının istatiksel değerlendirilmesinde kontrol ve ilaç verilen dizlerin grup içindeki farklılığı anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Gruplar arasındaki farklılık ise istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo3-4).

TARTIŞMA

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmaların sonuçlarından anlaşılmaktadır ki; PG, yeni kemik oluşumu, kemik remodelingi ve kırık iyileşmesi gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren fizyolojik ve patolojik olaylarda karışık ve çok değişik görevler üstlenmektedir. PG'lerin kemik metabolizması üzerindeki bu çok yönlü kritik rollerinin henüz tam olarak açığa kavuşturulamadığı (16, 17) gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır.

Stabil prostasiklin anoloğu olan iloprostun ortopedi ve diğer tıp dallarındaki kullanım endikasyonları ve deneysel çalışmalar son yıllarda popülerliğini arttırmıştır. Danielson ve arkadaşlarının (18) kritik bacak iskemisinde pilot çalışmada iloprost kullanılmış ve lokal metabolizmayı artırdığı göstermişlerdir. Ayrıca iloprost trofik deri lezyonlarını kayıp ediyor ve mikrosirkülatuvar perfüzyon testlerini artırdığı rapor edilmiştir (19). Zulian ve ark. (20) 15 hastada çocuk yumuşak doku hastalıklarındaki iskemik parmaklarda güvenli ve etkili olduğunu bulmuşlar. İmmünstimülan ajanlarla karşılaştırıldığında parmak nekrozları ve amputasyonları gibi komplikasyonlardan korunmada önemli etkisi olduğunu görmüşlerdir.

Radler ve ark. (21) Refleks Sempatik Distrofili (RSD) çocuklarda iloprost infüzyonu kullanmışlar ve son infüzyondan bir gün sonra ağrıları geçmiş ve yük vermeye başlamışlar. RSD de iloprost kullanımı güvenli ve effektif tedavi biçimi olduğunu söylemişlerdir. Biancari (22) ve ark poliarteritis nodozalı bir hastadaki bacak ülserinin tadavisinde iloprostu başarı ile kullanmışlar. İloprost antiagratör, antitrombotik, trombolitik ve potent vazodilatatörtür (23). Aterosklerozun son safhalarında (24), tromboanjitis obliteransta (25), Raynaud fenemonide (26) küçük arterlerde vazodilatör etkisi başarı ile rapor edilmiştir. Duthois ve ark. (27) yaptıkları geriye dönük bir çalışmada aşırı kronik alt ekstremite iskemisi olan diyabetik 64 hasta üzerinde iloprost kullanılmış ve sonucunda amputasyon oranın azaldığı ve yatağa bağlı olmanın azaldığı gözlemlenmiştir.

Tablo–1: Kontrol ve iloprost verilen dizlerin eklem kıkırdağı inflamasyonun istatistik sonuçları

GRUP[1]			Uygulama[1]								
			Kontrol			prostaglandin			Toplam		
			n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.
Grup	1 grup	AKIÐuan	5	1.0A	,00	5	2,40 B	,55	10	1,70	,82
	2 grup	AKIÐuan	5	1,20A	,45	5	1,40A	,55	10	1,30	,48
	3 grup	AKIÐuan	5	1,20A	,45	5	1,20A	,45	10	1,20	,42
	4 grup	AKIÐuan	5	1.00A	,00	5	1,20A	,45	10	1,10	,32
	Toplam	AKIÐuan	20	1,10	,31	20	1,55	,69	40	1,33	,57

Uygulama ve gruplara göre ikili karşılaştırmalar Duncan Çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmiştir. ($p<0.05$).

Tablo–2: Kontrol ve iloprost verilen dizlerin sinoviyal membranda iltihabi hücre infiltrasyonu istatistik sonuçları.

GRUP[1]			Uygulama[1]								
			Kontrol			prostaglandin			Toplam		
			n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.
Grup	1 grup	khücre	5	,40A	,55	5	2,00B	1,00	10	1,20	1,14
	2 grup	khücre	5	,20A	,45	5	,60A	,89	10	,40	,70
	3 grup	khücre	5	,40A	,55	5	,40A	,55	10	,40	,52
	4 grup	khücre	5	,40A	,55	5	,40A	,55	10	,40	,52
	Toplam	khücre	20	,35	,49	20	,85	,99	40	,60	,81

Uygulama ve gruplara göre ikili karşılaştırmalar Duncan Çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmiştir. ($p<0.05$).

Tablo–3: Kontrol ve iloprost verilen dizlerin sinoviyal membran hiperplazisi istatistik sonuçları.

GRUP			Uygulama[1]								
			Kontrol			prostaglandin			Toplam		
			n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.
Grup	1 grup	khiperp	5	,00	,00	5	1,20	,84	10	,60	,84
	2 grup	khiperp	5	,00	,00	5	,80	,84	10	,40	,70
	3 grup	khiperp	5	,00	,00	5	,40	,55	10	,20	,42
	4 grup	khiperp	5	,00	,00	5	,20	,45	10	,10	,32
	Toplam	khiperp	20	,00A	,00	20	,65B	,75	40	,33	,62

Uygulamalara göre ikili karşılaştırmalar LSD Çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmiştir. ($p<0.05$).

Tablo–4: Kontrol ve iloprost verilen dizlerin sinoviyal membran hipertrofisi istatistik sonuçları.

GRUP		Uygulama								
		Kontrol			prostaglandin			Toplam		
		n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.	n	Mean	Std. Dev.
Grup	1 grup	5	,00	,00	5	1,20	,84	10	,60	,84
	2 grup	5	,00	,00	5	,60	,55	10	,30	,48
	3 grup	5	,20	,45	5	,60	,55	10	,40	,52
	4 grup	5	,20	,45	5	,40	,55	10	,30	,48
	Toplam	20	,10A	,31	20	,70B	,66	40	,40	,59

Uygulamalara göre ikili karşılaştırmalar LSD Çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmiştir. ($p<0.05$).

Aigner ve ark. (28) MRI kontrollü olarak yapılan ve talusta kemik iliği ödemi olan 6 hastada 50 µgr iloprost i.v infüzyon olarak 6 saat içerisinde verilmiş ve bu uygulamaya 5 gün devam edilmiştir. İloprost ile kemik iliği ödemi tedavi edilmiş ve 3 ay sonra MRI ile gerileme gösterilmiştir. Aigner ve ark. (29) ayağın arka kısmında MRI ile tespit edilmiş kemik iliği ödemi olan 19 hastayı iloprost ile tedavi etmişler. Alkol ve kortikosteroit kullananlar, avasküler nekrozlu, post-travmatik kemik iliği ödemi olan hastalar bu çalışma dışında tutulmuş. İloprost tedavisinden sonra tedavinin ilk günlerinde ağrıda rahatlama olmuş. Osteoartrit ve mekanik strese bağlı ödemde ilaç tedavisi cerrahi tedavi edilemediği durumlarda yararlı ve osteoartritin erken dönemlerinde kullanılabilir olduğu sonucuna varmışlardır.

Disch ve ark. (30) nekrozla ilişkili ve idiopatik proksimal femur kemik iliği ödemi olan 33 hastanın 40 kalçasını değerlendirdikleri çalışmalarında 33 hastanın 16 tanesinde izole ödem, 17 tanesinde proksimal femur nekrozu ile ödem vardı. Bütün hastalarda MRI ile ödemi tespit etmişler ve hepsinde bir kilometreden az yürümekle ağrı mevcuttu. Hastaların hepsine infüzyon şeklinde 6 saatlik periyotta 5 gün boyunca iloprost verilmiştir. Tedaviden 12 hafta sonra hastalara kontrol MRI çekilmiş. Ortalama tedaviden 25 ay sonra hastalar tekrar değerlendirilmiş. Tedavi sonrası iloprost ile kemik iliği ödem oranları belirgin azalma göstermiştir. 5 günlük periyotta hastaların çoğunda semptomlarda azalma görülmüştür. Bu kadar hızlı gelişme ancak cerrahi olarak kordekompresyonda olmaktadır.

Petje ve ark. (31) Almanya'da femur başı avasküler nekrozu olan çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarında; ortalama yaşları 12 olan 21 erkek, 24 kız olmak üzere hepsinde stage 1–2 avasküler nekroz toplam 45 çocuk hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara 2 ng/gr/dk infüzyon şeklinde 5 gün boyunca iloprost verilmiş. Çocuklardaki avasküler nekrozun tedavisinin ana hedefleri etkilenen kemikte rahatlamayı elde etmek, kan sağalımını regüle etmek ve artırmak, kemik reabsorbsiyonunu stimüle etmektir. Erken dönem avasküler nekrozda tamamen iyileşme mümkündür. Prostaglandinlerin pozitif etkileri arasında ağrıda hemen azalma ve erken eklem mobilizasyonu vardır. Ortalama 32 ay takip edilen hastaların 5 tanesinde avasküler nekroz oranı artmış ve cerrahiye gitmiştir. Çocuklarda kısa dönem tedavisi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle iloprostun kullanılabileği kanısına varmışlardır.

Groechenig'in ikinci ve üçüncü derece donma belirtileri gösteren 7 hasta ısıtıldıktan sonra iloprost ile tedavi edilmiştir. Bütün hastalarda tedavinin başlamasından 1–3 gün sonra ağrı giderimi sağlanmıştır. Perfüzyon yeterli gelişme göstermiş ve bütün hastalar iyileşmiştir; hiçbir hasta için amputasyon gerekmemiştir (32, 33).

Diz eklemindeki kıkırdak yapılar olan menisküsler ve eklem kıkırdakları büyük oranda snovyal sıvıdan difüzyon yolu ile beslenirler. Kemiğe ve eklem kapsülüne yakın olan kısımlar kan damarlanması gösterirler. İloprostun bu kısımlarda damarlanma olduğu için kısmi fayda sağlayabilir. Geriye kalan damarsız kısımda ise iloprost ancak snovyal sıvının kalitesi ve miktarı üzerinde etki ederek kıkırdak üzerinde olumlu yönde etki edebilir.

Çalışmamızda ise histopatolojik inceleme sonucunda, sıçanların normal diz eklemleri içine verilen iloprostun erken dönemde eklem kıkırdağına ve sinovial zara zarar verdiğini saptadık. Bu bulgular iloprostun eklem içine direk olarak verilmemesi gerektiğini düşündürebilir. Çalışmamızda eklem kıkırdağının tabakaları ile ilgili ayrıntılı inceleme yapılamamıştır.

SONUÇ

Yavru sıçanların dizleri içlerine iloprost ve serum fizyolojik verilmesiyle yapılan histopatolojik karşılaştırmada; erken dönemde kurban edilen sıçanlarda eklem kıkırdağı ve sinovya zarı yangısının iloprost verilen dizlerde daha fazla olduğu, geç dönemde kurban edilen sıçanlarda kontrol ve iloprost verilen dizler arasında bir fark olmadığını gördük. Bu durumu ilacın etkisinin zamanla kayıp olmasıyla açıklayabiliriz.

Sinovya hiperplazi ve hipertrofi açısından serum fizyolojik ve iloprost verilen dizleri karşılaştırdığımızda, sinovya hiperplazi ve hipertrofisinin iloprost grubunda daha fazla olduğu ancak bu durum erken ve geç kurban edilen sıçanlarda değişmiyordu.

Sistemik iloprostun erken dönem osteoartritli hastaların tedavisinde olumlu olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiş ise de, çalışmamızda diz eklemi içine verilen iloprost erken dönemde eklem kıkırdağı ve sinovyada yangıya, sinovya hiperplazi ve sinovya hipertrofisine neden olduğu için, eklem içerisine lokal uygulamaların uygun olmayacağını düşünüyoruz.

Daha fazla denek üzerinde ve deneysel olarak osteoartrit oluşturulan diz eklemlerinde, iloprostun sistemik olarak verilerek kıkırdak ve sinovya üzerindeki etkilerinin incelendiği ve eklem kıkırdağının tüm tabakalarının incelendiği çalışmalar yapıldığı takdirde, yeni görüşlerin ortaya çıkacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Addonizio VP, Fisher CA, Brenda AB, et al. Ilomedin 8ZK 36374), a atable prostocyclin analogue, on exercise capacity and platelet aggragation in stable angina pectoris. Am J cardiol. 1986;58:453-9.
2. Martin W, Spyt T, Thomas I, et al. Quntification of extracorporeal plaelet debosition in cardiopulmonary bypass: effects of ZK 36374, a prostocyclin analogue. Eur J Nuc Med. 1989;15;128-32.
3. Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute affect of the syntetic prostacyclin analogue iloprost in primer pulmonary hipertension. Br J Clin Pract. 1990;44:213-34.
4. Keller J, Kaltenecker A, Schricker KTh, et al. Behandlung des Reynaud-Phänomens bei sklerodermia-petienten mit einem neuen stabilen Prostacyclin-Derivat. Dtsch Med Wsch. 1984;109:1433-8.
5. McHung NJ, Csuka M, warson H, et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Reynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 1988;47: 43-7.
6. Rademaker M, Beacham JA, Cooke ED, et al. Is intravenous iloprost beter than oral nifedipine in systemic sclerosis? Brti J Derm. 1989;121(Suppl 34 I):43.
7. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparision of intravenous infusion of iloprost and oral nifedipin in treatment of Reynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. Br Med j. 1989;298:561-4.
8. Diehm C, Abri O, Baitsch G, et al. Iloprost, ein stabiles Prostacyclinderivat, bei arterieller Verschlüsskrankheit im Stadium IV. Eine placebo –kontrollierte Multizenterstudie. Dtsch Med Wochenschr. 1989;114:783–8.
9. Sieradzki J, Wolan H, Szizeklik A. Affects of prostacyclin and its stable analogeu, iloprost, upon insulin secretion in isolated pancreatic islets. Prostaglandins. 1984;28:289–96.
10. Ilomedin (iloprost) A Product Monograph, Schering p: 1–119.
11. Surzinger Feigh W, Silberbauer K. Prostacyclin generation in atherosclerotic arteries. Lancet. 1979;2:469.
12. Krause W, Krais Th. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin anologue iloprost in man. Eur J Clin Pharmacol. 1986;30:61-8.
13. Schrör K, Darius R, Matsky R. The antiplatelet and cardiovasculer actiono of a new carbascyclin derivative (ZK 36374)-epuivalent to PGI2 in vitro. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1981;316:252-6.
14. Müler B, Schmidtke M, Ferrini D, et al. Action of the stable prostacyclin anologue iloprost on microvascular tone and permeability in the hamster cheek pouch. Prostaglandins Leukotriens Med. 1987;29:187-98.
15. Witt W, Müler B. Antitrombotic profile of iloprost in experimental models of in vivo platelet aggregation and trombosis. In: Samuelsen B, Paoletti R, Ramwell PW, (eds). Advences in prostaglandin, thromboxane and leukotriene research. New York: Raven Pres; 1987:279–84.
16. Raisiz LG. Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. Am J Med. 2001;19(110 Suppl 3A):43-5.
17. Gajraj NM. The effect of Cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing. Reg Anest and Pain Med. 2003;28(5):456-65.
18. Danielsson P, Metzsch C, Norgren. Effect of iloprost infusion on metabolism in critical limb ischemia, utulizing microdialysis. International Angiology. 2004;23:3.
19. Maloni M, Torrazza M, Ledda R. Effectiveness of therapy with iloprost in hand-arm vibration syndrome.Occupational Medicine. 2004;54:4.
20. Zulian F, Corana F, Gerloni V, et al. Safety and efficacy of iloprost fort he treatment of ischaemic digits in pediatric connective tissue diseases. Rheomotology. 2004;43:2.
21. Radler C., Petje G., Aigner N., Walik N., et al.: Treatment of reflex sympathetic dystrophy in children using iloprost. Journal of Bone and Joint Surgery; 85, 2003.
22. Biancari F, Kantonen I, Peltomaa R, Lepantalo M. Iloprost inthe management of leg ulser in polyarteritisnodosa. International Angiology. 1999;18:4.
23. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, ant therappeutic potential in peripheral vasculer disease, myocardial ischaemia, and extracorporeal circulation procedures. Drugs. 1992;43:889-924.
24. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. Eur J Vasc Surg. 1991;5:511-6.
25. Fiessinger SN, Schafer M. Trial of iloprost versus asprin treatment for critical limb ischaemiaof thromboangiitis obliterans. Lancet. 1990;335:556-7.
26. Wigley FM,Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Reynaud phenomenon secondery to systemic sclerosis. Multicenter, placebo-controlled, double blind study. Ann Intern Med. 1994;120:199-206.
27. Duthois S, Caileux, Benosman B, Lėvesque H. Tolerance of iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. Diabetes Metab. 2003;29:36-43.
28. Aigner N, Petje G, Steinboeck G, Schneider W, Krasny C, Landsiedl F. Treatment of bone-marrow oedema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost. An MRI-controlled investigation of a new method. J Bone Joint Surg Br. 2001;83(6):855–8.
29. Aigner N, Meizer R, Stolz G, et al. Iloprost for the treatment of bone marrow edema in the hindfoot. Foot Ankle Clin. 2003;8(4):683–93.
30. Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. J Bone Joint Surg Br. 2005;87(4):560–4.
31. Petje G, Radler C, Aigner N, Manner H, Kriegs-Au G, Grill F. Pharmacological management of aseptic osteonecrosis in children. Expert Opin Pharmacother. 2004;5(7):1455–62.
32. Groechenig E. Treatment of frostbite with iloprost. Lancet. 1994;344(8930):1152–3.
33. İloprost ve terapötik uygulamalar. Berlin Dorint Hotel Sempozyum Kitapçığı. Schering AG, 2000.