



¹ Mesut GÜLER

² Mustafa USLU

³ Erdinç TÜRKEL

⁴ Ebubekir ERAMET

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 Etilim 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

Iloprostun Diz Eklem Sinovyası Ve Kıkırdak 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 Sprague-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 grup 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 kontrol grubu dizler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Iloprost grubunda eklem kıkırdaklarında 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: Iloprostun eklem içindeki yangısal olayları arttırdığı gözlemlendiği için eklem içine direkt enjeksiyon eklinde verilmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Sistemik verilecek iloprostun osteoartritli dizlerde olumlu etkiler yapabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Iloprost, sıçan,diz eklemi, kıkırdak, sinovya

SUMMARY

Purpose: This study is performed to identify the effect of iloprost 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 Sprague-Dawley rats. Twenty rats divided into four groups, each consisted five rats. 0.1 ml iloprost injected into right knees and 0.1 ml SF injected 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 plates 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. In the early sacrificed iloprost group, inflammation on joint cartilage and synovium is much more than late sacrificed iloprost groups. Inflammation between the iloprost groups and SF control groups decreased time dependently. In 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. It is thought that systemic iloprost will have positive effects on osteoarthritic knees.

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

GİRİŞ VE AMAÇ

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

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

Iloprost 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).

Iloprost platelet aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder; bu işlevi 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 eder ve ayrıca tüm insan kanındaki polimorf nüveli lökositlerin adhezyonunu ve agregasyonunu azaltmış olarak gösterilmiştir (14).

Iloprost platelet agregasyonunu hücre içi cAMP düzeylerini artırarak inhibe eder. Platelet aktivasyonunun tüm stimülasyonları fonksiyonel olarak inhibe edilmiştir (15).

Tıpta ve ortopedi de bu kadar kullanım endikasyonu bulan iloprostun kırık ve sinovya üzerine olan etkilerini araştırmayı planladık. Eklem içerisine dozu vererek, kırık ve sinovya içinde etkileri inceledik. Iloprostun 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 Laboratuvarında Ortopedi ve Travmatoloji, Patoloji ve Farmakoloji Anabilim Dallarının katkılarıyla yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan 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 °C sıcaklık ve 12 saat ışık-12 saat karanlık ortam olacak şekilde muhafaza edildiler. Çalışma boyunca sıçanlar tek tip standart laboratuvar yemi ve su ile serbestçe ulaşılabilmelerine izin verildi. Ekilde 21 gün süreyle beslendiler.

Çalışma öncesinde yeni kurban edilmiş beşerli sıçanların diz eklemlerine enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon esnasında diz eklemi içerisine kontrast madde verildi. Kontrast maddenin eklem içerisine

verilip verilmediyi çekilen radyograflarla kontrol edildi. Bu ekilde çalışma öncesinde diz içi enjeksiyon uygulamasında tecrübe kazanıldı.

Iloprost (Iloprost 20 mg/1ml ampul, Schering) steril ampullarda 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 solüsyon hazırlandı.

Eter anestezi 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 anestezi altında kurban edildi. Sağ ve sol diz eklemleri kapsül yapılmış 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) içerisine 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 hematoksilin-eosin boyasıyla boyandı. Preparatlar iki patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskobu altında değerlendirilmeye alındı.

Histopatolojik değerlendirilmede eklem kırık ve sinovya değerlendirildi. Eklem kırık ve sinovya değerlendirilmesinde Irwin ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmadaki değerlendirme esas alınarak yapıldı. Bu değerlendirilmeye göre eklem kırık 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, nötrofil hiperplazisi)

5= Ağır yangı (nötrofil ve makrofaj, nötrofil hiperplazisi, fibrin eksüstasyonu)

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

0= Normal

1= Çok az veya az

2= Orta derecede

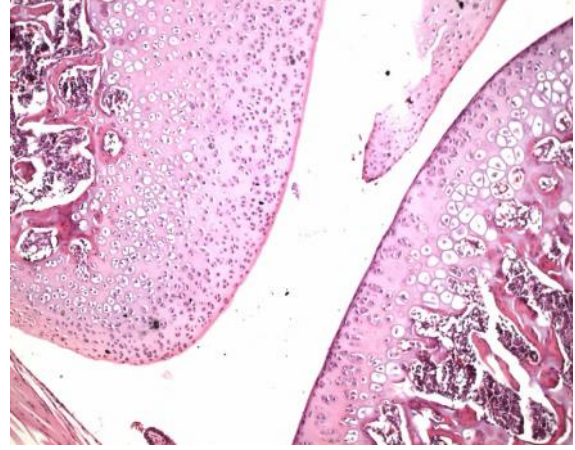
3= Ağır yangı

Histopatolojik de erlendirme sonuçlarının anlamlı 1 istatiksels olarak ara tırıldı. Hesaplamada gruplar ve uygulanan ilaçlar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla, iki etkenli (gruplar ba ımsız etken, ilaç ba ımlı etken) tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (Two way repeated measurement design) yapılmıştır. Yapılan varyans analizleri sonucunda gruplar arasındaki farkı belirlemek amacıyla Duncan testi yapılmıştır.

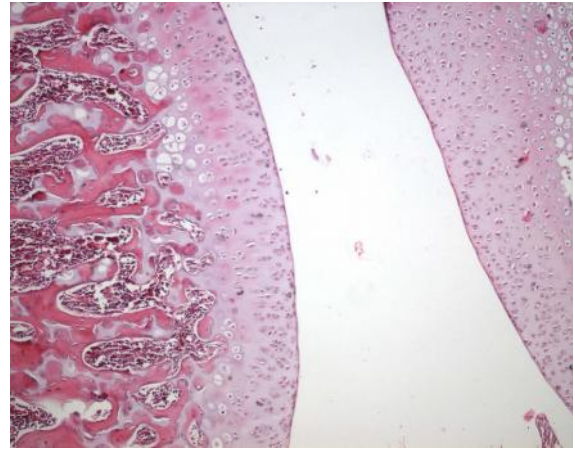
BULGULAR

Kafeslerdeki sıçanlarda çalı ma süresince ölüm meydana gelmedi. Sıçanların her iki dizlerinde ilaç ve serum fizyolojik uygulamasından sonra çalı ma süresince enfeksiyon durumuna rastlanılmadı. Eklem kıkırda ındaki histopatolojik incelemede Irwin ve arkadaşlarının yaptıkları de erlendirmeye göre skorlandı. Bu tabloya göre çıkan sonuçların de erlendirilmesinde; 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.

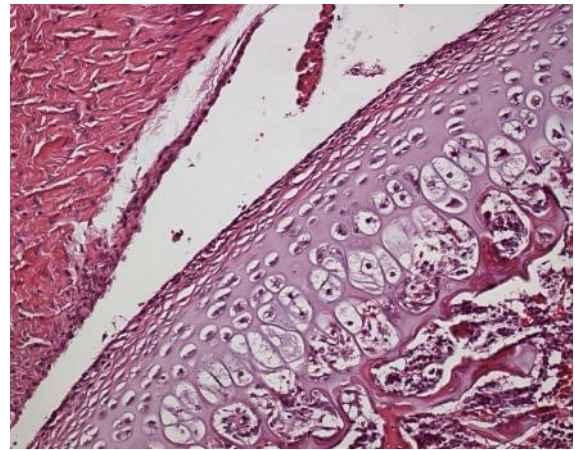
Sinovyal membrandaki histopatolojik bulgular de erlendirildi inde birinci gruptaki ratların snovyal zardaki hücre infiltrasyonu kontrol grubu dizlerin 3 tanesinde 0 derecede (%60) (Resim-4), 2 tanesinde 1. derecede (%40) bulundu. İlaç verilen dizlerin 2 tanesinde 1. derecede (%40) (Resim-5), 1 tanesinde (%20) 2. derecede, 2 tanesinde (%40) 3. derecede bulundu. Üçüncü gruptaki sıçanların kontrol 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 kontrol 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 kıkırda ı iltihabı kontrol diz.

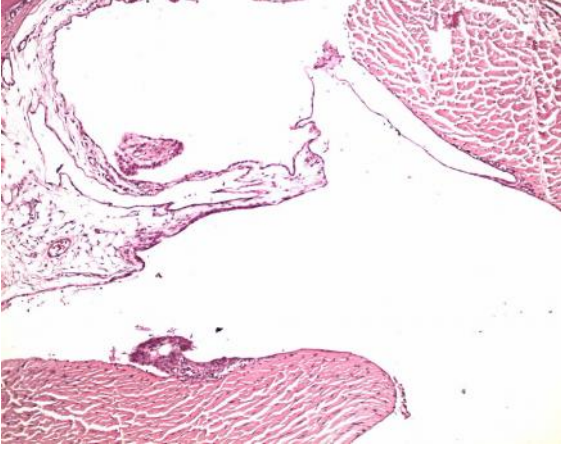


Resim-2: 2. derece ilaç verilen diz eklem kıkırda ı iltihabı.

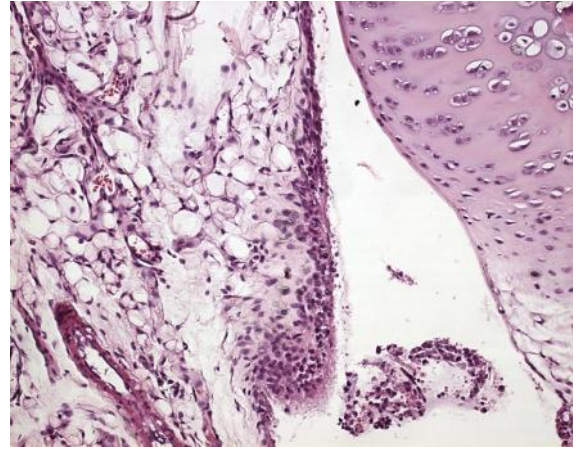


Resim-3: 3. derece eklem kıkırda ı iltihabı ilaç verilen diz.

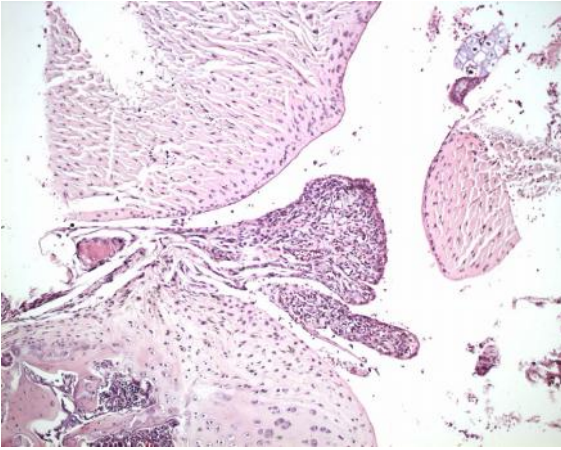
Sinoviya zarı hiperplazisi de erlendirilmesinde birinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. İlaç grubu dizlerin 1 tanesinde (%20) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede, 2 tanesinde (%40) 2. derecede bulundu. İkinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamı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



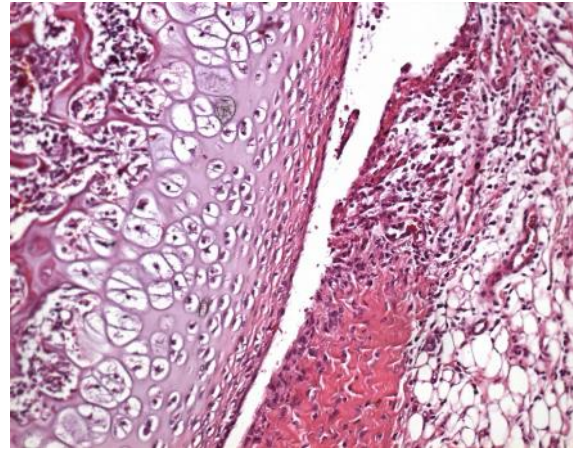
Resim-4: 0.derece sinovial membran hücre infiltrasyonu kontrol diz.



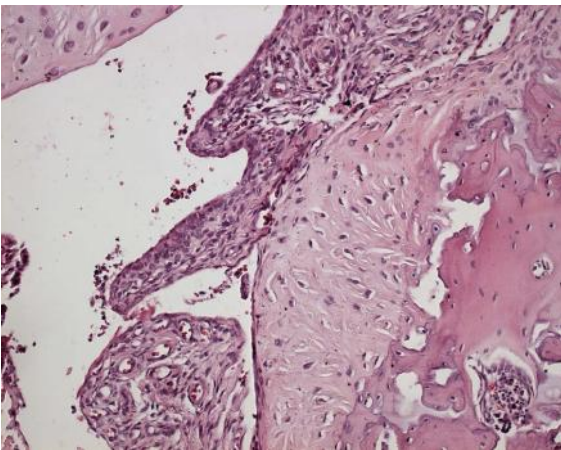
Resim-7: 0. derece sinovial membran hücre hipertrofisi ilaç verilen diz.



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. ilaç verilen dizlerin 3 tanesinde (%60) 0. derecede, 2 tanesinde (%40) 1. derecede bulundu. Dördüncü gruptaki sıçanların tamamı (%100) 0. derecede bulundu. ilaç verilen dizlerin 4 tanesinde (%80) 0 derecede, 1

tanesinde (%20) 1. derecede bulundu.

Sinoviya zarı hipertrofinin de erlendirilmesinde, birinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. ilaç grubu dizlerin 1 tanesinde (%20) 0. derecede (Resim-7), 2 tanesinde (%40) 1. derecede, 2 tanesinde (%40) 2. derecede bulundu (Resim-8). ikinci gruptaki sıçanların kontrol dizlerinin tamamı (%100) 0. derecede bulundu. ilaç 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.

ilaç 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. ilaç verilen dizlerin 2 tanesinde (%40) 0. derecede, 3 tanesinde (%60) 1. derecede bulundu. Eklem kıkırdığındaki ve sinoviya üzerinde görülen histopatolojik sonuçların tamamı ortak tablo üzerinde gösterildi.

Ekleme kırık ve sinoviya zarında iltihabi hücre infiltrasyonunun histopatolojik sonuçlarının istatistiksel de erlendirilmesinde: gruplara uygulanan ilaç uygulama etkile imi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur ($p<0.01$). Yani gruplar arasında var olan farklılık kontrol ve ilaca göre farklılık gösterirken benzer ekilde, kontrol ve ilaç verilen dizler arasındaki farklılık da gruplara göre de i im göstermektedir. Tablo1-2 Sinoviya zarı hiperplazisi ve hipertrofinin histopatolojik sonuçlarının istatistiksel de erlendirilmesinde kontrol ve ilaç verilen dizlerin grup içindeki farklılı ı anlamlı bulunmu tur ($p<0.01$). Gruplar arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır (Tablo3-4).

TARTI MA

Yapılan in vivo ve in vitro çalı maların sonuçlarından anla ılmaktadır ki; PG, yeni kemik olu umu, kemik remodelingi ve kırık iyile mesi gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren fizyolojik ve patolojik olaylarda karı ık ve çok de i ik görevler üstlenmektedir. PG'lerin kemik metabolizması üzerindeki bu çok yönlü kritik rollerinin henüz tam olarak açı a kavu turulamadı ı (16, 17) gerçe i göz önünde bulundurulmalıdır.

Stabil prostasiklin anolo u olan iloprostun ortopedi ve di er tıp dallarındaki kullanım endikasyonları ve deneysel çalı malar son yıllarda popülerli ini

Tablo-1: Kontrol ve iloprost verilen dizlerin eklem kırıkta ı 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	AKIDuan	5	1,0A	,00	5	2,40 B	,55	10	1,70	,82
2 grup	AKIDuan	5	1,20A	,45	5	1,40A	,55	10	1,30	,48
3 grup	AKIDuan	5	1,20A	,45	5	1,20A	,45	10	1,20	,42
4 grup	AKIDuan	5	1,00A	,00	5	1,20A	,45	10	1,10	,32
Toplam	AKIDuan	20	1,10	,31	20	1,55	,69	40	1,33	,57

Uygulama ve gruplara göre ikili kar ıla tırmalar Duncan Çoklu kar ıla tırma testi ile yapılmı tır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmi tir. ($p<0.05$).

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 kar ıla tırmalar Duncan Çoklu kar ıla tırma testi ile yapılmı tır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmi tir. ($p<0.05$).

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	khipap	5	,00	,00	5	1,20	,84	10	,60	,84
2 grup	khipap	5	,00	,00	5	,80	,84	10	,40	,70
3 grup	khipap	5	,00	,00	5	,40	,55	10	,20	,42
4 grup	khipap	5	,00	,00	5	,20	,45	10	,10	,32
Toplam	khipap	20	,00A	,00	20	,65B	,75	40	,33	,62

Uygulamalara göre ikili kar ıla tırmalar LSD Çoklu kar ıla tırma testi ile yapılmı tır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmi tir. ($p<0.05$).

Tablo-4: Kontrol ve iloprost verilen dizlerin sinoviyal membran hipertrofi 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 kar ıla tırmalar LSD Çoklu kar ıla tırma testi ile yapılmı tır. Gruplar arası farklar farklı harflerle gösterilmi tir. ($p<0.05$).

arttırmı tır. Danielson ve arkadaşlarının (18) kritik bacak iskemisinde pilot çalı mada iloprost kullanımı ve lokal metabolizmayı artırdı ı göstermi lerdir. Ayrıca iloprost trofik deri lezyonlarını kayıp ediyor ve mikrosirkülatuvar perfüzyon testlerini artırdı ı rapor edilmi tir (19). Zulian ve ark. (20) 15 hastada çocuk yumu ak doku hastalıklarındaki iskemik parmaklarda güvenli ve etkili oldu unu bulmu lar. mmünstimulan ajanlarla kar ıla tırıldı ında parmak nekrozları ve amputasyonları gibi komplikasyonlardan korunmada önemli etkisi oldu unu görmü lerdir.

Radler ve ark. (21) Refleks Sempatik Distrofi (RSD) çocuklarda iloprost infüzyonu kullanımı lar ve son infüzyondan bir gün sonra a rıları geçmi ve yük vermeye ba lamı lar. RSD de iloprost kullanımı güvenli ve efektif tedavi biçimi oldu unu söylemi lerdir. Biancari (22) ve ark poliarteritis nodozalı bir hastadaki bacak ülserinin tedavisinde iloprostu ba arı ile kullanımı lar. Ioprost antiagratör, antitrombotik, trombolitik ve potent vazodilatatörtür (23). Aterosklerozun son safhalarında (24), tromboanjitis obliteransta (25), Raynaud fenemonide (26) küçük arterlerde vazodilatör etkisi ba arı ile rapor edilmi tir. Duthois ve ark. (27) yaptıkları geriye dönük bir çalı mada a ırı kronik alt ekstremitte iskemisi olan diyabetik 64 hasta üzerinde iloprost kullanımı ve sonucunda amputasyon oranının azaldı ı ve yata a ba lı olmanın azaldı ı gözlemlenmi tir.

Aigner ve ark. (28) MRI kontrollü olarak yapılan ve talusta kemik ili i ödemi olan 6 hastada 50 µg iloprost i.v infüzyon olarak 6 saat içerisinde verilmi ve bu uygulamaya 5 gün devam edilmi tir. Ioprost ile kemik ili i ödemi tedavi edilmi ve 3 ay sonra MRI ile gerileme gösterilmi tir. Aigner ve ark. (29) aya nın arka kısmında MRI ile tespit edilmi kemik ili i ödemi olan 19 hastayı iloprost ile tedavi etmi ler. Alkol ve kortikosteroid kullananlar, avasküler nekrozlu, post-travmatik kemik ili i ödemi olan hastalar bu çalı ma dı nda tutulmu . Ioprost tedavisinden sonra tedavinin ilk günlerinde a rıda rahatlatma olmu . Osteoartrit ve mekanik strese ba lı ödemde ilaç tedavisi cerrahi tedavi edilemedi i durumlarda yararlı ve osteoartritin erken dönemlerinde kullanılabilir oldu u sonucuna varmı lardır.

Disch ve ark. (30) nekrozla ili kili ve idiopatik proksimal femur kemik ili i ödemi olan 33 hastanın 40 kalçasını de erlendirdikleri çalı malarında 33 hastanın 16 tanesinde izole ödem, 17 tanesinde proksimal femur nekrozu ile ödem vardı. Bütün hastalarda MRI ile ödem tespit etmi ler ve hepsinde bir kilometreden az yürümekle a rı mevcuttu. Hastaların hepsine infüzyon eklinde 6 saatlik periyotta 5 gün boyunca iloprost verilmi tir. Tedaviden 12 hafta sonra hastalara kontrol MRI çekilmi . Ortalama tedaviden 25 ay sonra hastalar tekrar de erlendirilmi . Tedavi sonrası iloprost ile kemik ili i ödem oranları belirgin azalma göstermi tir. 5 günlük periyotta hastaların ço unda semptomlarda azalma görülmü tür. Bu kadar hızlı geli me ancak cerrahi olarak kordekompresyonda olmaktadır.

Petje ve ark. (31) Almanya'da femur ba lı avasküler nekrozlu olan çocuklar üzerinde yaptıkları çalı malarında; ortalama ya ları 12 olan 21 erkek, 24 kız olmak üzere hepsinde stage 1-2 avasküler nekroz toplam 45 çocuk hasta de erlendirmeye alınmı tir. Hastalara 2 ng/gr/dk infüzyon eklinde 5 gün boyunca iloprost verilmi . Çocuklardaki avasküler nekrozun tedavisinin ana hedefleri etkilenen kemikte rahatlamayı elde etmek, kan sa alımını regüle etmek ve artırmak, kemik reabsorbsiyonunu stimüle etmektir. Erken dönem avasküler nekrozda tamamen iyile me mümkündür. Prostaglandinlerin pozitif etkileri arasında a rıda hemen azalma ve erken eklem mobilizasyonu vardır. Ortalama 32 ay takip edilen hastaların 5 tanesinde avasküler nekroz oranı artmı ve cerrahiye gitmi tir. Çocuklarda kısa dönem tedavisi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle iloprostun kullanılabilir i kanısına varmı lardır.

Groechenig'in ikinci ve üçüncü derece donma belirtileri gösteren 7 hasta ısıtıldıktan sonra iloprost

ile tedavi edilmi tir. Bütün hastalarda tedavinin ba lamasından 1-3 gün sonra a rı giderimi sa lanmı tir. Perfüzyon yeterli geli me göstermi ve bütün hastalar iyile mi tir; hiçbir hasta için amputasyon gerekmemi tir (32, 33).

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

Çalı mamızda ise histopatolojik inceleme sonucunda, sıçanların normal diz eklemleri içine verilen iloprostun erken dönemde eklem kıkırda ına ve sinovial zara zarar verdi ini saptadık. Bu bulgular iloprostun eklem içine direk olarak verilmemesi gerekti ini dü üdürebilir. Çalı mamızda eklem kıkırda ının tabakaları ile ilgili ayrıntılı inceleme yapılamamı tir.

SONUÇ

Yavru sıçanların dizleri içlerine iloprost ve serum fizyolojik verilmesiyle yapılan histopatolojik kar ıla tırmada; erken dönemde kurban edilen sıçanlarda eklem kıkırda ı ve sinovya zarı yangısının iloprost verilen dizlerde daha fazla oldu u, geç dönemde kurban edilen sıçanlarda kontrol ve iloprost verilen dizler arasında bir fark olmadı ını gördük. Bu durumu ilacın etkisinin zamanla kayıp olmasıyla açıklayabiliriz.

Sinovya hiperplazi ve hipertrofi açısından serum fizyolojik ve iloprost verilen dizleri kar ıla tırdı ımızda, sinovya hiperplazi ve hipertrofisinin iloprost grubunda daha fazla oldu u ancak bu durum erken ve geç kurban edilen sıçanlarda de i miyordu.

Sistemik iloprostun erken dönem osteoartritli hastaların tedavisinde olumlu oldu unu gösteren çalı malar bildirilmi ise de, çalı mamızda diz eklemi içine verilen iloprostun erken dönemde eklem kıkırda ı ve sinovyada yangıya, sinovya hiperplazi ve sinovya hipertrofisine neden oldu u için, eklem içerisine lokal uygulamaların uygun olmayaca ını dü ünüyoruz.

Daha fazla denek üzerinde ve deneysel olarak osteoartrit olu turulan diz eklemlerinde, iloprostun sistemik olarak verilerek kıkırdak ve sinovya üzerindeki etkilerinin incelendi i ve eklem kıkırda ının tüm tabakalarının incelendi i çalı malar yapıldı ı takdirde, yeni görü lerin ortaya çıkaca ına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Addonizio VP, Fisher CA, Brenda AB, et al. Ilomedin 8ZK 36374), a stable prostacyclin analogue, on exercise capacity and platelet aggregation in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1986;58:453-9.
2. Martin W, Spyt T, Thomas I, et al. Quantification of extracorporeal platelet deposition in cardiopulmonary bypass: effects of ZK 36374, a prostacyclin analogue. *Eur J Nuc Med.* 1989;15:128-32.
3. Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of the synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *Br J Clin Pract.* 1990;44:213-34.
4. Keller J, Kaltenecker A, Schrickler KTh, et al. Behandlung des Reynaud-Phänomens bei skleroderma-patienten 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 better than oral nifedipine in systemic sclerosis? *Brti J Derm.* 1989;121(Suppl 34 I):43.
7. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison 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 Prostacyclin-Derivat, bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. Eine placebo -kontrollierte Multizenterstudie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989;114:783-8.
9. Sieradzki J, Wolan H, Szizek A. Effects of prostacyclin and its stable analogue, 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, Kraus Th. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30:61-8.
13. Schrör K, Darius R, Matsky R. The antiplatelet and cardiovascular action of a new carbacyclin derivative (ZK 36374)-equivalent to PGI₂ in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1981;316:252-6.
14. Müller B, Schmidtke M, Ferrini D, et al. Action of the stable prostacyclin analogue iloprost on microvascular tone and permeability in the hamster cheek pouch. *Prostaglandins Leukotriens Med.* 1987;29:187-98.
15. Witt W, Müller B. Antithrombotic profile of iloprost in experimental models of in vivo platelet aggregation and thrombosis. In: Samuelsen B, Paoletti R, Ramwell PW, (eds). *Advances in prostaglandin, thromboxane and leukotriene research.* New York: Raven Press; 1987:279-84.
16. Raisz 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 Anesth and Pain Med.* 2003;28(5):456-65.
18. Danielsson P, Metzsch C, Norgren. Effect of iloprost infusion on metabolism in critical limb ischemia, utilizing 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 for the treatment of ischaemic digits in pediatric connective tissue diseases. *Rheumatology.* 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 in the management of leg ulcer in polyarteritis nodosa. *International Angiology.* 1999;18:4.
23. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular 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 aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet.* 1990;335:556-7.
26. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Reynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. Multicenter, placebo-controlled, double blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120:199-206.
27. Duthois S, Caileux, Benosman B, L vesque 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. Iloprost ve terapötik uygulamalar. Berlin Dorint Hotel Sempozyum Kitapçı 1. Schering AG, 2000.