

# DİZ EKLEMİNİN KIKIRDAK DOKUSU ÜZERİNDE SIK UYGULANAN STEROİDLERİN (MPS ve MPA) ETKİLERİNİN DENEYSEL İNCELENMESİ

**Cemil KARABAY\***  
**Gayyur KURAP\*\***  
**Asaf ALEMLİ \*\*\***  
**Ali SÖNMEZLER \*\*\*\***

## Ö Z E T

Günümüzde romatoid artrit, osteoartrit, allerjik ve diğer kollajen doku hastalıklarında sistemik veya lokal olarak çeşitli steroidler kullanılmaktadır.

Biz araştırmamızda, Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezinde, 32 adet erişkin Yeni Zelanda tipi tavşanlar üzerinde, uzun süre etkili Metil Prednizolon Asetat (MPA) ve kısa süre etkili Metil Prednizolon Sodyum Süksinat (MPS)'in diz eklemi kıkırdak dokusundaki histopatolojik etkilerini araştırdık.

Uyguladığımız steroidlere bağlı olarak, kilo kaybı, dış çevresinde daha fazla olmak üzere osteoporoz, makroskopik olarak kıkırdak yüzeylerinde yer yer kirli sarı renkli erozyon bölgeleri, mikroskopik olarak kıkırdak dokusunda incelme, kondrositlerin sayıca azalması, dejenerasyonu, nekrozu ile matriks içerisinde mikrokist ve kist oluşumu kist çevresinde fibröz doku teşekkülü, subkondral kemik trabeküllerinde incelme olduğu gözlemlendi.

Steroid verilen sağ diz eklemi kıkırdak dokusundaki patolojik değişiklikler, fizyolojik serum verilen sol dizdekenden anlamlı olarak daha fazla bulundu. Steroidlerin verilme süresine, dozuna ve sıklığına paralel olarak sağ dizlerdeki lezyon derecelerinde gittikçe artan miktarda anlamlı değişiklikler olduğu görüldü. Kısa süre etkili MPS'nin uzun süre etkili MPA'dan daha az derecede lezyonlar oluşturduğu ve lezyonların her iki dizde birbirine yakın derecede olduğu görüldü.

Sonuç olarak, lokal veya sistemik verilen steroidlerin verilme süresine, dozuna ve sıklığına bağlı olarak gittikçe artan derecede kıkırdak dokusunda incelme, kondrositlerde dejeneratif değişiklikler ve nekroz, yer yer kist oluşumları ile kist çevresinde fibröz doku teşekkülünün meydana geldiği ve subkondral kemik trabeküllerinde incelme olduğu deneysel olarak saptanmış bulundu.

## G İ R İ Ő :

Son yılların üstün buluşlarından biri olarak nitelendirilen steroidlerin inkâr edilemeyecek yararları yanında çok fazla kullanılması

\* Bursa Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji Kürsüsü Uzmanı

\*\* Bursa Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji Kürsüsü Uzmanı

\*\*\* Bursa Üniv. Tıp Fak. Patolojik Anatomi Kürsüsü Uzmanı

\*\*\*\* Bursa Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji Kürsüsü Başkanı

hâlinde birçok yan etkilerinin de olduğu bilinmektedir (4,6,7,11,14, 20). Başlangıçta romatizmal bağ doku hastalıklarında ve diğer kollajen ve immünolojik hastalıklarda ağızdan veya kas içi yolu ile kullanılan steroidler günümüzde özellikle romatizmal eklem hastalıklarında eklem içi yolla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (4,6,7,13, 19,20).

İlk defa 1951 yılında Hollander ve arkadaşları (13) romatoid artritli, bursitli veya tendinitli 8000 hastaya 250.000 yerel veya eklem içi yolu ile steroid uygulamışlardır. Bu uygulamanın klinik olarak hastalarda memnuniyet verici bir iyileşme sağladığını görmüşlerdir. Steroidlerin yerel uygulaması ile ilgili tecrübe ve bilgilerini bir kitap halinde de yayınlamışlardır. Bunu takiben araştırmacı ve klinik doktorları yerel steroid uygulamasına başlamışlar ve klinik olarak kısa sürede çok iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (4,8,13,20).

Romatoid artritli eklemlerde eklem içi yolla tekrarlayan enjeksiyonlar sonucunda Charcot tipi daha ağır eklem dejenerasyonlarının ortaya çıkması araştırmacıları deney hayvanları üzerinde steroidlerin etkilerini daha derinlemesine araştırmaya yöneltmiştir (1,2,17,18,19, 20,21,24,26). Riberio ve arkadaşları (1966) tavşen dizlerinde sık sık tekrarlayan hidrokortizon'un etkisinin eklem kıkırdağında osteoartröz benzer lezyonlar oluşturduğunu ve bu lezyonların doz ve enjeksiyon sayısı ile doğru orantılı olarak arttığını göstermişler ve steroid enjeksiyonlarından sonra oluşan eklem lezyonlarını histolojik olarak sınıflandırmışlardır (21).

Günümüzde romatizmal, kollajen ve çeşitli immünolojik hastalıklarda kas içi ve ağız yolu ile steroidler kullanılmaktadırlar. Özellikle romatizmal eklem hastalıklarında gittikçe artan sayıda eklem içi uygulamaya yönelinmektedir. Bizim amacımız kısa süre etkili metil prednizolon sodyum süksinat (MPS) ile uzun süre etkili metil prednizolon asetat'ın (MPA) tavşan diz eklem kıkırdağı üzerindeki etkilerini deneysel olarak incelemektir.

#### GEREÇ VE YÖNTEM :

Araştırmamızı, Bursa Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma merkezince temin edilen 32 adet erişkin her iki cinsten (17 erkek, 15 dişi) Yeni Zelanda tipi tavşanlar üzerinde uyguladık. Tavşanların ortalama ağırlığı 1900 gram (1350 gram ile 3050 gram arasında) olup deney süresince yem sanayiince hazırlanmış özel palet yemlerle beslendiler.



Steroid tipi olarak a) Metil prednizolon asetat (MPA) ve b) Metil prednizolon sodyum süksinat (MPS) kullandık. Her iki madde 0.8 mg/kg olarak 1cc fizyolojik serumla sulandırılarak eklem içi ve kas içi yolla, GOLD ve WEISBROTH'ın yöntemine göre verildi (9,30). Tavşanlar tek tek numaralanarak kontrol grubunda dahil yedi gruba ayrıldılar. (Tablo I) de tavşan gruplarını kullanılan steroid türü ve takip süreleri gösterilmektedir.

Tavşanların grublandırılması şu şekilde yapıldı :

A GRUBU : Kontrol grubudur.

B GRUBU : Sağ dize bir kereye mahsus MPA, sol dize F. S.

C GRUBU : Sağ dize haftada bir kere MPA, sol " " "

D GRUBU : Sağ dize haftada iki kere MPA, " " " "

E GRUBU : Sağ dize hergün MPS, " " " "

F GRUBU : Kaç içi MPA ve MPS

G GRUBU : Her iki dize yalnız Fizyolojik serum verildi.

Tavşanların diz kılırları traş edilip cilt sabunlu su ve antiseptik solisyonla silinip temizlendikten sonra aseptik şartlar altında enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyondan önce ve sonra deney süresince lokal veya genel anestetik ve antibiyotik madde kullanılmadı. 3. hafta, 7. hafta ve 12. hafta sonunda A ve B grubundan birer, C,D, ve E grubundan ikişer tavşan, F veG grubunun hepsi 12. hafta sonunda kardiyak ponksiyonla hipovolemik şok yapılarak öldürüldüler.

Her iki dizin radyolojik görünümü 48 kV, 160 mA ve 16 mAs dozla radiografik olarak tespit edildikten sonra (Siemens, Heliophos 4e, 500 mA) femur ve tibia 1/2 den ampute edilerek ve dize ait parçalar tavşanlara göre numaralanarak % 10 formalin içine konuldular. 10-15 gün formalinde bekletildikten sonra diz kemik ve eklem kapsülü dışında kalan dokular eksize edildiler. 10-12 gün % 5'lik formik asitte dekalsifiye edildiler. Bistüri ile kesilecek duruma geldiğinde formik asitten çıkarıldılar. Akar su altında yıkandılar. % 96'lık alkolde bir saat bekletilerek fikse edildiler. Medial tibial plato ve lateral femoral kondil üzerinde sagittal planda bistüri ile kesitler yapıldı. Bu bölgelerin tetkik için seçilmesinin nedeni tavşanlarda bu bölgelere daha fazla yük gelmesindedir (21).

Diz eklemi makroskopik olarak incelendi. Medial tibial plato ve femoral lateral kondilden çıkarılan parçalar ototeknikom da tespit edildiler. Daha sonra parafine daldırıldılar. Kızaklı mikrotomda 5-6 mikromluk kesitler yapıldı. Etüvde ve ksilol'da 20-30 dakika tutularak uzaklaştırıldı. Bundan sonra HARRIS'in hematoksilin - eozin tekniği (27) ile boyandı. Boyamadan sonra şeffaflaştırmak için yeniden ksilole konuldular sonra kurutulup ışık mikroskopunda tetkik edildi-



ler. Preparatların hazırlanması ve histo - patolojik incelenmesi Bursa Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsünde yapıldı.

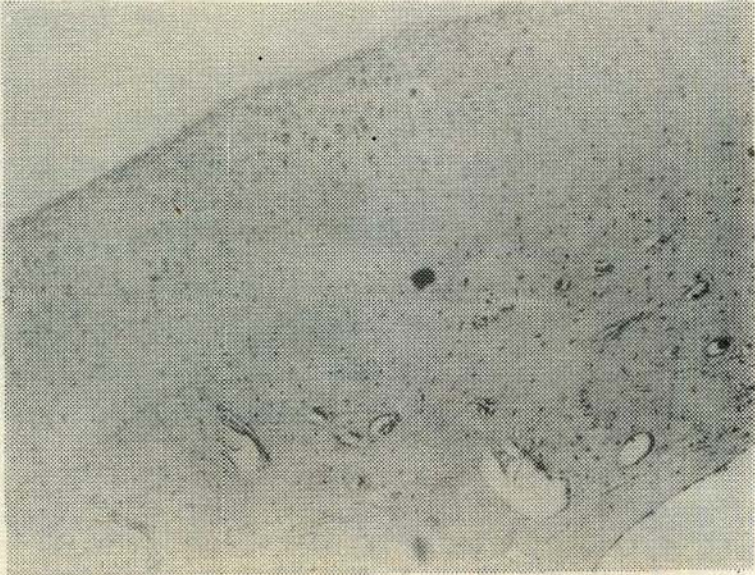
#### **B U L G U L A R :**

Deneylerimiz sırasında E Grubundan 26 nolu tavşan ikinci hafta sonunda karaciğer fibrozisi ve 25 nolu tavşan dördüncü hafta sonunda duodenüm perforasyonuna bağlı peritonitten öldüler. Tavşanlara profilaktik olarak antibiotik verilmemesine rağmen enfeksiyona rastlanmadı. Ağırlık bakımından A ve G grubu tavşanların kiloları arttı. En fazla kilo kaybı 12 haftalık takip sonu öldürülen F grubu 29 nolu tavşanda 290 gram olarak ve en az kilo kaybı 3 haftalık takip sonu öldürülen B grubu 4 nolu tavşanda 10 gram olarak ortalama 20 gram idi. D ve E grubu tavşanlarda 4. haftadan sonra neşesizlik, iştahsızlık ve hareketlerinde yavaşlama dikkatî çaktı.

Diz eklem kıkırdaklarının histo patolojik bulguları RIBERIO ve arkadaşlarına göre (21) a) normal (0), b) minimal lezyon (1), c) orta derecede lezyon (II), d) ağır lezyon (III), e) çok ağır lezyonlar (IV) olarak sınıflandırıldı.

Diz lezyonlarının histo patolojik sınıflandırılması aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

a) NORMAL (0) : Makroskopik dizlerin tibial ve femoral kıkırdak yüzeyi düzgün, parlak, gri görünümlüdür. Mikroskopik kıkırdak doku normal kalınlıkta, erozyon yok, kondrositler düzenli dizili, kistik formasyon, fibrilasyon ve dejenerasyon yoktur. (Resim-1).



Resim : 1 — Normal tavşan dizinin mikroskopik görünümü.  
(A gurubu 2 nolu tavşanın sağ diz tibial plato kıkırdağı), (H.E. 10 x 4-12)

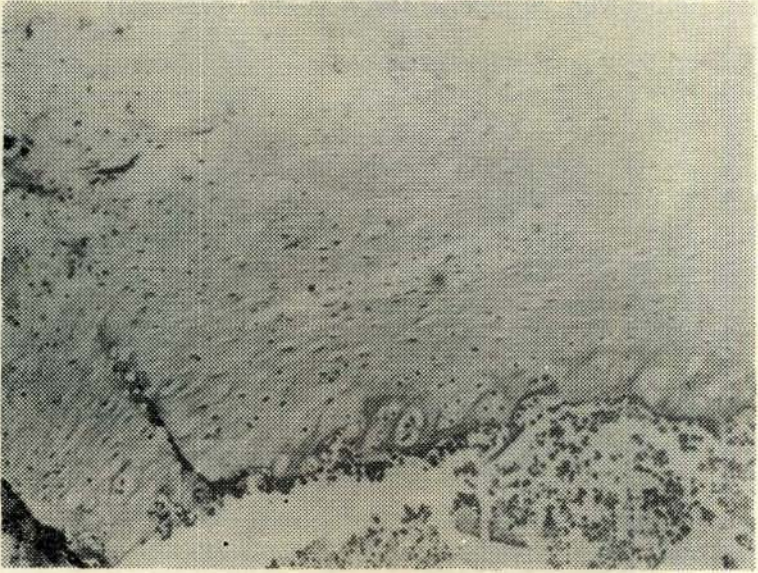


b) MİNİMAL LEZYON (I) : Makroskopik yer yer minimal, soluk renkli alanlar, mikroskopik kıkırdakta pek az incelme fibrilasyon ve kistik formasyon yoktur. Kondrositler normaldir.

c) ORTA DERECEDE LEZYONLAR (II) : Makroskopik yer yer soluk renkli alanlar. Mikroskopik kıkırdakta incelme, minimal erozyon alanları, kondrositlerde nükleer boyanma kaybı ve boş laküna oluşumu, kıkırdak derin tabakalarda mikrokist ve fibrilasyon ması, subkondral relerinde yağlanma vardır.

d) AĞIR DERECEDE LEZYONLAR (III) : Makroskopik hem tibial hem femoral yüzeylerde daha geniş soluk erozyon alanları, mikroskopik özellikle medial tibial platoda çok fazla incelme, yüzeysel geniş erozyon alanları, erozyonlar çevresinde fibrilasyon, kondrosit sayısında azalma, kist ve mikrokist oluşumu, subkondral kemik trabeküllerinde incelme, ilik yağ hücrelerinde ve eritrosit miktarında artma mevcuttur.

e) ÇOK AĞIR DERECEDE LEZYONLAR (IV) : Makroskopik kirli sarı renkte çok geniş erozyon alanları. Mikroskopik yer yer subkondral kemiğe kadar varan kıkırdak doku incelmeleri, geniş erozyon alanları çevresinde fibrilasyon, kondrositlerin sayısında ileri derecede azalma, boş lakünalar, büyük kistler, kistler çevresinde fibrilasyon, subkondral kemik trabeküllerinde daha fazla incelme, ilikte yağ hücrelerinde ve eritrosit sayısında artma (Resim-2). Kistler matriks



Resim : 2 — D gurubu 18 nolu tavşanın sağ diz kıkırdağının histolojik görünümü. (H.E. 10 x 10-25)

içinde ölmekte olan veya ölmüş kondrositlere ait maddeler ve fibriller bulunan boşluklardır.

Deney bitiminde sınıflandırmaya göre elde edilen sonuçlar aşağıdadır.

3 Haftalık takip sonu öldürülen tavşanların dizlerinde :

	Sağ diz	0,	sol diz	0.
B GRUBU : (Yalnız bir kez MPA)	: "	"	1,	" " 0.
C GRUBU : (Haftada bir kez MPA)	: "	"	II,	" " 1.
D GRUBU : (Haftada iki kez MPA)	: "	"	II,	" " 1.
E GRUBU : (Her gün MPS)	: "	"	I,	" " 1.

7 Haftalık takip sonu öldürülen tavşanların dizlerinde :

A GRUBU : Sağ diz	0,	sol diz	0.
B GRUBU : "	"	I,	" " 0.
C GRUBU : "	"	II,	" " 1.
D GRUBU : "	"	III,	" " II.
E GRUBU : "	"	II,	" " II.

12 Haftalık takip sonu öldürülen tavşanların dizlerinde :

A GRUBU : Sağ diz	0,	sol diz	0.
B GRUBU : "	"	I,	" " I.
B GRUBU : "	"	III,	" " II.
D GRUBU : "	"	IV,	" " III.
E GRUBU : "	"	III,	" " III.
F GRUBU : (Kas içi grubu)			

27 no. haftada bir kez MPA : Sağ diz II, Sol diz II.

28 no. haftada iki kez MPA : Sağ diz III, " " III.

29 no. hergün MPS : Sağ diz II, Sol diz II.

G GRUBU : (Fizyolojik serum verilen grub)

32 no. hergün F.S. : Sağ diz 0, Sol diz 0.

31 no. haftada iki kez F.S. : " " 0, " " 0.

30 no. haftada bir kez F.S. : " " 0, " " 0.

Tablo 2 de görüldüğü gibi, steroid uygulanan tüm tavşanlarda sağ dizlerde

rın anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (Sağ diz için  $x=2.25 \pm 0.18$ , sol diz için  $x=1.66 \pm 0.18$ ,  $t=2.26$ ,  $Sd=46$ ,  $0.02/P/0.05$ ).

Bu sonuçlar kullandığımız steroidlerin eklem içi ve kas içi uygulamasının eklem kırıkdağları üzerinde olumsuz yönde etkili olduğunu göstermektedir.



GURUP	NO	HAFTALIK TAKİP	TOPLAM YAPILAN İNJEKSİYON	STEROİD CİNSİ	STEROİD DOZAJ (Total)	ORTALAMA AĞIRLIK KAYBI	LEZYON DERECE- Sİ	
							SAG	SOL
A	1	3	-	-	-	90	0	0
A	2	7	-	-	-	130	0	0
A	3	12	-	-	-	360	0	0
B	4	3	1	MPA	1,8	-10	0	0
B	5	7	1	MPA	1,6	-78	1	0
B	6	12	1	MPA	1,8	-68	1	0
C	7	3	3	MPA	3,6	-17	2	1
C	8	3	3	MPA	3,8	-22	2	1
C	9	7	7	MPA	9,6	-18	2	1
C	10	7	7	MPA	4,8	-33	2	1
C	11	12	12	MPA	15,6	-80	3	2
C	12	12	12	MPA	13,2	-110	3	2
D	13	3	6	MPA	16,2	-30	2	1
D	14	3	6	MPA	1,7	-4,2	2	1
D	15	7	14	MPA	21	-76	3	2
D	16	7	14	MPA	23,2	-87	3	2
D	17	12	24	MPA	30,4	-120	4	3
D	18	12	24	MPA	32,7	-160	4	3
E	19	3	21	MPS	2,6	-4,4	1	1
E	20	3	21	MPS	2,5	-3,8	1	1
E	21	7	49	MPS	5,88	-7,4	2	2
E	22	7	49	MPS	61,7	-98	2	2
E	23	12	84	MPS	101,6	-180	3	3
E	24	12	84	MPS	99,2	-210	3	3
E	25	DEĞERLENDİRMEYEN		ÇIKARILDI				
E	26	DEĞERLENDİRMEYEN		ÇIKARILDI				
F	27	12	12	MPA	1,7	-90	2	2
F	28	12	48	MPA	32,4	-130	3	3
F	29	12	84	MPS	94	-260	2	2
G	30	12				340	0	0
G	31	12				600	0	0
G	32	12				710	0	0

TABLO : 1 — Araştırma kapsamına alınan tavşanların grupları, takip süreleri, injeksiyon sayısı, total steroid dozajı, ortalama ağırlık kaybı, sağ ve sol dizlerdeki dereceleri.

Tablo 3 steroid ile sağ dizlerde oluşan lezyonlar arasında anlamlı bir artış olduğunu ( $b=0.136$ ,  $t=3.39$ ,  $Sd=22,0.001/P/0.005$ ), ve aynı şekilde Tablo 4'de sol dizlerdeki lezyonlarında anlamlı olarak arttığını göstermektedir. ( $b=0,136$ ,  $t=4.99$ ,  $Sd=22,/P/0.001$ ).

Tablo 5 de ise sağ ve sol dizlerde oluşan lezyonların sürelerle ilgili olarak anlamlı miktarda arttığını gösteriyor. Tablo 6 da MPA ve MPS'nin total dozları ile her iki dizde ayrı ayrı oluşan lezyonlar arasındaki ilişkiyi sunmaktadır. MPA uygulanan tavşanların lezyonlarının total dozla anlamlı olarak arttığı görülmektedir. ( $b=0.075$ ,  $t=6.86$ ,  $Sd=15$ ,  $P/0.0L$ ). Aynı şekilde total MPS ile lezyon dereceleri arasında MPA'ya göre biraz daha az derecede fakat her iki dizde de anlamlı lezyonlar tespit edildi. ( $b=0.023$ ,  $t=5.56$ ,  $Sd=5$ ,  $0.001/P/0.05$ ).

GURUP	NO	SAG DİZ	SOL DİZ
B	4	1	0
B	5	1	0
B	6	1	1
C	7	2	1
C	8	2	1
C	9	2	1
C	10	2	1
C	11	3	2
C	12	3	2
D	13	2	1
D	14	2	1
D	15	3	2
D	16	3	2
D	17	4	3
D	18	4	3
E	19	1	1
E	20	1	1
E	21	2	2
E	22	2	2
E	23	3	3
E	24	3	3
F	27	2	2
F	28	3	3
F	29	2	2

Tablo : 2 — Sağ ve sol dizlerdeki ortalama lezyon dereceleri: Sağ diz için  $X = 2.25 \pm 0.18$ , Sol diz için  $X = 1.68 \pm 0.18$ . Sonuç: Sağ ve sol dizlerdeki ortalama lezyon dereceleri arasında anlamlı fark vardır. Sağ dizlerdeki lezyonlar daha şiddetlidir. ( $t = 2.26$ ,  $Sd = 46$ ,  $0.02/P/0.05$ )

Tablo 7 de toplam enjeksiyon sayısı ile dizlerde meydana gelen lezyonlar arasındaki ilişkiyi göstermektedir. MPA'nın enjeksiyon sayısı ile hem sağ hem de sol dizlerde meydana gelen lezyonların anlamlı olarak arttığı görülmektedir. (Sağ diz için  $b=0.055$ ,  $t=3.81$ ,  $Sd=15$ ,  $0.001/P/0.05$ ). (Sol diz için  $b=0.067$ ,  $t=6.09$ ,  $Sd=15$ ,  $P/0.001$ ). MPS verilen tavşanlarda enjeksiyon sayısına paralel olarak lezyonlar anlamlı derecede artmaktadır. ( $b=0.025$ ,  $t=4.49$ ,  $Sd=5$ ,  $0.01/P/0.005$ ).

Tablo 8 de tüm tavşanların ağırlıklarına ait değişiklikleri göstermektedir. Görüldüğü gibi steroid uygulanan grublarda açıkça seçilen bir ağırlık kaybı mevcuttur. Bu ağırlık kaybı doz ve süre ile paralel olarak artmaktadır. Bu ağırlık kaybının anlamlı olduğu



müştür. ( $t=6.56$ ,  $Sd=23$ ,  $P/0.001$ ). Steroid verilmeyen A ve G gruplarında ağırlık kazancı görülmüş ancak test sonucunda bu kazancın anlamlı olmadığı saptanmıştır. ( $t=2.41$ ,  $Sd=5$ ,  $0.05/P/0.10$ ).

SÜRE	LEZYON DERECEİ					TOPLAM
	0	1	2	3	4	
3	0	3	4	0	0	7
7	0	1	4	2	0	7
12	0	1	2	5	2	10
Toplam	0	5	10	7	2	24

TABLO : 3 — Steroid verilen gruplarda, ilacın verilme süresi ile lezyon ilişkileri (sağ dizler).

SÜRE	LEZYON DERECEİ					TOPLAM
	0	1	2	3	4	
3	1	6	0	0	0	7
7	1	2	4	0	0	7
12	0	1	4	5	0	10
Toplam	2	9	8	5	0	24

TABLO : 4 — Steroid verilen gruplarda, ilacın verilmesi süresi ile lezyon ilişkileri (sol dizler).

SÜRE (Hafta)	ORTALAMALEZYON DERECELERİ	
	SAĞ	SOL
3	1.375	0.75
7	1.875	1.25
12	2.555	2.18

TABLO : 5 — Sürelere göre sağ ve sol dizlerdeki ortalama lezyon dereceleri. Sonuç: 1) Süre ile sağ dizlerdeki lezyon dereceleri arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.136$  dır. Test sonucunda ilişkinin  $0.005$  seviyesinde anlamlı olduğu görülmüştür. ( $t = 3.39$ ,  $Sd = 22$ ,  $0.001/P/0.005$ ). 2) Süre ile sol dizlerdeki lezyon derecesi arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.174$  dür. Test sonucunda ilişkinin  $0.001$  seviyesinde anlamlı olduğu görülmüştür. ( $t = 4.49$ ,  $Sd = 22$ ,  $P/0.001$ ).

GURUP	NO	VERİLEN İLAÇ CİNSİ	VERİLEN TOTAL DOZ	SAĞ DİZ	SOL DİZ
B	4	MPA	1,8	1	0
B	5	MPA	1,6	1	0
B	6	MPA	1	1	1
C	7	MPA	3,6	2	1
C	8	MPA	3,8	2	1
C	9	MPA	9	2	1
C	10	MPA	8,4	2	1
C	11	MPA	15,6	3	2
C	12	MPA	13,2	3	2
D	13	MPA	16,2	2	1
D	14	MPA	17	2	1
D	15	MPA	21	3	2
D	16	MPA	23,2	3	2
D	17	MPA	30,4	4	3
D	18	MPA	32,7	4	3
F	27	MPA	17	2	2
F	28	MPA	32,4	3	3
E	19	MPS	26,4	1	1
E	20	MPS	25,2	1	1
E	21	MPS	58,8	2	2
E	22	MPS	61,7	2	2
E	23	MPS	101,6	3	3
E	24	MPS	99,2	3	3
F	29	MPS	94	2	2

TABLO : 6 — Verilen total doz ve lezyon ilişkileri. Sonuç : 1) a - MPA verilen tavşanlarda ilacın uygulanan total dozu ile sağ dizlerde oluşan lezyon derecesi arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.075$  dir. Yapılan test sonucunda verilen total MPA da total dozu ile sağ dizlerdeki lezyonlar arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. ( $t = 6.86$ ,  $Sd = 15$ ,  $P/0.001$ ). b - MPA verilen tavşanlarda ilacın verilen total dozu ile sol dizlerde oluşan lezyon derecesi arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.079$  dur. Yapılan test sonucunda verilen total MPA dozu ile sol dizlerdeki lezyonlar arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. ( $t = 8.09$ ,  $Sd = 10$ ,  $P/0.001$ ). 2) MPS verilen tavşanlarda ilacın verilen dozu ile hem sağ hem sol dizlerde oluşan lezyon derecesi arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.023$  dür. Yapılan test sonucunda verilen total MPA dozu ile hem sağ hem sol dizlerdeki lezyonlar bulunmuştur. ( $t = 5.56$ ,  $Sd = 5$ ,  $0.001/P/0.05$ ).

### TARTIŞMA :

Kortikosteroidler 1949 yılından beri tedavi alanında kullanılmaktadır. İlk defa KENDALL (1936) cortisone'u ve 1937 de hydrocortisone'u ortaya çıkarmıştır. (6). Romatoid artritli hastalarda da kullanılmaya başlanmış fakat mineralokortikoid etkilerinin önemli sorunlara yol açtığı görülmüştür. Kortikosteroidlerin istenmeyen yan etkileri 1955 yılında HERZOĞ ve arkadaşları tarafından prednizolon ve prednizon'un bulunması ile azalmıştır (6). Amikrobik iltihabı olayları önleyici etkisini arttırmak için 1956'da BERNSTEIN ve arkadaşları triamsolon'u SPERO ve arkadaşları metil prednizolon'u bulmuşlardır (16).



GURUP	NO	VERİLEN İLAÇ CINSİ	İNJEKSİYON SAYISI	SAĞ DİZ LEZYON	SOL DİZ LEZYON
B	4	MPA	1	1	0
B	5	MPA	1	1	0
B	6	MPA	1	1	1
C	7	MPA	3	2	1
C	8	MPA	3	2	1
C	9	MPA	7	2	1
C	10	MPA	7	2	1
C	11	MPA	12	3	2
C	12	MPA	12	3	2
D	13	MPA	6	2	1
D	14	MPA	6	2	1
D	15	MPA	14	3	2
D	16	MPA	14	3	2
D	17	MPA	24	4	3
D	18	MPA	24	4	3
F	27	MPA	12	2	2
F	28	MPA	48	3	3
E	19	MPS	21	1	1
E	20	MPS	21	1	1
E	21	MPS	49	2	2
E	22	MPS	49	2	2
E	23	MPS	84	3	3
E	24	MPS	84	3	3
F	29	MPS	84	2	2

TABLO : 7 — Toplam yapılan injeksiyon sayısı ile lezyonlar arasındaki ilişkiler. Sonuç: 1-a) MPA verilen hayvanlarda toplam injeksiyon sayısı ile sağ dizlerde oluşan lezyon dereceleri arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.055$  dir. Yapılan test sonucunda bu ilişkinin anlamlı olduğu görülmüştür. ( $t = 3.81$ ,  $Sd = 15$ ,  $0.001/P/0.05$ ). b - MPA verilen tavşanlarda toplam injeksiyon sayısı ile sol dizlerde oluşan lezyon dereceleri arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.067$  dir. Yapılan test sonucunda bu ilişkinin anlamlı olduğu görülmüştür. ( $t = 6.09$ ,  $Sd = 15$ ,  $P/0.001$ ). 2) MPS verilen tavşanlarda toplam injeksiyon sayısı ile hem sağ hem sol dizlerde oluşan lezyon dereceleri arasındaki ilişki katsayısı  $b = 0.025$  olarak bulunmuştur. Yapılan test sonucunda bu ilişkinin de anlamlı olduğu görülmüştür. ( $t = 4.49$ ,  $Sd = 5$ ,  $0.01/P/0.005$ ).

Sürrenalin glukokortikoid etkili tabii salgı maddeleri kortizon ve hydrocortisone'dur. Bunların etkileri proteinleri karbonhidrata çevirmek (glikoneojenez) ve glikozi glikojen halinde depolamak, aminoasitlerin kaslardan mobilizasyonunu arttırmak (23), Mobilize olan aminoasitlerden de karaciğerde pirüvat üzerinden glikojen ve glikoz oluşturmaktır (23). Ayrıca hydrocortisone'nun birçok dokularda glikozun hücreye girişini güçleştirdiği yani insülinin hücre üzerine etkisine karşı çıktığı da gösterilmiştir (23). Sonuçta kan şekeri seviyesi yükselir ve dokularda protein sentezi azalır (15). Bunlar hydrocortisone'nun istenmeyen yan etkileridir. Fakat hydrocortisone en-

feksiyon amirlerine, fizik maddelere ve yabancı maddelere karşı oluşan iltihabi olayları önleyici etkiye de sahiptir. Bunu şu şekilde yapmaktadır : Kapillerlerin dilatasyonunu engelliyerek dışarı hücre ve plazma çıkışını önler. Böylece iltihabi ödem meydana gelmez. Fibrin oluşamaz yara iyileşmesi varsa gecikir. Hydrocortisone'nun bu etkisinin lökositlerin lizozomlarına etki ederek hidroliz yapan enzimlerin çıkışına engel olarak yaptığı düşünülmektedir (15).

STEROİD VERİLENLERDE			KONTROL GRUPLARINDA		
GURUP	NO	AĞIRLIK KAYBI	GURUP	NO	AĞIRLIK KAZANCI
B	4	-10	A	1	90
B	5	-70	A	2	130
B	6	-68	A	3	360
C	7	-17	G	30	340
C	8	-22	G	31	600
C	9	-18	G	32	710
C	10	-33			
C	11	-80			
C	12	-110			
D	13	-30			
D	14	-42			
D	15	-76			
D	16	-87			
D	17	-120			
D	18	-160			
E	19	-44			
E	20	-38			
E	21	-74			
E	22	-98			
E	23	-180			
E	24	-210			
F	27	-90			
F	28	-130			
F	29	-260			
ORTALAMA		-86.45			298.16
STANDARİ HATA		13.08			123.36

TABLO: 8 — Steroid verilen ve kontrol gruplarındaki ağırlık farkları. Sonuç: 1) Steroid verilen tüm gruplarda anlamlı bir ağırlık azalması olmuştur. ( $t = 6.56$ ,  $Sd = 23$ ,  $P/0.001$ ). 2) İlaç verilmeyen ve dizlerine serum fizyolojik verilen kontrol gruplarında ağırlık artışı 0.05 önemlilik seviyesine göre anlamlı değildir. ( $t = 2.41$ ,  $Sd = 5$ ,  $0.05/P/0.10$ ).

Hydrocortisone fibroblastların gelişimi ve collagen da engeller, histiosit ve makrofajların fonksiyon ve yer değişimini frenler. Periferik kanda lökosit sayısını yükseltir, eozinofil ve bazofilleri azaltır. Kemik iliğini de lenfositlerin sayısını azaltır ve lenfatik dokunun görevini yavaşlatır. Granüler nötrofillerin sayısını arttırır.



Glukokortikoidler bütün bağ dokuların ara maddelerindeki kondroitin sülfatın yapısını bozarlar (15).

Normalde hipotalamustan çıkan CRF (corticotropine releasing factors) hipofizin ön lobunu uyararak ACTH (adrenocorticotropine hormon) salgılatır. ACTH sürrenal bezinde cortison ve hidro cortisonun yapımını ve salgılanmasını artırır (15).

Sürrenal bezinin mineralokortikoid etkili maddesi aldesteron'dur. Aldesteron'un en önemli etkisi böbreğin discal tubulus kontortuslarında sodyumun tubulus lümenine geçişini azaltır, potasyumun atılmasını artırır. Hydrocortisonun az miktarda mineralokortikoid etkisi de vardır (6,7,15).

Günümüzde özellikle romatizmal hastalıklarda kas içi, ağız yolu ve eklem içi yolla çeşitli steroidler kullanılmaktadırlar. Steroidlerin asetat estalleri uzun süre etkili olduklarından eklem içi veya yerel kullanım için elverişlidirler (15). Genellikle MPA romatoid artrit, osteoartrit, tendinit, bursit ve glukokortikoidlerin yerel iltihabi etkilerine cevap veren diğer durumlarda kas içi veya eklem içi olarak kullanılmaktadır (4,12,14,20).

MPS suda iyi eridiğinden, çabuk ve yoğun etki istenen durumlarda örneğin status astmaticsus, anafilaktik şok, ilaç reaksiyonları, kontakt dermatit, ürtiker, romatizma ve diğer bağ doku hastalıklarında kullanılmaktadır. Metil prednizolon, prednizolondan antienfilamatuar bakımdan daha fazla etkilidir ve mineralokortikoid etkisi daha azdır (4,6,7).

Steroidlerin uzun süre kullanımında canlının kilo kaybetmesi steroidlerin katabolik etkilerinden ileri geldiği belirtilmektedir. BEHRENS ve arkadaşları (2) deneylerinde hayvanlarının % 10 ağırlık kaybına uğradığını bildirmektedirler. Bizim deney grubumuzda 3 haftalık takip sonu % 3, 7 haftalık takip sonu % 9.1 ve 12 haftalık takip sonu % 15.3 oranında kilo kaybı olduğunu bulduk.

Romatoid artritli hastalarda eklem içi steroid uygulayan BİLKA ve GAULT (4), GOETZL (8), HOLLANDER (13), MURDOCH ve WİLL (20) gibi yazarlar olgularının kısa sürede iyi sonuçlar verdiklerini belirtmişlerdir. Fakat BENTLEY ve GOODFELLOW (3), CHANDLER ve WRIGHT (5), SWEETNAM ve arkadaşları gibi yazarlar eklem içi sık sık steroid verilerek tedavi edilmiş hastalarının uzun süreli takiplerinde Charcot tipi ağır eklem dejenerasyonlarına rastladıklarını bildirmişlerdir. Bu yazarlar Charcot tipi artropatinin sebebinin eklem içi steroid verilerek harap olmuş kıkırdak bölgelerinde ağrıların ortadan kaldırıldığını fakat aynı bölgelere gelen ağırlığın etki-

lerinin ortadan kaldırılamadığından harabiyetin gittikçe artmasından ileri geldiğini iddia etmektedirler. Gerçekten MANKIN ve CONGER (18), RİBERIO ve arkadaşları (21), SALTER (22), SHAW ve LACEY (25), ve SURAT (28) gibi daha birçok yazarların deney hayvanları üzerinde yaptıkları araştırmalarda, steroidlerin sinovia ve eklem kıkırdağı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Onlar steroidlerin sinovianın intima tabakasının salgılayıcı özelliğini bozduğunu ve bu tabakayı nekroze ettiğini (28), eklem kıkırdağında kondrositleri öldürdüğü, ara maddeyi dejenere ettiği ve fibrilasyonlara ve kistlere neden olduğu saptamışlardır (17,18,21,25,28).

32 tavşan üzerinde uyguladığımız yerel eklem içi ve parenteral kas içi uzun süre etkili MPA ve kısa süre etkili MPS'nin eklem kıkırdak dokusunda kondrositlerin ölümüne, kist teşekkülüne ve fibrilasyona neden olduğunu saptadık. Bizim bulgularımızla diğer yazarların bulguları arasında steroidlerin verilme süresi, total dozu ve yerel eklem içi enjeksiyon sayısı ile lezyon dereceleri arasında bir paralellik olduğunu gördük.

SURAT'ın (1975) kortizonun eklem içi dokulara ve sinovyal renerasyon üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile tavşanlar üzerinde çalışarak; 1) normal sinovyal sıvının kıkırdak mukopolisakkaritleri üzerine destekleyici ve besleyici etkisi olduğunu, 2) cerrahi sinovektomiden sonra kortizonunun kimyasal sinovektomi etkisinin sinovia'nın intima tabakasını harap ederek meydana getirdiğini, 3) eklem içi kortizon verilmesinin kıkırdak dokunun harabiyetine ve trabeküler yapıda incelmeye sebep olduğunu göstermiştir. Aynı bulguları bizde tespit ettik. BEHRENS (3), MARKIN (17), SHAW (25), ve SURAT (28) in görüşlerine bizde katılıyoruz. Bu yazarlar steroidlerin antianabolik etki ile kıkırdağın tüm majör komponentlerinde yaygın bir azalmaya, kıkırdak ara madde de çözülmeye ve ağırlığın etkisi ile dejenerasyonun artmasına yol açtığını belirtmektedirler.

Gözlediğimiz diğer ilginç bir durum, eklem içine steroid enjekte ettiğimiz dizlerdeki kadar olmasa bile, diğer dizlerde de yakın derecede lezyonların oluşmasıdır. Bu bulgularımız MANKIN ve CONGER'in (17) bulgularına benzemektedir. Bu yazarlar "Cortizol (hydrocortisone)'un" kıkırdağa C<sup>14</sup> glisin bağlanmasını iki saat içinde %40 düşürdüğünü, altı saat sonra enjeksiyon yapılan eklemde etkisinin karşı dizdeki ile hemen hemen aynı olduğunu bildirmektedirler (17, 18). Bundan eklem içi verilen steroidin sistemik dolaşıma katıldığı ve dolayısıyla karşı dizde de benzer lezyonlara sebep olduğu çıkmaktadır.



MPS verilen hayvanlardaki lezyonların MPA verilenlere göre daha

de olması bu maddenin suda kolay eriyebilir olması ve kısa zamanda vücutta yıkılmasına bağlanmaktadır. (4,12,14,20).

Kas içi verilen steroidlerin sistemik olarak dağıldığı ve eklem kıkırdaklarında benzer lezyonlar oluşturduğu görülmektedir. MAN-KİN ve ZARİNS (19) sistemik verilen steroidin kıkırdak protezinde azalmaya neden olduğunu tavşanlarda otoradyografik olarak göstermişlerdir, SURAT kas içi verilen steroidin eklem kıkırdığında bir değişim meydana getirmediğini veya çok az değişim olduğunu ifade etmektedir. Bize göre kullanılan steroidin suda eriyebilirlik derecesi önemli etkenlerden biridir.

### **S O N U Ç :**

Tavşanlar üzerinde steroidlerle (MPA ve MPS) yaptığımız inceleme sonucunda :

1) Steroidlerin uzun süre kullanımının kilo kaybına neden olduğunu,

2) Lokal uygulamaların osteoporozu artırdığını,

3) Eklem kıkırdığında total dozla artan kistik dejenerasyona sebep olduğu,

4) Lokal steroid uygulamalarının sistemik etkiye sahip olduğunu,

5) Kısa süre etkili MPS'nin, uzun süre etkili MPA'dan daha az miktarda lezyonlar meydana getirdiğini tespit ettik.

Romatizmal hastalıkların tedavisinde yerel ve eklem içi enjeksiyonların tedavi edici değil, semptomatik etkisi olduğu ve sık sık enjeksiyonların mevcut lezyonları arttırabileceği, dolayısıyla eklem içi enjeksiyonlardan kaçınılması gerektiği kanaatindeyiz.

### **S U M M A R Y**

#### **Experimental study of the effects of steroids (MPS and MPA) frequently applied into the knee joint on the articular cartilage**

Recently various steroids have been used local or systemic in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and allergic or other collagenic diseases.

In this study we have investigated the histopathological effects of MPA long term affected and MPS short term affected on the articular cartilage of the knee joint of 32 adult New Zealand.

According to the steroids that we have used, were observed weight loss, marked osteoporosis in the surroundings of the knee joint, grossly sparced dark yellow areas

tilage, the diminish in number, degeneration and necrosis of chondrocytes, the formation of the cyst and the microcyst within the matrix, the production of the fibrous tissue around the cyst, the thinning of the subchondral trabeculae.

The pathological change in the right knee joint after being given steroids were found more evident than those in the left knee joint. It has also been seen that these pathological changes have significantly increased progressively as related to the period. The dosage and the frequency of the steroids. It has also noticed that these lesions have significantly produced in the left knee joint injected salin as related to the period and the dosage of steroids. The lesions that MPS has caused were more less than those of MPA and they were equally in each two knee joint.

Consequently we have determined experimentally that the given steroids local intra-articular or systemic, have resulted in the progressively increasing death and degeneration of the chondrocytes, the formation of the cyst and the microcyst within the matrix, the production of the fibrous tissue around the cyst and the thinning of the cartilage and the subchondral trabeculae as related to the period, the dosage and the frequency of the steroids.

### LİTERATÜR

- 1 — BALCH, H. W., GIBSON, J. M. C., EL-GHOBAREY, A. F., BAIN, L. S. and LYNCH, M. P.: Repeated corticosteroid injections into knee joints. *Rheumatol and Rehabil.* 16(3):137, 1977.
- 2 — BEHRENS, F., SHEPARD, N. and MITCHELL, N.: Alterations of rabbits articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids. *J. Bone Joint Surg.*, 57A(1):70, 1975.
- 3 — BENTLEY, G. J., GIGON, B. J., FERNANDEZ, D. V.: Experience with Au (198) in the treatment of chronic inflamatory arthropathies. *Rev. Esp. Rheum.* 1(2):87, 1974.
- 4 — BILKA, P. J. and GAULT, N. L.: Intra-articular steroid therapy. *Postgrad Medicine.* 26(5):726, 1959.
- 5 — CHANDLER, G. A., JONES, D. T., WRIGHT, V. and HARTPALL, S. J.: Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone. *Br. Med. J.* 11:952, 1959.
- 6 — DİLŞEN, N.: Kortikosteroid tedavisinde yeni görüşler. *Türk Tıp Derneği Dergisi*, 42(10):497, 1976.
- 7 — DİLŞEN, N.: Kortikosteroid tedavinin endikasyon ve kontrendikasyonları. *Türk Tıp Derneği Dergisi*, 42(10):519, 1976.
- 8 — GOETZL, E. J. and BIANCO, N. E.: Effects of intra-articular corticosteroids in vivo on synovial fluid variables in rheumatoid synovitis. *Ann. Rheum. Dis.* 33(1):62, 1974.
- 9 — GOLD, E. W.: Corticosteroid-induced avascular necrosis. *Clin. Orthop.* 135:272, 1976.
- 10 — GOODMAN and GILMAN: The pharmacological basis of therapeutic. Fourth Edition. The Mac Millan Company, London, 1979.
- 11 — HASLOCK, I.: Medical treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheum. Dis.* 2(3):621, 1976.
- 12 — HOLDEN, G. and KENDALL, P. H.: The never corticosteroids for local injections. *Ann. Rhys. Med.*, 6(4):178, 1962.
- 13 — HOLLANDER, J. L. and McCARTY, D. S.: Arthritis and allied conditions. Eight Edition. Lea and Febiger, Philadelphia, 1972.
- 14 — KAISER, H.: Cortisonederivate in Klinik and Praxis. 6. Edition'dan çeviri, Dr. Selami Doğan, Kağıt ve Basım İşleri A.Ş., İstanbul 1973.



- 15 — KERSLER, G. D., GIBSON, D. J. and RING, F. : Use of triamcologne acetonide in the treatment of rheumatoid arthritis with digestive disorders. *Rheum. and Rehabil.*, 13:88, 1974.
- 16 — KERSLER, G. D., GIBSON, D. J. and RING, F. : Use of triamcologne acetonide in and Rehabil., 13:88, 1974.
- 17 — KNIZLEY, Jr. H. : Antiinflammatory steroids. *J. Fla. Med. Ass.* 60(11):30, 1973.
- 18 — MANKIN, H. J. and CONGER, K. A. : The acute effect of intra-articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits. *J. Bone Joint Surg.*, 48A(7): 1383, 1966.
- 19 — MANKIN, H. J. and CONGER, K. A. : The effects of cortisol on articular cartilage of rabbits. *Lab. Invest.* 15(4):794, 1966.
- 20 — MANKIN, H. J., ZARINS, A. and JAFFE, W. L. : The effect of systemic corticosteroid on rabbit articular cartilage. *Arthritis and Rheum.*, 15:593, 1972.
- 21 — MURDOCH, W. R. and WILL, G. : Methyl-prednisolone acetate in intra-articular therapy. *Br. Med. J.*, 604, 1962.
- 22 — RIBERIO, R. F., CAMPOS, J. C. P., COMPERE, E. L., and DIDIO, L. J. A. : Alterations of the knee joint of rabbits after intra-articular injection of high doses of corticosteroid. *Int. Surg.*, 50:133, 1966.
- 23 — SALTER, R. B. : Hydrocortisone arthropathy. An experimental investigation. *Can. Med. Assoc. J.*, 19(97):374, 1967.
- 24 — SENCER, E. : Endokrin ve metabolik hastalıklar. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, 9. Cilt, Sermet Matbaası, İstanbul 1976.
- 25 — SHAW, N. E. and LACEY, E. : The enfluence of corticosteroid on joint tissues. *J. Bone and Joint Surg.*, 52B(1):197, 1970.
- 26 — SHAW, N. E. and LACEY, E. : The enfluence of corticosteroid on normal papain treated articula 197, 1793.
- 27 — SILBERBERG, M., SILBERBERG, R. and HASLER, M. : Fine structure of articular cartilage in mice reciving cortisone acetate. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 82:569, 1988.
- 28 — SMITH, A. and BRUTON, J. : A Colour Atlas of histological staining techniques. 10 Earlharn Street. London 1977.
- 29 — SURAT, A. : Kortizonun eklem içi dokularına ve sinovyal rejenerasyon üzerine olan etkilerinin deneysel incelenmesi. Uzmanlık tezi, Ankara 1975.
- 30 — SWEETNAM, M. A., MASON, R. M. and MURRAY, R. O. : Steroid arthropathy of the Hip. *Br. Med. J.*, 7:1392, 1960.
- 31 — WEISBROTH, H. S. : The biology of laboratory rabbit. Academic Press, New York, 1970.