



Sağlıklı sıçanlarda intra-artiküler tenoksikam, diklofenak ve metilprednizolon kullanımının kronik etkilerinin karşılaştırılması

Mehmet Müfit ORAK¹, Dursun AK¹, Ahmet MİDİ², Berna LAÇIN³, Sevim PURİSA⁴, Güven BULUT⁵

¹Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁵Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Dejeneratif eklem hastalığı tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) uzun süreli kullanımından kaynaklanan gastrointestinal yan etkilere karşılık olarak liyofilize NSAİİ üretimi ve intra-artiküler (İA) uygulamaları artmıştır. Diz içine enjekte edilen liyofilize NSAİİ (tenoksikam) ile kortikosteroid (metilprednizolon asetat) ve liyofilize olmayan NSAİİ'nin (diklofenak) tekrarlayan uygulamalarının zararlı etkileri histopatolojik olarak araştırıldı.

Çalışma planı: Denekler, her biri 25 sıçan içeren dört gruba bölündü; kontrol, metilprednizolon, tenoksikam ve diklofenak. Sıçanların sağ dizlerine bir haftalık aralıklarla toplam 10 doz İA enjeksiyon gerçekleştirildi. Sıçanlar, onuncu enjeksiyondan 48 saat, 1, 2, 4 ve 8 hafta sonra sakrifiye edildi. Histomorfolojik olarak, diz eklemleri osteoartritlik değişiklikler bakımından incelenirken mide dokusu da gastritik değişiklikler yönünden incelendi.

Bulgular: Diklofenak ve tenoksikam diz ekleminde artmış fibroblast ve fibrozis oluşumuna yol açarken, kortikosteroid artmış fibroblast ve fibrozis oluşumuna yol açmadı; kronik kortikosteroid kullanımı aynı zamanda sinovyum veya kırık doku üzerinde hiçbir negatif etki oluşturmadı.

Çıkarımlar: Kronik tenoksikam ve diklofenak kullanımı diz ekleminde metilprednizolona kıyasla daha fazla negatif etki oluşturmuştur.

Anahtar sözcükler: Diklofenak; deneysel çalışma; eklem içi; metilprednizolon; tenoksikam.

Birçok etyolojik sebebi olan osteoartrit (OA) benzer morfolojik değişiklikler ve klinik belirtilerle sonuçlanır. Bu hastalık artiküler kırık doku, subkondral kemik, ligamentler, eklem kapsülü, sinovyal membran ve peri-artiküler kasları etkilemektedir. OA artiküler kırık doku fibrilasyonu, vertikal çatlaklar (kondrosit grupları arasında)

ve fissürlerle sonuçlanmaktadır.^[1] Ağrı ve azalmış eklem fonksiyonu sıklıkla gözlenmektedir. NSAİİ'ler semptomların şiddetini azaltmakta kullanılmaktadır. Liyofilize NSAİİ üretimi ve intra-artiküler (İA) kullanımı, diklati dejeneratif eklem hastalığına ilişkin kronik NSAİİ tedavisinden kaynaklanan gastrointestinal yan etkilere

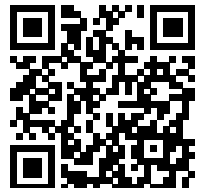
Yazışma adresi: Dr. Mehmet Müfit Orak, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

Tel: +90 505 – 570 44 77 e-posta: mehmetmufitorak@yahoo.com

Başvuru tarihi: 29.08.2014 **Kabul tarihi:** 15.11.2014

©2015 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi: 10.3944/AOTT.2015.14.0312
Karekod (Quick Response Code)



yönelmiştir.^[2,3] Klinik çalışmalar, İA uygulamaların sistemik yan etki insidansının düşük olduğunu göstermiştir.^[4] Deneysel bir çalışmada tek bir İA NSAİİ dozunun eklemde inflamasyona yol açabildiğini ancak herhangi bir kıkırdak patolojisine yol açmadığı gösterilmiştir.^[5] Tekrarlayan İA NSAİİ enjeksiyonlarının lokal kıkırdak hasarına yol açıp açmadığını belirleyen yeterli veri bulunmamaktadır. İA kortikosteroid tedavisinin kısa süreli ağrı azalmasına sebep olduğu, ancak bu etkinin uzun süreli devam etmediği belirlenmiştir.^[6] İA kortikosteroidler sellüler aktiviteyi inhibe ederek artrit lezyonların ilerlemesine sebep olabilmektedir.^[7]

Bu çalışmada, eklem içi uzun süreli uygulanan liyofilize NSAİİ (tenoksikam) ile kortikosteroid (metilprednizolon asetat) ve liyofilize olmayan NSAİİ (diklofenak) tedavinin zararlı etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışma yerel etik komite tarafından onaylanmıştır.

Yüz adet Wistar albino sıçan (her iki cins, 250–300g, 3 aylık) dört gruba bölünmüştür. Her sıçana hafif eter anestezisi altında birer hafta aralıklarla toplam 10 kez İA enjeksiyon yapılmıştır. Her enjeksiyon 0.1 ml olacak şekilde insülin enjektörü ve 26-gauge iğne ile uygulanmıştır. Bütün enjeksiyonlar, povidon iyodür ile cilt dezenfeksiyonunu takiben uygulanmıştır. Deneysel gruplar şöyledir:

1. Kontrol grubu (n=25): Serum (0.1 ml) sağ diz eklemine enjekte edilmiştir.
2. Metilprednizolon grubu (n=25): Metilprednizolon (1 mg/0.1ml) sağ diz eklemine enjekte edilmiştir.
3. Tenoksikam grubu (n=25): Tenoksikam (1 mg/0.1ml) sağ diz eklemine enjekte edilmiştir.
4. Diklofenak grubu (n=25): Diklofenak-Na (0.75 mg/0.1ml) sağ diz eklemine enjekte edilmiştir.

Her gruptan beşer sıçan sonuncu enjeksiyondan 48 saat, 1, 2, 4 ve 8 hafta sonra letal doz pentotal sodyum periton içine verilerek kurban edilmiştir. Diz eklemleri patolojik inceleme için %10 formaldehit solüsyonu içine konmuştur. Ayrıca kontralateral diz ve mide de örneklenmiştir. Örnekler, rastgele yöntemle numaralandırılmış ve patoloji departmanına gönderilmiştir. Bir hafta süreyle tespit işlemi uygulanmış olan materyaller 5 gün süreyle Shandon™ TBD-2™ dekalsifikasyon işlemine tabi tutulmuştur. Dekalsifikasyon işleminden sonra, korunmuş doku yönlendirmesi ile birlikte eklem boşluğu ve sinovyal membranlar değerlendirilecek şekilde dokulardan 2 mm kalınlıkta örnekleme yapılmıştır. Örnekler asitten temizlenmek üzere 3 saat süreyle akan su altında yıkanmış, daha sonra 13 saat süreyle otomatik doku

takip cihazına (Shandon Excelsior ES) yerleştirilmiştir. Dokular otomatik doku takip cihazında sırasıyla aşağıdaki işlemlere tabi tutulmuştur; formaldehit (30 dakika, 2 kez), alkol (60 dakika, 6 kez), ksilen (60 dakika, 3 kez), parafin (60 dakika, bir kez) ve parafin (80 dakika, 2 kez). Dokular parafine gömülmüş, daha sonra kesitler (2 µm kalınlık) hazırlanmış ve Hematoksilen & Eozin ile boyanmıştır. Örnekler patolog tarafından kör olarak incelenmiştir. Kesitler, ışık mikroskobu (Olympus Bx-50, Olympus Optical) altında değerlendirilmiştir.

Histolojik değerlendirme parametreleri ve derecelendirmesi; eklemi ve mideyi oluşturan dokulara ilişkin inflamasyon ve onarım periyodu sırasında gelişen temel değişiklikler esas alınarak patolog (Midi A.) tarafından oluşturulmuştur (Tablo1 ve 2).

Fibroblast yoğunluğu objektif, diğer parametreler sübjektif olarak değerlendirilmiştir.

Artefakt olarak oluşabilecek değişiklikleri fissür, erozyon ve subkondral kist formasyonlarından ayırmak için dokular seri kesitler alınarak değerlendirilmiştir.

Sol dizdeki fibrozis incelenirken, adipoz doku damarları ve fibroze özellikle dikkat edilmiştir. Tendonlarla süreklilik gösteren fibrotik doku, fibrozis olarak kabul edilmemiştir.

Değişkenlerin gruplararası karşılaştırmaları Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı. Herbir grubun sağ ve sol diz karşılaştırmaları kısıtlı denek sayısı nedeniyle yapılmadı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ ve çift yönlü olarak alındı. Analizler <http://vassarstats.net> adresinden çevrimiçi olarak yapıldı.

Bulgular

Makroskopik incelemede deneklerin hiçbirinde midelerde kanama, dizlerde ise septik artrit ve dejeneratif değişiklik tespit edilememiştir.

Diz – Konjesyon: Bütün gruplarda 48 saat sonunda belirgin bir artış olmuştur. Diklofenak grubunda 1. haftada devam ederken diğer gruplarda anlamlı şekilde azalmıştır. Bütün gruplarda 2, 4 ve 8 hafta sonra azalmıştır.

Ödem: Hiçbir grupta anlamlı artış olmamıştır.

Nötrofil varlığı: Nötrofil sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Nötrofilik infiltrasyon sinovyal membranların dışında, kas tabakaları arasındaki fasiyada ve enjeksiyon bölgesinin (patellar alan) uzağındaki damarlar civarında daha sıklıkla gözlemlenmiştir. Nötrofiller kontrol, diklofenak ve steroid gruplarında (Şekil 1a) 48. saatte artmış, diğer zaman periyodlarında azal-

mıştır. Tenoksikam grubunda hiçbir zaman periodunda nötrofillerde artış olmamıştır. Tenoksikam grubunda, 48. saatte nötrofil sayısındaki düşüklük diğer gruplara kıyasla anlamlı olmuştur.

Lenfosit varlığı: Lenfosit sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Tenoksikam ve diklofenak gruplarında bütün periyotlarda lenfosit sayısında artış gözlenmiştir. Tenoksikam ve diklofenak gruplarında 48. saat ve 1. haftadaki artış anlamlı olmuştur (Şekil 1b). Lenfosit sayıları kontrol ve steroid gruplarında artmamıştır. Steroid, lenfosit infiltrasyonunu baskılamıştır.

Eozinofil, histiyosit ve plazma hücreleri: Hiçbir zaman periodunda ve grupta herhangi bir artış kaydedilmemiştir.

Sinovyal hiperplazi: Sinovyal hiperplazi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Farkın 8.haftada tenoksikam grubunda olduğu tespit edilmiştir.

Fibroblastlar: Fibroblast sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Fibroblast sayısının kontrol ve steroid gruplarında artmadığı; tenoksikam ve diklofenak gruplarında

ise bütün zaman periyotlarında anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2a, b ve c).

Fibrozis: Fibrozis bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bulgular fibroblastlardakine benzer şekilde olmuştur. Fibrozis tenoksikam ve diklofenak gruplarında kronik fazlarda (4. ve 8. haftalar) daha belirgin iken steroid ve kontrol gruplarında tespit edilememiştir.

Diz değerlendirmesinde kıkırdak kalınlığı, fibrilasyon, yüzey tabakası kaybı, fissürler, kist oluşumu, osteofit oluşumu ve erozyon/ülserasyon parametrelerinde anlamlı değişiklik tespit edilememiştir.

Tablo 3'te karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan bulgular verilmiştir.

Sol dizlerin patolojik incelemesinde gruplar arasında farklılık tespit edilememiştir.

Mide – 48. saatte: Kontrol ve steroid gruplarında hiçbir inflamasyon tespit edilmemiştir. Tenoksikam ve diklofenak gruplarında ise anlamlı seviyede inflamasyon olduğu belirlenmiştir (Şekil 2d ve e). Aktivite ve konjesyon tenoksikam ve diklofenak gruplarında saptanmıştır.

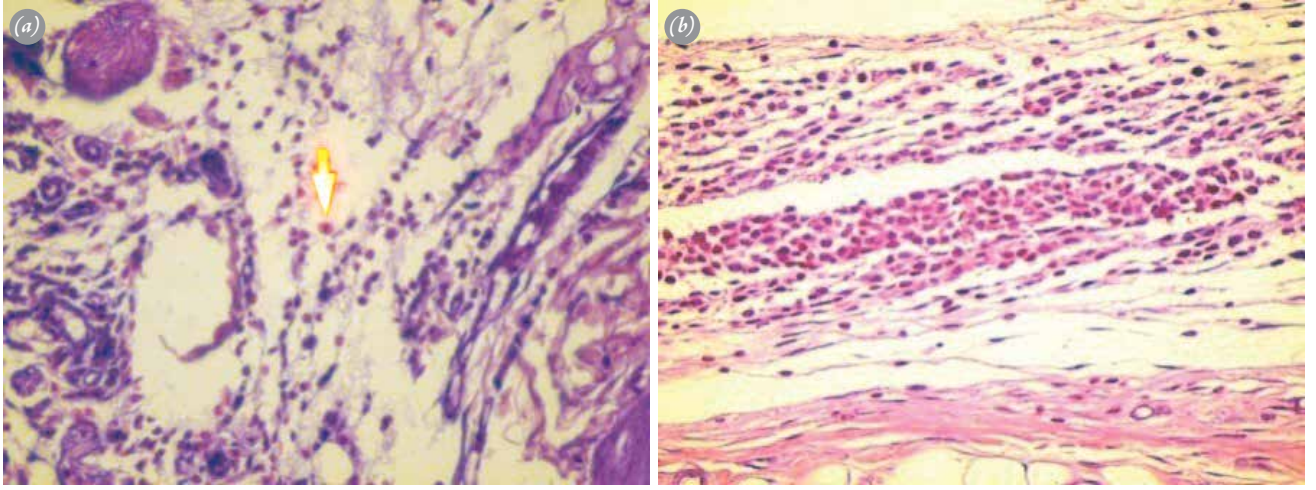
İlk haftada: İnflamasyon kontrol grubu dışında bütün gruplarda, aktivite ise tenoksikam ve steroid gruplarında

Tablo 1. Değerlendirme parametreleri.

Doku	Parametreler
Sinovyal doku	Konjesyon, ödem, nötrofil, lenfosit, eozinofil, histiyosit, plazma hücresi, sinovyal hücre hiperplazisi, fibroblast yoğunluğu, fibrozis
Kıkırdak doku	Kalınlık, fibrilasyon, yüzeyel tabaka kaybı, fissür, erozyon ve ülser
Subkondral kemik	Kist oluşumu ve osteofit oluşumu
Mide	Erozyon/ülser, inflamasyon, lenfoid agregasyonu, aktivite (nötrofil varlığı), konjesyon/kanama

Tablo 2. Parametrelerin derecelendirilmesi.

Parametre	1	2	3
Diz			
Nötrofil, eozinofil, plazma hücresi	Yok	Bir kaç	Çok
Lenfosit	Yok	Birkaç veya yalnızca perivasküler	Çok veya lenfoid agregatlar
Konjesyon, ödem, sinovyal hücre hiperplazisi, Kalınlık, fibrilasyon, yüzeyel tabaka kaybı, fissür, Kist oluşumu, osteofit oluşumu erozyon ve ülser	Yok	Bir kaç /Az miktarda	Çok
Fibrozis	Yok	Hafif düzeyde	Belirgin
Fibroblast yoğunluğu; bir büyük büyütmedeki ortalama hücre sayısı (X400)	<40	40–100	>100
Mide			
Erozyon/ülser, inflamasyon, Lenfoid agregasyonu, aktivite (nötrofil varlığı), konjesyon/kanama	Yok	Hafif düzeyde	Belirgin



Sekil 1. (a) Diklofenak grubunda 48. saatte nötrofil varlığı (Hematoksilen ve Eozin $\times 400$). (b) Tenoksikam grubunda sekizinci haftada lenfositlerdeki artış (Hematoksilen ve Eozin $\times 400$). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

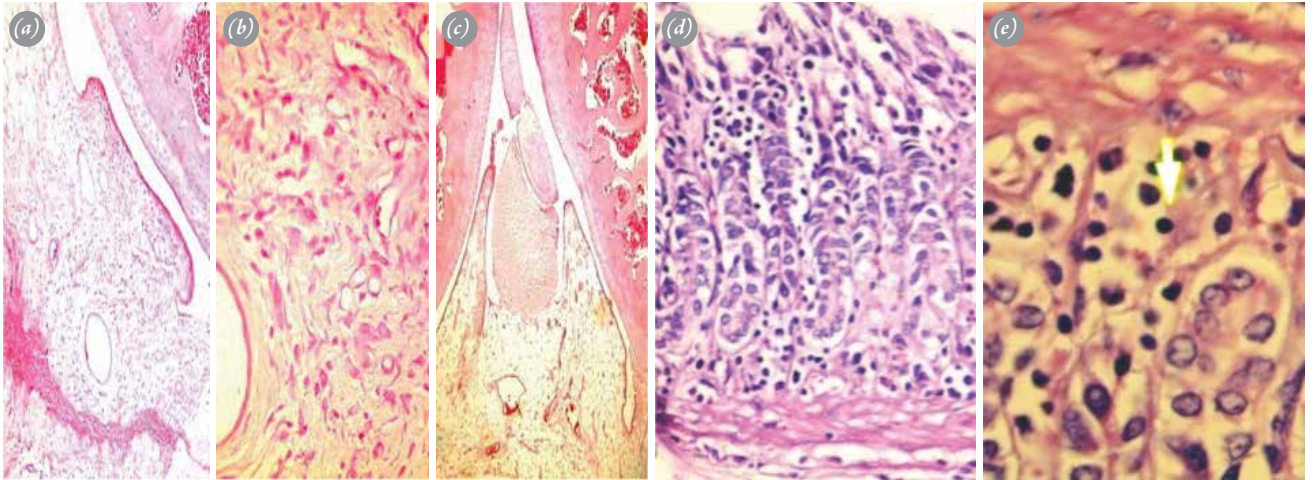
tespit edilmiştir.

Konjesyon 2., 4. ve 8.haftalarda steroid grubunda, inflamasyon kontrol grubu dışında bütün gruplarda görülmüştür (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda metilprednizolondan kaynaklanan herhangi bir lokal yan etki tespit edilemedi. Diz eklemine diklofenak ve tenoksikamla ilgili lokal yan etkiler tanımlandı. Sistemik etkinlik olarak akut dönemde tenoksikam ve diklofenak grubunda midede aktivite artışı belirgin iken steroid grubunda midedeki aktivite kontrol grubu ile benzerdi. Kronik dönemde midede konjesyonu metilprednizolon grubunda daha belirgin olarak tespit edildi.

OA, kronik artrit en sık karşılaşılan tipidir ve eklem ağrısı ile disfonksiyona yol açmaktadır. Bu hastalıkla ilgili hiçbir küratif tedavi bulunmamaktadır. Farmakolojik olmayan yöntemler (hasta eğitimi, fizyoterapi ve mesleki terapi vb.) ile non-opioid oral ve topikal (cilde uygulanan) analjezikleri içeren farmakolojik terapiler, hafif OA için kullanılabilir. İA kortikosteroid enjeksiyonu, eklem efüzyonu ve lokal enflamasyonu bulunan diz OA'li hastalar için önerilmektedir. Ciddi semptomları olan hastalarda cerrahi tedavi (Artroskopi, osteotomi ve eklem artroplastisi) gerekebilir.^[8] Postoperatif periyotta yüksek doz narkotik ilaç ile ilgili gereksinim, alternatif bir yaklaşım gereksinimine yol açmıştır. İA yolla kullanılan NSAİİ'lerin etkinliği gösterilmiştir.



Sekil 2. (a) Tenoksikam grubunda sekizinci haftada fibroblastlardaki artış; (b) diklofenak grubunda sekizinci haftada fibroblastlardaki artış (Hematoksilen ve Eozin $\times 100$), (c) Steroid grubunda sekizinci haftada dokuya ilişkin normal görünüm (Hematoksilen ve Eozin $\times 100$). (d) Tenoksikam grubunda 48. saatteki midede enflamatuar hücre infiltrasyonu (Hematoksilen ve Eozin a: $\times 400$, b: $\times 1000$). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

Riggin ve arkadaşları, tek doz intraartiküler ketorolak trometaminin sıçan dizlerindeki uzun süreli etkilerini çalışmışlardır. 84 günlük periyotta histolojik olarak eklem kıkırdağında negatif etki bildirmemişlerdir.^[9] Çalışmamızda eklem kıkırdağında NSAİİ'ye ilişkin hiçbir negatif etki saptanmamıştır. Yine de, diz eklemine fibroblast sayısı ve fibroziste artış tespit edilmiş, bu durum ilaçların kronik olumsuz etkileri olarak yorumlanmıştır.

NSAİİ'lerin, eklemler üzerinde değişik etkileri vardır. Bazı NSAİİ'ler proteoglikanları ve hiyalüronik asidi (HA) artırırken,^[10] diğerleri proteoglikan ve kollajen sentezini inhibe etmektedir.^[11] İndometazin gibi bazı NSAİİ'ler, prostaglandin E2'nin üretimini inhibe etmek ve dolayısıyla kıkırdak matris proteinlerinin sentezini inhibe etmek suretiyle interlökin-1'in salınmasına yol açmaktadır.^[11] COX-1, apoptozisi inhibe etmek suretiyle COX-2 üzerinde negatif etkiler oluşturmaktadır.^[12] NSAİİ'lerin diğer negatif etkileri, glikoziltransferaz aktivitesinin inhibisyonunu, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun birbirinden ayrılmasını, cAMP-bağımlı kinaz A'nın aktivasyonunu ve sellüler membranda protein-protein etkileşimlerinin bozulmasını içermektedir.^[12] Tiaprofenik asit kıkırdaktaki agregatlara ilişkin parçalanmayı inhibe etmek suretiyle kıkırdak yıkımını baskılayabilir. Bu etkinin, metalloproteinaz aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.^[13] Nimesulid kondrosit apoptozisini inhibe ederek OA üzerinde koruyucu etkilere sahiptir.^[12,14]

Tenoksikam, cerrahiye takiben İA uygulanma ile analjezik bir etkiye sahiptir.^[2,3,15-18] Özyuvacı ve arkadaşları, sıçanlarda İA tenoksikam enjeksiyonunun kıkırdak ve sinovyum üzerindeki 24. ve 48. saat ile 7., 14. ve 21. günlerdeki lokal etkilerini değerlendirmiştir. 24. ve 48. saatlerde Grade 3 inflamasyon gözlemlenmiştir. Daha sonraki periyodlarda hiçbir inflamasyon oluşmadığını bildirmişlerdir.^[5] Sarıcaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında İA lornoksikam uygulanmış sıçan dizlerinde 1., 2., 7., 14. ve 21. günlerde inflamasyon ve kıkırdak dejenerasyonu oluşmadığı bildirilmiştir.^[19] Çoğu çalışma, eklemlerde ağrı azalması ile tenoksikamın negatif akut etkileri üzerinde odaklanmış; hiçbir çalışma tenoksikamın kronik kullanımı konusunda açıklama yapmamıştır. Bizim çalışmamızda, kronik İA tenoksikam uygulamasının etkileri incelendi ve bunun fibrozis ile fibroblast üretimini artırdığı bulundu. Tenoksikam grubunda 48. saatte nötrofil sayısında artış görülmezken, diğer gruplarda artış olduğu bulunmuştur.

Diklofenak klinik pratikte intra-artiküler olarak kullanılmamaktadır. Bu yüzden, diklofenakın İA kullanımı konusunda yayınlanmış hiçbir veri bulunmamaktadır.

Mevcut çalışmada, hem diklofenak hem de tenoksikam fibroblast sayısını ve fibrozisi artırmıştır. Çalışmamızda kronik tenoksikam ve diklofenak kullanımının benzer negatif etki oluşturduğu tespit edildi. Tenoksikam hiç bir zaman periyodunda nötrofil sayılarını artırmamış ancak diklofenak grubunda nötrofil sayısı 48. saatte artmıştır. Mükerrer tenoksikam kullanımından kaynaklanan hiçbir akut etki oluşmamış ancak diklofenak akut etkinlik göstermiştir.

İA olarak enjekte edilen maddeler test edilirken kondrosit göz önünde bulundurulması gereken en önemli hücredir.^[20,21] Mevcut çalışmada kondrositler kıkırdak kalınlığı, fibrilasyon, yüzey tabakası kaybı, fisürler ve erozyon/ülserasyon parametreleri ile değerlendirilmiştir. İA steroid uygulaması, diz OA ile ilgili destekleyici bir tedavidir. İA kortikosteroid enjeksiyonları uzun bir süreden beri kullanılmakla birlikte, yararları ve olası zararlı etkileri halen tartışmalıdır.^[22] İA olarak enjekte edilen kortikosteroidler erken dönemde ağrıyı azaltabilir ve fonksiyonu ilerletebilir ancak daha sonra ağrı azaltıcı etkileri kaybolur.^[20,21] Kortikosteroidlerin mükerrer İA enjeksiyonları, progresif kıkırdak hasarına yol açabilir. Enjeksiyonların 3 aydan daha kısa aralıklarla uygulanması önerilmemektedir.^[20] Enjeksiyonlar, aynı zamanda OA hastalarında sinovyumdaki fibroblastları ve kollajen proteinlerini de artırır.^[23] İA olarak enjekte edilen kortikosteroidler, eklemde sistemik dolaşıma geçmeleri durumunda sıvı retansiyonuna, hiperglisemiye ve hipertansiyona yol açabilirler.^[6,24,25] İA olarak uygulanan kortikosteroidlerin ağrı kesici etkileri, çoğu çalışmada vurgulanmıştır.^[4,26-33] Oral deksametazonun, İA zimosan enjeksiyonu tarafından oluşturulan artrozu olan sıçanlardaki kıkırdağı tamir ettiği gösterilmiştir.^[34] Deneysel çalışmalarda tek doz steroidin negatif etkileri belirtilmiştir. Kronik kullanımla eklemlerdeki ağrı ve hareket açıklığı üzerinde pozitif etkileri bulunduğunu ileri süren birkaç çalışma bulunmaktadır. Jaffre'nin çalışmasında Oral deksametazon kullanımının sıçan modelinde ultrasonografik değerlendirme ile gösterilen eklem kıkırdağı üzerindeki pozitif etkisi olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada histolojik değerlendirme yapılmamasına karşın negatif etki tespit edilememesi bakımından bizim çalışmamızla uyumludur. Bizim çalışmamızda, metilprednizolon grubunda fibroblastlarda veya kollajende hiçbir artış kaydedilmemiş ve kronik şekilde İA yolla uygulanan kortikosteroidlerin sinovyal dokular ve kıkırdak üzerinde hiçbir negatif etkisi olmamıştır.

Mevcut çalışmada, biz, sistemik etkiler bakımından mide ve kontralateral diz üzerindeki etkiyi inceledik. İA olarak enjekte edilen metilprednizolon, 48. saat ve 1. haftada mide inflamasyonu ve konjesyonu bakımından

Tablo 3. Sağ diz değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulgular.

	Kontrol (n=5)	Tenoksikam (n=5)	Diklofenak (n=5)	Metilprednizolon (n=5)	p
Süre=48 saat					
Nötrofil, sağ					
Yok	1	5	0	3	0.006
Az	1	0	2	1	
Çok	3	0	3	1	
Lenfosit, sağ					
Yok	5	0	0	5	0.0001
Az	0	2	3	0	
Çok	0	3	2	0	
Fibroblast (1HPF), sağ					
<40,	5	0	0	4	0.018
40-100	0	5	4	1	
>100	0	0	1	0	
Fibrozis, sağ					
Yok	5	2	0	5	0.001
Az	0	3	4	0	
Çok	0	0	1	0	
Süre=1. hafta					
Konjesyon, sağ					
Yok	0	5	1	5	0.004
Az	5	0	4	0	
Çok	0	0	0	0	
Lenfosit, sağ					
Yok	5	1	2	5	0.001
Az	0	3	3	0	
Çok	0	1	0	0	
Fibroblast (1HPF), sağ					
<40,	5	2	1	5	0.012
40-100	0	2	2	0	
>100	0	1	2	0	
Fibrozis, sağ					
Yok	5	1	0	5	0.008
Az	0	2	3	0	
Çok	0	2	2	0	
Süre=2. hafta					
Fibroblast (1HPF), sağ					
<40,	5	3	1	5	0.001
40-100	0	2	4	0	
>100	0	0	0	0	
Fibrozis, sağ					
Yok	5	0	0	4	0.005
Hafif	0	3	3	1	
Belirgin	0	2	2	0	
Süre=4. hafta					
Fibroblast (1HPF), sağ					
40,	5	3	2	5	0.002
40-100	0	2	3	0	
>100	0	0	0	0	
Süre=8. hafta					
Sinovyal hiperplazi, sağ					
Yok	5	2	5	5	0.041
Hafif	0	3	0	0	
Belirgin	0	0	0	0	
Fibroblast (1HPF), sağ					
<40,	5	2	4	5	0.03
40-100	0	3	1	0	
>100	0	0	0	0	
Fibrozis, sağ					
Yok	5	0	0	4	0.003
Hafif	0	2	2	1	
Belirgin	0	3	3	0	

Tablo 4. Mide değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı veriler.

	Kontrol (n=5)	Tenoksikam (n=5)	Diklofenak (n=5)	Metilprednizolon (n=5)	p
Süre=48 saat					
Inflamasyon					
Yok	5	0	0	5	
Az	0	5	4	0	0.0001
Çok	0	0	1	0	
Aktivite					
Yok	5	1	3	5	
Az	0	4	2	0	0.024
Çok					
Konjesyon					
Yok	5	0	2	5	
Az	0	5	3	0	0.001
Süre=1. hafta					
Inflamasyon					
Yok	5	0	1	0	
Az	0	5	4	5	0.002
Çok	0	0	0	0	
Aktivite					
Yok	5	0	4	1	
Az	0	5	1	3	0.004
Çok	0	0	0	1	
Konjesyon					
Yok	5	5	5	2	
Az	0	0	0	3	0.035
Süre=2. hafta					
Inflamasyon					
Yok	4	0	0	3	
Az	1	4	5	2	0.03
Çok	0	1	0	0	
Süre=8. hafta					
Inflamasyon					
Yok	5	0	2	4	
Az	0	4	3	1	0.02
Çok	0	1	0	0	

kontrol grubu ile benzer etkilere sahip olurken, diklofenak ve tenoksikam gruplarına kıyasla daha az etkilere sahip olmuştur. Bizim çalışmamız metilprednizolon verilen sıçanlarda gözlemlenen kilo kaybı ve pire enfestasyonu muhtemelen sinovyal kortikosteroid absorpsiyonuna bağlıdır. Bununla birlikte herhangi bir grupta ciddi gastrit (erozif, hemorajik, ülserasyon) tespit edilememiş, ayrıca kontralateral dizlerde hiçbir negatif etki saptanmamıştır.

Mevcut çalışmanın kısıtlılığı osteoartrit modeli uygulanmış dizlerde yapılmamasıdır.

Biz, değişik ilaçların (metilprednizolon, tenoksikam ve diklofenak) kronik kullanımının sağlıklı eklemler

üzerinde negatif etkilere sahip olup olmadığını inceledik.

Mükerrer metilprednizolon enjeksiyonları, eklemlerde kronik değişikliklere yol açmamıştır. Tenoksikam ve diklofenak enjeksiyonlarından sonra diz ekleminde artmış fibroblast sayısı ve fibrozis gözlemlenmesi nedeniyle, tekrarlayan intraartiküler enjeksiyonlarının eklem zararlı olduğu kanaatindeyiz.

Çıkar örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. 1st ed. Caddo, OK: Professional Communications, Inc. 1996. [ISBN: 1-884735-09-6]

2. Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. *Br J Anaesth* 1997;78:163–8.
3. Colbert ST, Curran E, O'Hanlon DM, Moran R, McCarroll M. Intra-articular tenoxicam improves post-operative analgesia in knee arthroscopy. *Can J Anaesth* 1999;46:653–7.
4. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 2003;79:449–53.
5. Ozyuvaci H, Bilgic B, Ozyuvaci E, Altan A, Altug T, Karaca C. Intra-articular injection of tenoxicam in rats: assessment of the local effects on the articular cartilage and synovium. *J Int Med Res* 2004;32:312–6.
6. Peckett WR, Butler-Manuel A. Intra-articular steroids after arthroscopy for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:775–6.
7. Brandt KD. Management of osteoarthritis. In Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. pp. 1419–32.
8. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905–15.
9. Riggan CN, Tucker JJ, Soslowsky LJ, Kuntz AF. Intra-articular tibiofemoral injection of a nonsteroidal anti-inflammatory drug has no detrimental effects on joint mechanics in a rat model. *J Orthop Res* 2014;32:1512–9.
10. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131:1413–21.
11. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002;26:139–42.
12. Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, Martel-Pelletier J, Mineau F, Pelletier JP. The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E2 via the induction of cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2000;165:3402–10.
13. Henroitan Y, Reginster JY. In-vitro differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:355–7.
14. Mukherjee P, Rachita C, Aisen PS, Pasinetti GM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(1 Suppl 22):7–11.
15. Guler G, Karaoglu S, Velibasoglu H, Ramazanogullari N, Boyaci A. Comparison of analgesic effects of intra-articular tenoxicam and morphine in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002;10:229–32.
16. Oztuna V, Eskandari M, Bugdayci R, Kuyurtar F. Intra-articular injection of tenoxicam in osteoarthritic knee joints with effusion. *Orthopedics* 2007;30:1039–42.
17. Kirdemir P, Marsan A, Gogus N, Tabak Y, Tekin M. Comparison between the analgesic effects of intraarticular neostigmine, tramadol and tenoxicam. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:358–62.
18. Elhakim M, Nafie M, Eid A, Hassin M. Combination of intra-articular tenoxicam, lidocaine, and pethidine for outpatient knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:803–8.
19. Saricaoğlu F, Dal D, Atilla P, Iskit AB, Tarhan O, Aşan E, et al. Effect of intraarticular injection of lornoxicam on the articular cartilage & synovium in rat. *Indian J Med Res* 2008;127:362–5.
20. Lane NE, Thompson JM. Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. *Am J Med* 1997;103:25–30.
21. Godwin M, Dawes M. Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. *Can Fam Physician* 2004;50:241–8.
22. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Recent developments in the therapy of osteoarthritis. In: Tsokos GC editor(s). *Modern Therapeutics in Rheumatic Diseases*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. pp. 253–5.
23. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergamini G, Mori G, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:158–69.
24. Gosal HS, Jackson AM, Bickerstaff DR. Intra-articular steroids after arthroscopy for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:952–4.
25. Ratiner B, Gramas DA, Lane NE. Osteoarthritis. In: Weisman MH, Weinblatt ME, Louis JS, editors. *Treatment of the Rheumatic Diseases. Companion to Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. pp. 461–86.
26. Ayril X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:609–26.
27. Creamer P. Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and if so, how? *Ann Rheum Dis* 1997;56:634–6.
28. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis* 2004;63:478–82.
29. Gossec L, Dougados M. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:131–44.
30. Kirwan J. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee? *Knee* 2001;8:93–101.

31. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:769–94.
32. Schumacher HR, Chen LX. Injectable corticosteroids in treatment of arthritis of the knee. *Am J Med* 2005;118:1208–14.
33. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370–7.
34. Jaffré B, Warrin A, Loeuille D, Gillet P, Netter P, Laugier P, et al. Effects of antiinflammatory drugs on arthritic cartilage: a high-frequency quantitative ultrasound study in rats. *Arthritis Rheum* 2003;48:1594–601.