

Artroskopik yıkama sıvısında kullanılan kolşisin ve diklofenak sodyum'un diz eklemi erken dejeneratif artritindeki etkileri

Mahmut N. Doral (1)

Diz eklemi erken dejeneratif artritinde, Artroskopik yıkama sıvısına katılan, Diklofenak Sodyumun (1000 cc Ringer laktata 3.75 mg/kg) veya Kolşisin (1000 cc Ringer Laktata 5 mg/kg) ile kıkırdak PGE2 ve LTB4 seviyelerinde anlamlı bir azalma kaydedilmektedir. Histopatolojik olarak, rejenerasyonun artışı nedeniyle her iki mediatörün Artroskopik yıkama sıvısında kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Gonartroz, Diklofenak Sodyum, Kolşisin, "Artroskopik washout" (yıkama)

The use of the colchicine and diclofenac sodium in arthroscopic wash out fluid in early degenerative arthritis of the knee joint

In early Degenerative arthritis of the knee joint, we used Arthroscopic wash out technique with Diclofenac Sodium (3,75 mg/kg in 1000 cc of saline) or Colchicine (5 mg/kg in 1000 cc of Saline).

A decrease in the levels of these mediators with D.S. and Colchicine was signifihead.

We believe that we can use Diclofenac Sodium or Colchicine with Arthroscopic wash out technique.

KEY WORDS: Gonarthrosis, Diclofenac Sodium, colchicine, Arthroscopic wash out.

Diz eklemi erken dejeneratif artritinde kıkırdak ve synovial dokulardaki değişimler hastalarda ağrı ve hareket kısıtlanması ile belirginleşmektedir. Bu dönemde uygulanan; anti enflamatuvar ilaçlar, lokal enjeksiyonlar ve ya tedavi, palyatif çözüm olmaktan öteye gidememektedir.

Histolojik Olarak Kıkırdak Durumu:

Kıkırdağın ana fonksiyonu, yumuşak dokuları desteklemek ve düzgün yüzeyi sayesinde eklemlerin kaymasını sağlamaktadır. Kıkırdak, matriks ve içinde kondrositler bulunan lakünler içeren bir yapıya sahiptir. Kıkırdağın ağırlık taşıyan yüzeylerinde kollajen fibriller büyüktür. Kanlenfatik damarlar ve sinir içermezler, düşük metabolizmaları vardır.

Diafiz ve epifiz arasındaki epifiz plağı hyalin kıkırdak oluşturur ve kemiğin büyümesinden sorumludur. Yetişkinlerde hyalin kıkırdak, respiratuvar pasajda, kotların eklem yüzeylerinde ve eklem yapan kemik yüzeylerinde bulunur. Hyalin kıkırdağın periferinde kondrositler eliptik şekildedir. Uzun eksenleri yüzeye paraleldir. Uzaklaşıkça yuvarlaklaşır ve kondroblastlardan oluşan gruplar halinde bulunur.

Hyalin kıkırdağda sıklıkla dejeneratif değişiklikler gözlenir. Sıklıkla matriksde kalsifikasyon nedeniyle hücrele-

rin ölümüne bağlı, boylarında ve hacimlerinde büyüme görülür.

Küçük çocuklar dışında, dejenerasyona uğramış olan kıkırdak çok zor ve inkomplet rejenerer olur. Yetişkinlerde rejenerasyon perikondrium aktivitesine bağlı olarak meydana gelen kıkırdak kırıklarında perikondrial hücreler kırık alanını doldurur ve yeni kıkırdak oluşumunu sağlar. İleri derecede hasar görmüş alanlarda, perikondrium yeni kıkırdak yerine yoğun bağ dokusu skarı oluşturur.

Dejeneratif artritte erken değişiklikler; erozyon ve kıkırdak yüzeyinde parçalanmalardır. Buna ilaveten kıkırdak matriks içindeki kondrositlerde replikasyon gözlenir. Kıkırdak zedelenmesi ve cevap olarak subkondral kemikten eklem kıkırdağına ilerleyen damarlarda büyüme vardır⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Dejeneratif artritte; kıkırdaktan açığa çıkan lizozomal enzimler ve eklem içinde serbestleşen sinovyal parçacıklar, osteokondral dokular, fibrokartilajinöz artıklar eklem sıvısında birikmektedir. Sinovya membranında bulunan lenfositler makrofajlar, dendritik hücreler plazmoblastlar ve plazma hücrelerinin yer aldığı, immünolojik olarak aktif bölgelerden immünglobulin prostoglandin, lökontrien ve Interleukin-1 salgılanmaktadır⁽⁷⁻⁸⁻¹²⁻¹⁹⁾.

(1) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ort. ve Trav. Bölümü Doçenti.

• PGE 2 ve LTB 4 seviyeleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI BAŞKANI Sayın Prof. Dr. Sevim ERCAN tarafından yapılmıştır.
• Histopatolojik Çalışmalar ve Değerlendirilmesi GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI BAŞKANI Sayın Prof. Dr. Ömer ULUOĞLU tarafından yapılmıştır.
• HAYVAN DENEYLERİ SAYIN VET. HEK. BÜLENT VURAL (ETLİK HAYVAN HST.) ve G.Ü.T.F. Ortopedi araş. görevlisi Sayın Dr. ERTUĞRUL ŞENER yardımlarıyla yapılmıştır.

Proteoglikanlara etki ederek kondrolizi başlatan hyaluronidaz, proteaz gibi lizozomal enzimlerin artroskopik wash-out ile ortamdan uzaklaştırılması sonucu, ağrı belirgin bir şekilde azalmaktadır. Ayrıca, daha önce yaptığımız bir çalışmada Ig A ve Ig G seviyelerinin ağrıyla paralel olarak anlamlı bir şekilde düştüğünü saptamıştık⁽⁴⁻⁵⁾.

Bilindiği gibi lizozomal enzimler, PGE 2, LTB 4 ve immün kompleks seviyeleri eklem sıvısında belli bir denge içerisinde bulunmaktadır. Dejeneratif artritte; Sinovyal doku permeabilitesindeki artış ve lenfatik drenajdaki patolojiler nedeniyle bu denge bozulmakta, PGE 2 ve LTB 4 seviyeleri artmaktadır⁽⁸⁻¹⁶⁻¹⁹⁾.

PGE 2 ve LTB 4'ün inflamasyonda rolü olduğu bilinmektedir. İltihaplı sinovyal dokuda PGE 2 sentezinin arttığı bununda o bölgede süpresör T lenfositleri üzerine tonik bir inhibisyon yaptığı bildirilmiştir⁽⁹⁾. Diğer taraftan polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) iltihap bölgesine birikmesini sağlayan en güçlü kemotaktik etkinlik gösteren lipoksijenaz ürününün LTB 4 olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. PMNL'lerinde akut inflamatuvar reaksiyonun oluşmasında rol oynayan en önemli hücreler olduğuda bilinmektedir.

Diz eklemi erken dejeneratif artritin ilerlemesini geciktirmek ve yeni bir tedavi anlayışı geliştirmek amacı ile planladığımız bu çalışmada deneysel olarak geliştirilen dejeneratif artrit'de PGE 2 ve LTB 4 benzeri aktivite düzeylerinin ne olduğu ve bu mediyatörlerin, gerek PG gerekse lipoksijenaz ürünlerinin oluşumunu engellediği gösterilen, diklofenak sodyum⁽³⁾ ve kolşisin^(11,14) ile ne şekilde değiştiği bunun yanında histopatolojik değişikliklerin neler olduğu incelenmeye çalışılmıştır.

Materyal-Metod

Araştırmamızda on yedi adet kırmızı gözlü, 10 ± 5 aylık ve ağırlıkları 1800-2300 gr olan yeni Zelende tavşanının toplam otuz dört dizi kullanıldı.

Dört adet normal diz eklemine kırık ve menisküs dokuları postmortem alınarak histopatolojik olarak incelendi, PGE 2 ve LTB 4 seviyeleri ölçülerek, tavşanlardaki normal değerler hakkında fikir edinildi ve literatür ile karşılaştırıldı.

Altı adet tavşan diz eklemine dejeneratif artrit geliştirebilmek için karboksimetil sellüloz eriği içerisinde dilüe edilmiş % 2'lik sülfür 100 mg/kg dozunda enjekte edildi⁽¹⁵⁾. Altı adet tavşan diz eklemine ise kontrol amacıyla 100 mg/kg karboksimetilsellüloz intraartiküler enjekte edildi.

İki hafta sonra sülfür enjekte edilmiş olan altı diz ekleminden kırık ve menisküs doku örnekleri alınarak PGE 2 ve LTB 4 ölçümleri yapıldı. Histopatolojik olarak dejeneratif artrit gelişmesi izlendi.

Kolşisin ile eklem yikanması

Altı adet tavşan dizine 100 mg/kg sülfür enjekte edildi. Enjeksiyondan bir hafta sonra aynı diz eklemine 1/10 oranında Ringer laktat içinde sulandırılmış Kolşisin (Colchium automnale) 5 mg/kg verilerek washout yapıldı.

Wash out için diz eklemine lateral ve medialden birer adet 18 numara ponksiyon iğnesi ile girildi. Wash out sıvısı bir taraftan verilip diğer taraftan başka bir ponksiyon iğnesi ile aspire edildi.

Bir hafta sonra, yani sülfürün ikinci haftası, tekrar kolşisinli sıvı ile wash out yapıldı. Üçüncü hafta tavşanlar öldürülerek diz eklemelerinde PGE 2, LTB 4 bakıldı. Histopatolojik olarak incelendi.

Altı tavşan diz eklemine 100 mg/kg sülfür enjekte edildi. Enjeksiyondan üç hafta sonra kolşisin ile wash out yapıldı. Dördüncü hafta sonunda wash out tekrarlandı. Beşinci hafta hayvanlar öldürülerek alınan kırık ve menisküs dokularında PGE 2, LTB 4 seviyeleri tesbit edildi. Histopatolojik olarak rejenerasyon gösterildi.

Yani 3 tavşanın 6 dizi, ilk iki hafta, birer hafta ara ile kolşisin ile yıkandı. Üçüncü hafta ise değerlendirmeye alındı. Diğer 3 tavşanın 6 dizi de aynı şekilde, bu kez 3 ve 4. hafta sonlarında kolşisin ile yıkandı ve beşinci hafta incelendi.

1/10 Ringer laktat içerisinde sulandırılmış 5 mg/kg'lık Kolşisin otumnale.

HAYVAN VE DİZ SAYISI	Yıkama süresi	İnceleme süresi
3 tavşan 6 diz	1 ve 2. hafta	3 hafta
3 tavşan 6 diz	3 ve 4. hafta	5 hafta

Toplam 6 tavşan 12 diz.

TABLO: 1 KOLŞİSİN İLE EKLEMİN YIKANMASI

Diklofenak sodyum ile eklem yikanması

Altı tavşan dizine % 2'lik sülfür enjekte edildikten bir ve iki hafta sonra 1/10 oranında Ringer laktat içinde sulandırılmış 3.75 mg/kg Diklofenak Sodyum ile wash out yapıldı.

Üçüncü hafta hayvanlar öldürüldü. Alınan kırık ve menisküs dokularında PGE 2, LTB 4 seviyeleri tesbit edilerek histopatolojik değişiklikler gösterilmeye çalışıldı.

Kolşisin ile olan deneyimizle eşit koşullar oluşturmak üzere altı tavşan diz eklemine sülfür enjeksiyonu ile dejeneratif artrit geliştirilerek üç hafta sonra Diklofenak sodyum ile wash out yapıldı. Dördüncü hafta wash out tekrarlandı. Beşinci hafta sonunda hayvanlar öldürülerek kırık ve menisküs dokularında PGE 2, LTB 4 bakıldı ve histopatolojik olarak incelendi.

1/10 oranında Ringer Laktat içinde sulandırılmış 3.75 mg/kg Diklofenak Sodyum.

HAYVAN VE DİZ SAYISI	YIKAMA SÜRESİ	İNCELEME SÜRESİ
3 tavşan 6 diz	1. ve 2 hafta	3. hafta
3 tavşan 6 diz	3. ve 4 hafta	5. hafta

Toplam 6 tavşan 12 diz

Tablo II Diklofenak sodyum ile eklem yikanması.

PGE 2 LTB 4 ölçümü

PGE 2 ve LTB 4 benzeri aktivite tayini Vane ve arkadaşlarının tekniklerine uygun olarak yapılmıştır. Herbir doku parçası ikiye ayrılmış birinin üzerine aspirin (5 mg/kg) ilave edilerek diğeri homojenize edilmiş etil asetat fazına alınarak etil asetat faz uçurulmuştur. Daha sonra aspirin ilave edilenler LTB 4, edilmeyenler ise PGE 2 tayini için -20 derecede saklanmıştır⁽¹⁻¹¹⁻¹⁷⁻¹⁸⁾.

Tayinler bioassay yöntemi ile yapılmış PGE 2 benzeri aktivite düzeyi sıçan mide fundusunda, LTB 4 benzeri aktivite düzeyleri ise kobay ileumunda çalışılmıştır⁽¹⁸⁾.

Histopatolojik tetkik:

Kemik dokular 24 saat % 10'luk nötral formalinde tesbit edildi. Yumuşamadan sonra % 10'luk formik asitte tutuldu, 24 saat akarsuda yıkandı. Bu esnada eklem yüzeyine dik ve kırdağın en kalın olduğu yerin eklem yüzeyinden dik parçalar alındı. Ayrıca eklem kapsülünün kırdağ yüzüne döndüğü alanda, eklem çevresi ve tendondan parçalar kesildi. Alınan bu parçalar Dereceli alkolde Dehidrate edilerek Xylole alınıp parafine gömüldü. Bloklarda 5'er mikronluk kesitler yapıldı. Hematoksilen Eozin ile boyananlar ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular:

Biokimyasal değerlere göre 2-3 cü hafta değişiklikleri anlamlı olarak bulunmuştur. İkinci hafta sonuçları Tablo III'de görüldüğü şekilde elde edilmiştir.

Parametreler	PGE 2 mg/g	LTB 4 ng/g	PGE 2/LTB4
CMC	10.4	0.4	26
% 2 Sülfür	23.2	0.8	29
Diklofenak Sodyum	1.2±0.06	0.8±0.2	1.5
Kolşisin	1.8±0.2	0.4±0.07	4.5

TABLO III. 2. Hafta PGE 2 ve LTB 4 Sonuçları.

2 tavşanın dört adet normal diz eklemi kırdağ dokularından çalışılan PGE 2 ve LTB 4 değerleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

	ng/g
PGE 2	96 ± 0.4
LTB 4	0.3 ± 0.009

TABLO IV. PGE 2 ve LTB 4 değerleri.

% 2'lik CMC verilen diz eklemlerinin histopatolojik görüntülerinde normal kırdağ dokusuna göre herhangi bir farklılık görülmemiştir. (Resim 1-2)

PGE 2 ve LTB 4 sonuçları ise Tablo V'de gösterilmiştir.

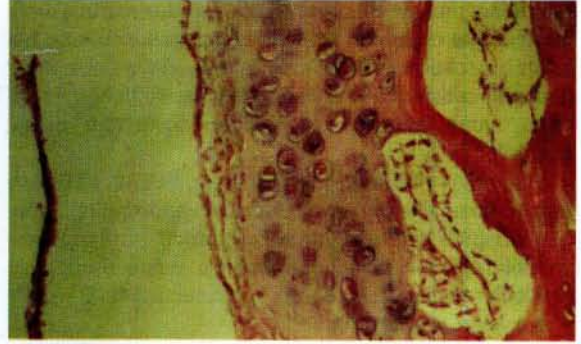
	ng/g
PGE 2	10.4
LTB 4	0.4

TABLO V. PGE 2 ve LTB 4 değerleri (CMC'li dizlerde).

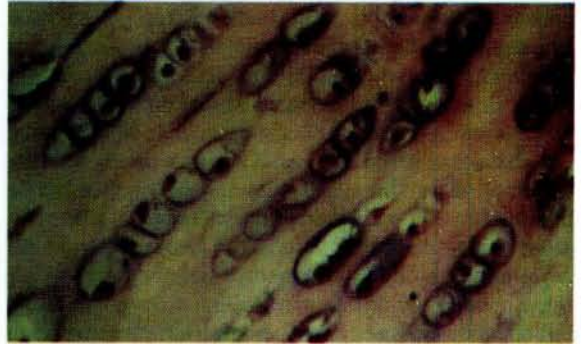
Erken dejeneratif artrit geliştirebilmek amacıyla % 2'lik sülfür enjekte edilen diz eklemi kırdağ histopatolojilerinde: Bölgesel olarak kırdağ şapka silinmeye yakın kayıpla buna paralel kısımlarda kondrositlerde aktif rejenerasyon bulgusu olan tek lakun içindeki hücre sayısında artma, kolonlar halinde dizilme gözlemlendi (Resim 2).

Kemik üzerine oturan kırdağ şapkanın bir tarafta incelendiği, derin kleft ile kırdağın kemiğe kadar yarıldığı görülmektedir. Buna bitişik alanda, yüzeyde daha az derin olan çok sayıda kleft ile yüzey düzensizliğinin ortadan kalktığı görülmektedir. (Resim 3).

Dejeneratif artrit oluşturulmuş diz ekleminde % 2 sülfüre karşı PGE 2 ve LTB 4 sonuçları Tablo VI'da belirtilmiştir.



RESİM 1. Karboksi Metil Sellüloz yapılan diz eklemi kırdağının histolojik görüntüsü.



RESİM 2. SINOVYA ile örtülü eklem yan yüzünde kırdağın yakından görünüşü. Matris içinde Lakunalar. Her lakun içerisinde tek hücre ve lakunalar bağımsız kırdağ hücreleriyle kordonlar oluşturan hücreler görülmektedir.



RESİM 3. Yine Tavşan diz eklemine CMC eriğinde % 2'lik sülfür verilen dizdeki histopatolojik dejeneratif görüntü.

	ng/g
PGE 2	23.2
LTB 4	0.8

TABLO VI. % 2 sülfürlü diz eklemine PGE 2 ve LTB 4 sonuçları.

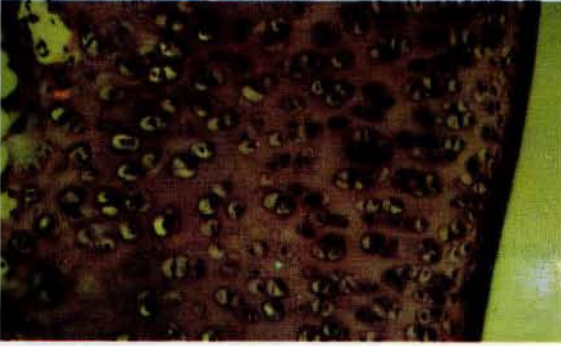
Dejeneratif artrit oluşturulmuş 3 tavşan 6 dizinde diklofenak Sodyum (3.75 mg/kg) ile eklem yıkaması sonucunda PGE 2 seviyesinde anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Biokimyasal ve histopatolojik değişikliklerin, 2. hafta sonunda, diğerlerine göre daha belirgin olduğu (Tablo VII)'de gösterilmiştir.

	ng/g
PGE 2	1.2 \mp 0.06
LTB 4	0.8 \mp 0.2

TABLO VII. Diklofenak Sodyum ile yıkama sonuçları.

Hücrelerde çift nucleus, kondrosit sayısında artma, normal eklem kalınlığına dönüş gibi bulgular, rejenerasyon belirtilerini vurgulamaktadır. (Resim 4).

Üç hayvanın 6 dizine 3.75 mg/kg'dan Diklofenak Sodyum ile eklem yıkaması yapılmıştır.



RESİM 4- 2. hafta sonucundaki histopatolojik değişiklikler şunlardır:

Normal eklem kalınlığı ile birlikte kondrosit sayısı artmıştır. Rejenerasyon ile hücrelerde çift nucleus oklarla gösterilmektedir. Kondrosit sayısı, şekil ve dizilişteki değişiklikler Rejenerasyon belirtileridir, matris Bazofiliktir.

Dejeneratif artrit geliştirilmiş diğer altı diz 5 mg/kg kolşisin ile yıkanmıştır. Bu dizlerin 2. hafta sonucunda PGE 2 ve LTB 4 değerleri Tablo VIII'de verilmiştir.

	ng/g
PGE 2	1.8 \mp 0.2
LTB 4	0.4 \mp 0.07

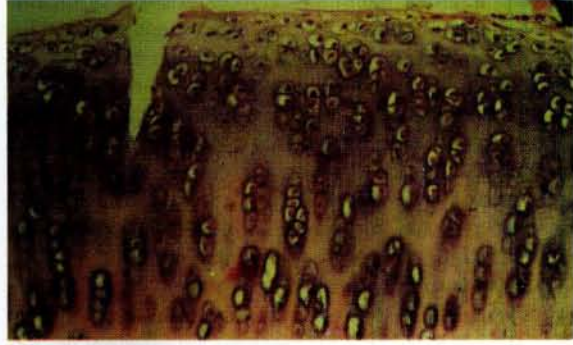
TABLO VIII- Kolşisin ile eklem yıkaması sonuçları.

Aynı şekilde elde edilen dejeneratif artritli diz eklemi kırıldak dokusunun 3. hafta histolojik değerlendirmesi ise şu şekildedir: Hücrelerde sıralanma, tipik kolonlaşma, rejenerasyon belirtileri vermektedir (Resim 5-6).

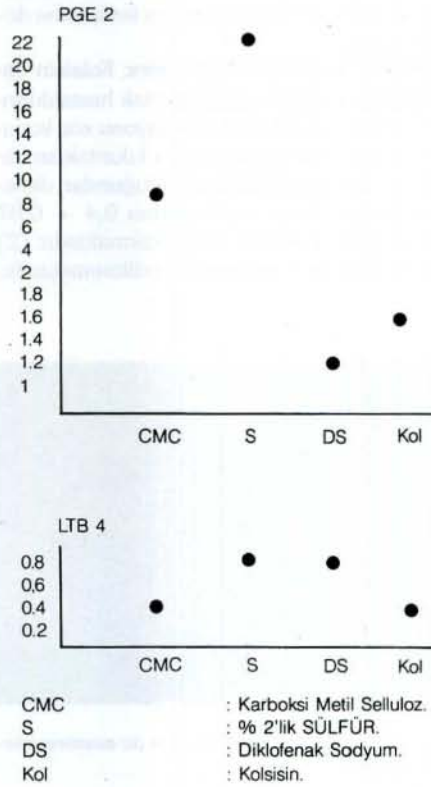
Aynı tür dejeneratif artritli takiben 5 mg/kg'ya dize uygulanan kolşisin sonucunda ki histopatolojik değişiklikler şunlardır (Resim 5).



RESİM 5-1. haftada kırıldak şapkada inceleme hafif kolonlaşma ve tek tek az sayıda çift nukleus varlığı görülmektedir.



RESİM 6- Üçüncü haftada tipik kolonlaşma ve rejenerasyon belirtileri görülmektedir.



TABLO IX- PGE 2 ve LTB 4'ün İstatistiksel Değerleri.

Tartışma

Normal kırıldak dokusunda PGE 2- benzeri aktivite düzeyleri ile LTB 4 benzeri aktivite düzeylerinin Karboksimetil selüloz kullanılan gruba göre anlamlı bir fark göstermediği buna karşın deneysel olarak dejeneratif artrit geliştirmek üzere % 2 sülfür verilen grupla karşılaştırıldığında % 2 sülfür verilen grupta, gerek LTB 4 gerekse PGE 2 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ($P < 0.001$) gözlemlenmiştir.

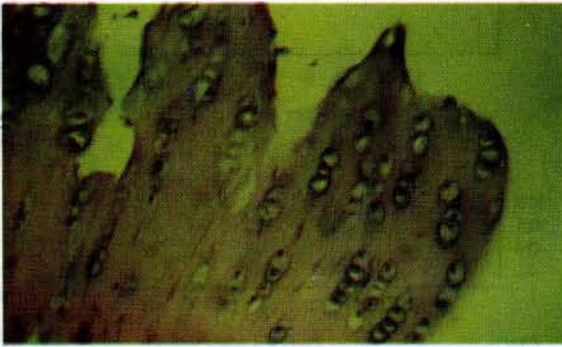
Daha önceden sülfür verilen dejeneratif artrit geliştirilen tavşanlarda diklofenak sodyum ve kolşisin içeren laktatlı ringer solüsyonu ile washout yapıldığında artan bu medyatörlerin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ($P < 0.001$), kontrol sonuçlarının seviyesine düştüğü görülmüştür.

Histopatolojik değerlendirmelerde ise; ikinci haftada görülen kıkırdak rejenerasyonunda, kolşisin ve diklofenak sodyumun etkilerinin aynı olduğu saptanmıştır. (Resim 4) Yalnızca, diklofenak sodyumun bu sürede PGE 2 seviyesine daha etkili olduğu dikkati çekmektedir.

Bu bulgular dejeneratif artritte PGE 2 ile LTB 4 benzeri aktivitelerin anlamlı olarak arttığı ancak bu artışın hem PGE 2 hem de lökotrienlerin oluşumunu engelleyen diklofenak sodyum ile düştüğü (12) histopatolojik olarak da rejenerasyonu kendini göstermektedir. Ancak bu değişiklik kolşisinde yeterli görülmemektedir.

Diğer taraftan lökosit migrasyonunu engelleyen ve granülositlerde glikoprotein yapımı ve salgılanmasını inhibe eden, bunun yanı sıra prostoglandin sentezini de durdurduğu gösterilen kolşisin de (13) deneysel olarak geliştirilen dejeneratif artritte artan PGE 2 ve LTB 4 benzeri aktivite düzeylerini kontrol sonuçlarının seviyesine dönüştürdüğü saptanmıştır.

Brock Schnebel ve arkadaşlarına göre; Kolşisin damar yoluyla verildiği takdirde vertebral disk hastalıklarının asıl medyatörü olan LTB 4'ün inhibisyonu söz konusu olmaktadır. Ancak doğrudan doğruya kıkırdaktan alınan örneklerde bu seviye bakılmamış olduğundan deneyimizdeki kıkırdaktan alınan materyalden 0,4 + 0,07 ng/g'lik sonucun anlamlı olduğu ortaya çıkmaktadır. (2) Diklofenak sodyumla aynı seviye elde edilmemektedir. (Tablo IX)



RESİM: 7- % 2 sülfürlü oluşturulan dejeneratif artritli diz ekleminin kıkırdak yapısında rejenerasyon.

Kolşisin ve diklofenak sodyumla yıkanan diz ekleminin ikinci hafta sonundaki histopatolojisi; hücrelerde çift nükleus, kolonlaşmada artış şeklinde belirginleşmektedir. (Resim 4) Ancak % 2'lik sülfürlü kıkırdak dokusundaki iki haftalık rejenerasyonun; seyrek kolonlaşma ve az çift nükleuslu hücrelerin varlığı ile yetersiz olduğu görülmektedir. Kolşisin ve diklofenak sodyum ile yıkamadan sonraki erken rejenerasyonun ise daha etkili ve hücreden zengin olması "Artroskopik washout"ın önemini vurgulamaktadır. (Resim 7)

Denek sayımızın altışar diz ile sınırlı kalması nedeniyle rejenerasyon seviyeleri resim 4 ve resim 7'de görüldüğü şekilde belirlemektedir. Bu sayının çoğaltılması ile rejenerasyon farkının güvenilirliği artacaktır kanısındayız.^(17,18)

Bu sonuçlara göre dejeneratif artritte PGE 2 ve LTB 4 benzeri aktivitelerin anlamlı olarak artması, tedavide

her iki medyatörün sentezini durduran maddelerin kullanılması gerektiğine inanmaktayız. Histopatolojik olarak ortalama ikinci hafta sonundaki rejenerasyon oranının kolşisin ve diklofenak sodyum ile yıkanmış dizlerde artmış ve çabuklaşmış olması, PGE 2 ve LTB 4 sentezleri ile histopatolojik değişiklikler arasındaki doğru orantıyı vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, erken diz dejeneratif artritli hastalarda Laktatlı Ringer ile uygulanacak artroskopik yıkamada 3.75 mg/kg'ya diklofenak sodyum kullanılarak PGE 2 seviyesi, aynı şekilde 5 mg/kg'ya kolşisin ile LTB 4 seviyeleri anlamlı olarak düşürülmüş olacaktır. Bunlardan kolşisin, her ikisine de etkili olduğundan dolayı artroskopik yıkama esnasında tercih edilebilir kanısına varılmıştır. (Tablo III)

Kaynaklar

1. Anderson W.H, O'Dannell, M. Simco, B.A. Walton A.F.: An invivo model for measuring antigen induced SRSA mediated broncho constriction and plasma SRS. H. levels in the genetic Br. J. Farmac. Vol: 78-67 1983.
2. Brock E. Schnebel, James W. Simmons; The use of oral Colchicine for low-back pain. 13: 354-347 (1987)
3. Brogden, R.N.: Diclofenac Sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. Drugs, 20: 24 (1980).
4. Doral M.N., Atik Ş.O., Laleli Y., Korkusuz F.; Gonartrozdo artroskopik washout ve Immunolojik denge, Acta Orto. Travma Turico. 22; 74-75 1988.
5. Doral M.N.; Dejeneratif artritde diagnostik ve cerrahi artroskopinin yeri. Ortopedi Travmatoloji ve Reh'abiliasyon Baskıda 1988.
6. Ford-Hutchinson: Leukotrienes: Their formation and role as inflammatory mediators, Fed. Proc., 44:25 (1985).
7. Francis AE: theoretical considerations for the use of colchicine (articularum) in disk diseases. Journal of Neurological and Orthopaedic Surgery 7: 235-251, 1986.
8. Giona Feuenstein; Leukotrienes and the Cardiovascular system. Prostoglandins 27; 781-802 1984.
9. Goetal, E.J.: Oxygenation products of arachidonic acid as mediators of hypersensitivity and inflammation. Med. Sin. No. Am 65: 809 (1981).
10. Jungueira, carriero, Contopoulos: Basic Histology: 109-116: 1975.
11. Kershenobich D: colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. N. Engl. J. Med. 318: 1709. (1980).
12. Pierre Miossec, Takamidi Kashiwado; Inhibitor of Interleukin - 2 in rheumatism Arthritis Rheumatism 30; 12-129 1987.
13. Robbins Cotran-Kumar: Pathologic basis of Disease: 1350: 1984.
14. Spilberg, I: Mechanism of colchicine action in acute urate crystal-induced arthritis. J. Clin. Invest., 64: 775 (1979).
15. Sweet, L. Solomon; Experimental Chondrolysis. The Journal of Bone and Joint Surgery 50-B/440. (1978).
16. Tali Leiger, Barry J. Clarris, Patricia E. Ash, Joseph van Damme, Jeremy Saklatvala, John A. Hamilton. Interleukin-1B and Interleukin-1 Stimulat the Plasminogen activator Activity and Prostoglandin E 2 levels of human Synovial Cells. Arthritis and Rheumatism 30; 562-566. (1987).
17. Urocklehurst W.E.: Occurent of unidenfied Substance during anaphylactic schock in cavy lung. Journal of physiology (London) V: 120 2.16. (1953).
18. Vane J.R.: Asensitive method for the essay of 5. hydroxy triptamin Br J. Farmac Vol: 12-344: (1957).
19. Wayne J. Wallis, Peter A. Simkin, wil B. Help: Protein traffic in Human Synovial Effusions. Arthritis Rhumatism 30: 57-63 (1987).