



Sıçanlarda travmatik ayak ödeminin tedavisinde iloprost ve diklofenak sodyumun karşılaştırılması

Mustafa USLU,* Volkan KILINÇOĞLU,#Serdar TOKER,#Ali Murat KALENDER,†
Ali DOĞAN,§ Ahmet SEBİK§

*GATA Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

#Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

†Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

§Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmada stabil prostasiklin analogu iloprost ile non-steroid anti-inflamatuvar diklofenak sodyumun parenteral ve jel formlarının travma sonrası gelişen yumuşak doku ödemi tedavisinde etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışma planı: Çalışmada 32 erişkin erkek sıçan rastgele 4 gruba ayrıldı. Tanımlı protokole göre her sıçanın bir ayağında travmatik ödem oluşturuldu. Daha sonra her gruba farklı tedavi uygulandı: intraperitoneal (i.p.) salin (grup 1, kontrol), topikal diklofenak jel (grup 2), i.p. diklofenak sodyum (grup 3) ve i.p. iloprost (grup 4). Ayak hacimleri başlangıçta (travma öncesi), travma sonrası 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde ölçüldü. Uygulanan 3 ilacın (diklofenak jel, diklofenak i.p. ve iloprost i.p.) anti-ödem etkileri kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Ayak ödemi miktarında en fazla artış kontrol ve iloprost gruplarında 1. saatte gerçekleşmiştir. Bu durum sonraki 2. saat ve 4. saat ölçümlerinde de devam etmiştir. Kontrol grubu hariç diğer gruplarda 4. saat ölçümünde ödemde artış yüzdesi eşitlenmiştir. Genel olarak tüm gruplarda 4. ve 8. saat ölçümlerinden sonra ayak ödemi gerilemeye başlamıştır. Ayak ödemi miktarlarında en hızlı düşüş 8. ve 24. saat ölçümlerinden sonra iloprost grubunda olmuştur. Bu grupta 72. saat ölçümünde ödem tamamen kaybolmuştur. İloprost grubundan sonra ayak hacminde en hızlı düşüş sırası ile diklofenak sodyum i.p. ve diklofenak jel gruplarında gerçekleşmiştir.

Çıkarımlar: Travmatik yumuşak doku ödeminin konservatif tedavisinde deneysel olarak iloprost diklofenak sodyumdan daha fazla anti-ödem etkiye sahiptir.

Anahtar sözcükler: Anti-ödem etki; diklofenak sodyum; iloprost; sıçan ayak hacmi; travmatik yumuşak doku ödemi.

Ayak travmaları ortopedi ve travmatolojide sık karşılaştığımız sorunlardandır. Trafik kazaları, iş kazaları, yüksekte düşmeler, spor yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, sıkıçki girişimleri etiyolojide rol oynarlar. Ayak travmalarında sadece yumuşak doku ödemi ve inflamasyon görülebileceği gibi; travmanın şiddetine göre ek olarak tendon, bağ, damar ve sinir yaralanmaları da görülebilir. Ayrıca

açık veya kapalı kırık ve kompartman sendromu da birlikte olabilir. Eşlik eden patolojilerin cerrahi tedavisinin yanında ödem ve inflamasyonun tedavisinde elevasyon, soğuk uygulama, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antitrombotik ve vazodilatör ilaçlar, antioksidanlar ve ayağın desteklenmesi gibi konservatif tedavi yöntemleri tercih edilir.

Hastaların temel bulguları ödem, inflamasyon, ekimoz, hareket kısıtlılığı ve ağrıdır. Son yıllarda stabil bir prostasiklin analogu olan iloprost farklı tedavi formlarında kullanılmaktadır. Trombositlerin agregasyonunun inhibisyonu, antioksidan, hücre koruyucu, kapiller geçirgenliği azaltıcı, mikrovasküler yapılarda damar çapını artırıcı ve inflamatuvar cevabı baskılayıcı etkileri bulunmuştur. Kullanım alanları; diyabetik ayak, pulmoner hipertansiyon, ameliyat sonrası dolaşımı bozulan doku fleplerinin ve implantasyon sonrası dolaşımı bozulan uzuvların kurtarılması, parmak uçlarında meydana gelen donuklar, kemik iliği ödemi sendromu, periferik damar hastalıkları, trombotik mikroanjiopatiler, romatolojik hastalıklar, aseptik nekrozların erken dönemleri olarak bildirilmiştir.

İloprostun travmatik yumuşak doku ödemi üzerine olan etkileri ise tam olarak bilinmemektedir. Birçok deneysel çalışmada iskemi ve serbest oksijen radikallerine karşı ve inflamatuvar cevabı baskılayıcı etkileri araştırılmış olsa da, travmatik yumuşak doku ödeminin akut ve subakut döneminde kullanılabilirliğine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada, ayak travmalarında karşılaştığımız akut ödem ve inflamasyonun konservatif tedavisinde sıklıkla kullanılan bir NSAİİ olan diklofenak sodyum'un parenteral ve jel şekli ile iloprostun anti-ödem etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmada 32 adet Sprague-Dawley cinsi genç veya erişkin erkek sıçan [ortalama ağırlık 187 gr (dağılım 122-260 gr)] kullanıldı. Sıçanlar rastgele olarak 4 eşit gruba ayrıldı. Her grupta sıçanlar kuyruklarından işaretlenerek 1'den 8'e kadar numaralandı. Her ayak bileği de doğru hacim ölçümünün sağlamak için işaretlendi. Ketamin (100 mgr/kg, Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ile anestezi yapıldıktan sonra terazi (CAS Corp., Kore) ile ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Başlangıç ayak hacimleri pletismograf (Ugo Basile 7140, Cornerio VA, İtalya) ile ölçülerek kaydedildi (Şekil 1). Özel bir mekanizma ile ayakta travmatik ödem oluşturuldu (Şekil 2). Ağırlığı 150 gr olan silindirik şeklindeki cisim yerçekiminin etkisi ile sağ ayak üzerine 40 cm yükseklikten bırakıldı. Travma sonrası her gruba 3 gün süre ile ilaç uygulandı: grup 1 (kontrol grubu) için doz ikiye bölünerek sabah ve akşam 0.4 mL/gün (i.p.) izotonik sodyum, grup 2 için hasarlı cilt üzerine doz ikiye bölünerek sabah ve



Şekil 1. Pletismograf ile ayak hacminin ölçümü.



Şekil 2. Ağırlık düşürülerek travmatik ödem oluşturulması.

akşam 1 mL topikal diklofenak jel (Voltaren-Emulgel, Novartis Pharma Stein AG, Basel, İsviçre), grup 3 için doz ikiye bölünerek sabah ve akşam 25 mgr/kg/gün i.p. diklofenak sodyum (Voltaren amp,

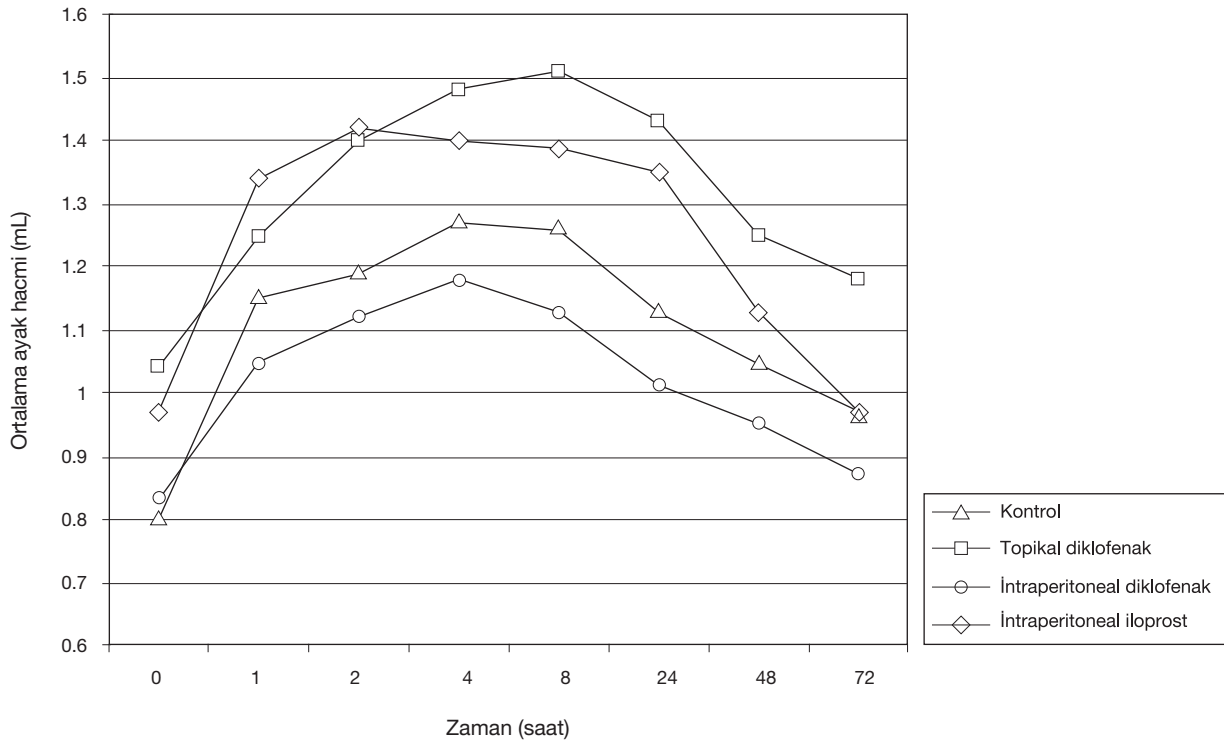
Novartis Pharma Stein AG, Basel, İsviçre) ve grup 4 için doz ikiye bölünerek sabah ve akşam 20 µg/kg/gün i.p. ilioprost (Ilomedin, Schering AG, Berlin, Almanya). Ayak hacimleri, travma sonrası 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde pletismograf yardımı ile ölçüldü. Üçüncü günün sonunda sıçanlar sakrifiye edildi ve travma sonrası kırık oluşup oluşmadığını değerlendirmek için her bir sıçanın travmaya uğramış sağ ayakları ve travmatize edilmemiş sol ayakları yan yana tutularak ayak radyografileri alındı.

Sonuçlar

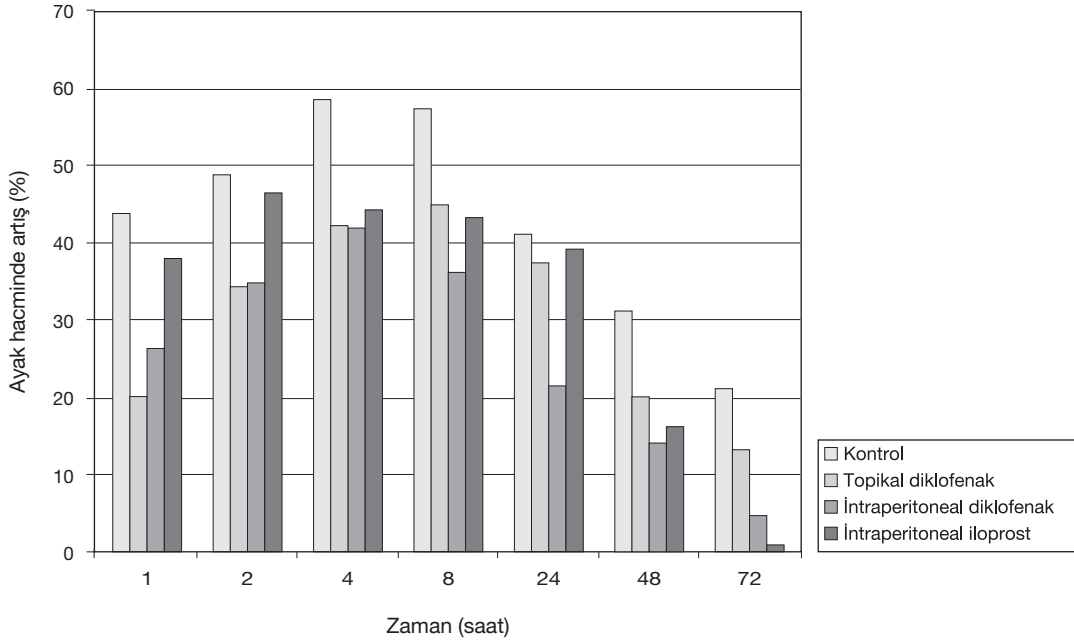
Kontrol grubunda travma öncesi ortalama ayak hacmi 0.80 mL, 1. saatte 1.15 mL, 2. saatte 1.19 mL, 4. saatte 1.27 mL, 8. saatte 1.26 mL, 24. saatte 1.13 mL, 48. saatte 1.13 mL ve 72. saatte 0.96 mL olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak ilk 24 saatten sonra ayak hacim ölçümlerinde kontrol grubu ile diklofenak jel grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 3). Travma öncesi ortalama ayak hacmine göre travmadan sonraki 1. saatte ayak hacminde %43.75, 2. saatte %48.75, 4. saatte %58.75, 8. saatte %57.50, 24. saatte %41.25, 48. saatte %31.25 ve 72. saatte %20 artış izlenmiştir (Şekil 4).

Diklofenak jel grubunda travma öncesi ortalama ayak hacmi 1.04 mL, 1. saatte 1.25 mL, 2. saatte 1.40 mL, 4. saatte 1.48 mL, 8. saatte 1.51 mL, 24. saatte 1.43 mL, 48. saatte 1.25 mL, ve 72. saatte 1.18 mL olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak diklofenak jel grubunun diklofenak i.p. grubu ile 4. saatteki ölçümden başlayarak tüm diğer ölçümlerde; iloprost grubu ile 72. saat ölçümünde, kontrol grubu ile ilk 24 saatten sonraki ölçümlerde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 3). Ayak hacminde travma öncesi ortalama ayak hacmine göre travmadan sonraki 1. saatte %20, 2. saatte %34.6'lık, 4. saatte %42.3'lük, 8. saatte %45.2'lik, 24. saatte %37.5'lik, 48. saatte %20.2'lik ve 72. saatte %13.5'lik artış saptanmıştır (Şekil 4).

Diklofenak sodyum i.p. grubunda travma öncesi ortalama ayak hacmi 0.83 mL, 1. saatte 1.05 mL, 2. saatte 1.12 mL, 4. saatte 1.18 mL, 8. saatte 1.13 mL, 24. saatte 1.01 mL, 48. saatte 0.95 mL ve 72. saatte 0.87 mL olarak tespit edilmiştir. Diklofenak i.p. grubu ile iloprost grubu arasında 4. ve 8. saat ölçümleri dışında diğer tüm ölçümlerde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 3). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Travma öncesi ortalama ayak hacmine göre travmadan sonraki 1. saatte %26.5, 2. saatte %35, 4. saatte



Şekil 3. Ortalama ayak hacimleri ve zaman ilişkisi.



Şekil 4. Ortalama % ayak hacim artışı ile zaman ilişkisi.

%42, 8. saatte %36, 24. saatte %21, 48. saatte %14 ve 72. saatte %0.03 artış saptanmıştır (Şekil 4).

İloprost grubunda travma öncesi ortalama ayak hacmi 0.97 mL, 1. saatte 1.34 mL, 2. saatte 1.42 mL, 4. saatte 1.40 mL, 8. saatte 1.39 mL, 24. saatte 1.35 mL, 48. saatte 1.13 mL, ve 72. saatte 0.97 mL olarak tespit edilmiştir (Şekil 3). Kontrol grubu ile iloprost grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Travma öncesi ortalama ayak hacmine göre travmadan sonraki 1. saatte %38, 2. saatte %46, 4. saatte %44, 8. saatte %43, 24. saatte %39, 48. saatte %16.5 ve 72. saatte %0'lık bir artış saptanmıştır (Şekil 4).

Ayak ödem miktarında en fazla artış 1. saatte kontrol ve iloprost gruplarında gerçekleşmiştir. Bu durum sonraki 2. saat ve 4. saat ölçümlerinde de devam etmiştir. Kontrol grubu hariç diğer gruplarda ayak ödemi % artışı 4. saat ölçümünde eşitlenmiştir. Ayak ödemi miktarlarında en hızlı düşüş 8. saat ve 24. saat ölçümlerinden sonra iloprost grubunda olmuştur. Bu grupta 72. saat ölçümünde, ayak travmadan önceki hacmine geri kavuşmuş ve ödem tamamen kaybolmuştur. İloprost grubundan sonra ayak hacminde en hızlı düşüş sırası ile diklofenak i.p. ve diklofenak jel gruplarında gerçekleşmiştir. Çalışma sonunda diklofenak i.p. grubunda ayak hacmi artışı %0.03'e gerilemiş, diklofenak jel grubunda ise %13'e inmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %20 olmuştur.

Tartışma

Yara iyileşmesi; travmaya inflamatuvar cevap ve doku ödemi ile hücre, metabolik ve biyolojik olayların rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Dokular stimulate hasar görünce, hemen inflamatuvar cevap başlar. Dokuda inflamatuvar cevaba neden olan durumlar mikroorganizmalar, soğuk, sıcak, radyasyon enerjisi, kimyasal maddeler, elektrik ve mekanik travmalar gibi durumlardır. Hasarlı hücreler ve yabancı maddeler yok edilerek doku tamir süreci ilerler.^[1]

Çalışmamızda, mekanik ayak travmalarında meydana gelen ödem ve inflamasyonu, deneysel olarak sıçanlarda aslına yakın bir şekilde gerçekleştirmeye çalıştık. Literatürde çok farklı steril ödem modelleri tanımlanmıştır: Freud adjuvanı, *carrageenan* veya *zymosan* gibi antijenik maddeler ile oluşturulan inflamasyon modelinde immun sistem komponentleri aktive olur.^[2] U.V. radyasyon ile steril yaralanma modeli oluşturanlar da mevcuttur.^[2] Çalışmamızda kullandığımız yüksekte ağırlık düşürme modeli, sıçanlarda travmatik beyin hasarı yapılan çalışmalardan esinlenerek geliştirildi.^[3,4]

Mekanik travmaya yanıt olarak yumuşak dokular da meydana gelen mikrodolaşım değişikliklerinde, fokal kapiller dansitede düşme, makromoleküllerin damardan kaçışında artma, yerel inflamatuvar süreci uyaran lökositlerin aktivasyonunda artma saptanmış-

tır.^[5] Doku yaralandığında inflamatuvar olayın düzenleyicisi olan kimyasal maddeler dokularda ve dokulara komşu damarlarda salınır. Histamin, kinin, prostaglandinler, lökotrienler ve diğerleri inflamatuvar olayın düzenleyicileridir. Bu düzenleyicilerden bazıları kan damarlarının çaplarını genişletirken, bazıları kan damarlarının geçirgenliğini artırır. Pıhtılaşma ile bölgedeki inflamasyona neden olan maddeler vücuttan izole edilirler.^[1] İnflamasyon lökositlerin ve yumuşak doku hücrelerinin yaralanan sahaya göçü ile başlar. İyileşmeye neden olan sitokinler ortama salınır. Primer iyileşme granülasyon dokusu ve skar oluşumu ile tamamlanır. Erken tanı ve uygun tedavi işlev kaybını azaltır.^[6,7] Son aşamada ise lenfositler, monositler ve makrofajlar görev alır.^[8] Artan kan basıncı ve kapiller damarlardaki geçirgenlik kandan sıvı kaybını artırır. Artmış kapiller geçirgenlik hemen hemen dokudaki bir yangı sonucu ortaya çıkar. Hipoproteinemi sonucu gelişen düşük kolloidal ozmotik basınç da ödeme neden olan bir diğer faktördür.^[9] Klinik çalışmalarda, ekstremitelere mekanik travma; venöz tromboz oluşumu, lenfatik yolların tıkanması ve lokal inflamatuvar faktörlerin aktivasyonu ile ödeme neden olur.^[10]

Çalışmamızda mekanik travma ile oluşturulan ayak ödeme karşı NSAİİ olan diklofenak sodyumun parenteral şekli ve jel şekli ile stabil bir prostasiklin analogu olan iloprostun anti-ödem ve anti-inflamatuvar etkileri karşılaştırılmıştır. Bu ilaçların ödem azaltıcı etkileri 72 saatlik süreçte kontrol grubu olan izotonik grubu ve birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Direk travma sonrası siklooksijenaz (COX) baskılayıcıların verilmesi ile inflamatuvar cevap geriye döner ve doku tamiri desteklenir.^[11] Özellikle NSAİİ'ler başta olmak üzere değişik farmakolojik ilaçlar ödem ve inflamasyonda kullanılmaktadır. Diklofenak sodyum sık kullanılan ilaçlardan birisidir ve yapılan birçok çalışmada etkinliği ortaya konmuştur.^[12-17] Hedefi COX'dur. COX-1 ve COX-2 prostaglandin sentezinde rol alan iki ana izoenzim olup, COX-1 hemen hemen tüm dokularda, COX-2 ise karaciğer, beyin ve overlerde mevcuttur. COX-2'nin inhibisyonu ile inflamasyon baskılanırken, COX-1'in inhibisyonu ile daha çok gastrointestinal yan etkiler görülür.^[18] COX-2, inflamasyonun öncüsü moleküller olan interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve lipopolisakkarid (LPS) tarafından inflamatuvar süreçte artan bir şekilde üretilir.^[19] Artroskopi öncesi ağızdan alınan 50 mgr diklofenak, cerrahi sırasında intra-artiküler uygulanan ropivakaine göre daha etki-

li postoperatif analjezi sağlamaktadır.^[20] Diklofenak romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarda uzun süreli, akut kas iskelet yaralanması, operasyon sonrası ağrı, dismenore gibi durumlarda da kısa süreli olarak tedavide kullanılmaktadır.

Bu çalışmada diklofenak sodyumun travmatik yumuşak doku ödeminde kullanıldığında etkili bir inflamatuvar ve ödem baskılayıcısı olduğu gözlenmiştir. Özellikle parenteral formu olan ampul formülünün periton içine verilmesi sistemik etkilerinin daha hızlı ve etkili şekilde ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Yan etkileri en sık gastrointestinal yan etkiler olmak üzere, renal işlevlerin baskılanması, hepatik aminotransferazların yükselmesidir. Karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve %1 oranında böbreklerden değişmeden atılır.^[12] Kronik NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrointestinal toksisite Amerika'da yılda 16,000 ölüme varabilen mortalite oranlarına sahiptir.^[21] Çalışmamızda periton içine verilen ampul formu kullanılan gruptaki sıçanlarda ilk günün sonunda ishal görülmüştür. Bu grupta sadece bir sıçan 72. saat ölçümünden önce ölü bulunmuştur. Bu ölüm ilacın yan etkisi olarak değerlendirilmemiştir. İzotonik ve diklofenak jel grubunda da birer sıçan çalışmayı tamamlayamadan ölmüştür.

Yan etki oranlarını azaltmak için lokal olarak uygulanabilen NSAİİ'ler geliştirilmiştir. Yumuşak doku inflamasyonunun tedavisinde lokal uygulananların oral NSAİİ preparatlarına göre avantajları vardır.^[13,22] Bu şekilde ilaç karaciğerden ilk geçiş yıkılımına maruz kalmaz, sürekli verilebilir ve yan etkileri azdır. Tek önemli dezavantajı ise düşük cilt emilimidir. Stratum korneum tabakası ilacın emilimini engelleyen bir set gibi davranır. Bu bariyerin zayıflatılması ile ilaçlar cilt yolu ile alındıklarında daha fazla emilebileceklerdir.^[23] Hyaluronon jel içindeki %3'lük diklofenak yerel uygulandığında epidermisten emilir. Bu durumda sistemik emilim oral alımına göre daha az miktarda olur, ancak yan etkiler de bu oranda düşüktür.^[24] Yüksek cilt geçişi olan diklofenak formülleri kas-iskelet sistemi kaynaklı inflamatuvar olayların tedavisini kolaylaştırabilir. Oleik asit ve d-limonene deriden diklofenak emilimini hızlandırabilir.^[25] Diklofenak jel etkili bir şekilde ciltten emilmekte ve analjezik ve inflamatuvar olayları baskılayıcı etkiler göstermektedir.^[26]

Çalışmamızda yumuşak doku travmasına bağlı ayak ödeminin giderilmesinde diklofenak jel şekli diklofenak ampul şekline göre daha az etkili bulunmuştur. Hasar görmüş sıçan cildi nedeniyle jel for-

munun yeterince emilememesi ve sistemik dolaşıma yeterince geçememesi buna neden olabilir.

Prostasiklinler etkili vazodilatörler olup trombosit kümelenmesini ve inflamatuvar olayları baskılar.^[27] Prostasiklinin de içinde bulunduğu endotel aracılığıyla trombosit ve lökositleri baskılayarak trombotik olaylardan dokuyu korur, dokunun kanlanımını sağlar ve akut hasara ve kronik remodülasyona karşı vasküler duvarı korur.^[28,29] Prostasiklinler TGF- $\alpha 2$ 'ye karşı oluşan fibrotik cevabı Ras/MEK/ERK yolunu baskılayarak önlerler.^[30] Propentofilin ve iloprost makrofajlar tarafından üretilen IL-6 ve TNF- α üretimini baskırlar.^[31-36] İloprost uzun etkili stabil bir prostasiklin analogudur. Prostasiklin endotel hücrelerinin COX ürünüdür. Trombosit kümelenmesini, lökosit aktivasyonunu, kemotaksisi, süperoksit anyon üretimini baskırlar. Güçlü bir vazodilatördür.^[37] Farelerin cildinde lökotrien B4 (LTB₄) tarafından uyarılan hücre infiltrasyonunu etkileyerek yerel uygulama sonrası proinflatuvar aktivite göstermiştir.^[38] İloprost kan damarlarını gevşeterek damar darlıklarının önüne geçer. Daha fazla kanı vücut alanlarına taşır. Kanın akışkanlığını artırarak pıhtılaşmayı azaltır ve oluşmuş pıhtıları çözer. Hasarlı kan damarlarında yıkılan hücrelerin birikimini önler.^[39,40] Mekanik travma sonucu meydana gelen ödem ve inflamasyona ek olarak doğrudan veya dolaylı olarak travmaya uğrayan bölgedeki kan dolaşımı üzerine de etki etmektedir. İskemi gelişmekte ve dokunun kan sağlanımı ve oksijenizasyonu da bozulmaktadır. Bu anlamda iloprost bilinen etkileri ile bu durumu ortadan kaldırmaya çalışır. Belki de diğer ilaçlara göre ödeme karşı daha etkili olmasının altında yatan sebep budur. İskelet kası iskemi-yeniden kanlanma yaralanmasında prostaglandinler kas kan akımını arttırmaktadır.^[41] Diyabetik ayak ülserli hastalar üzerinde plesebo ile kontrollü yapılan çalışmalarda belirgin tedavi edici etkisi saptanmıştır.^[42-44] Bir prostasiklin analogu olan beraprost sodyum diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati tedavisinde ve korunmasında kullanılabilir.^[45] İloprost ile tedavi sonucunda ağrı azalma, iskemik ülserlerde iyileşme, tedavi süresince ve sonraki 3-6 ay boyunca amputasyon riskinde azalma meydana geldiği klinik olarak gösterilmiştir.^[46] İloprost hücre büyümesi ve inflamasyonda rol alan genlerin üretimini düzenler ve sitokinlerin in vitro üretimini baskırlar. İloprost iyi bilinen vazodilatör ve antiagregan etkileri yanında inflamatuvar olayları baskılayıcı etkilere de sahip olabilir.^[47] İloprostun mikrodamarlar üzerine olan olumlu etkileri, iskemik

hastalıkların tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabilirliğini göstermektedir.^[48-55] Tromboanjitis obliteransa bağlı nekrotik alt ekstremitte ülserine sahip olan hastalar arasında yapılan çalışmada iloprost ve aspirinin tedavide etkinlikleri karşılaştırılmış, ağrı ve ülserin iyileşmesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada iloprostun aspirine göre daha etkili olduğu saptanmıştır.^[51] Sık görülen yan etkileri, yüzde ve vücutta kızarıklık, baş ağrısı, hipotansiyon, senkop, bulantı, kusma ve karın kramplarıdır.^[39] Çalışmamızda iloprostun sıçanlar üzerinde herhangi bir yan etkisi gözlenmemiştir.

Yukarıdaki literatür bilgilerinden de anlaşılacağı gibi kullandığımız 3 ilaç ödem ve yangının tedavisinde kullanılacak en ideal ilaçlardandır. Diklofenak sodyumun parenteral, oral ve lokal formülleri şu anda klinikte rutin olarak kullanılmaktadır. İloprost ise son yıllarda keşfedilen bir ilaç olup, intravenöz infüzyon ve inhalasyon yolu ile verilebilir.^[39] İntravenöz infüzyon şeklinde verilmesi hasta uyumunu güçleştirmekte ve tedavinin sürekliliği için yatarak tedavi zorunluluğu oluşturmaktadır.^[39,56] Pulmoner hipertansiyonlu ve akut akciğer ödemli hastalarda iloprost genellikle inhalasyon yolu ile verilmektedir.^[27,37,57-59] Çalışmamızda, intravenöz infüzyonun sıçanlarda uygulama zorluğu nedeniyle, iloprost periton içine enjekte edilerek verilmiştir. Literatürde bazı çalışmalarda genel anestezi altında jugüler kateterizasyon ile intravenöz infüzyon şeklinde verilmiştir.

Sonuç olarak, bu deneysel çalışma parenteral diklofenak sodyum ve iloprostun travmaya bağlı yumuşak doku ödemi gidermede izotonik sodyum ya da diklofenak jelden daha etkili olduklarını göstermiştir. Özellikle iloprostun damarlar üzerindeki etkileri, ezilme yaralanmalarında daha avantajlı bir ilaç olduğunu göstermektedir. Şu anda ilacın etkili ve klinik kullanıma uygun formüllerini geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Rod RS, Trent DS, Philip T. Essentials of anatomy and physiology. 5th ed. New York: McGraw Hill Higher Education; 2004.
2. Davies SL, Siau C, Gary J, Bennett GJ. Characterization of a model of cutaneous inflammatory pain produced by an ultraviolet irradiation-evoked sterile injury in the rat. J Neurosci Methods 2005;148:161-6.
3. Tavazzi B, Signoretti S, Lazzarino G, Amorini AM, Delfini R, Cimatti M, et al. Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats. Neurosurgery 2005;56:582-9.

4. Piper IR, Gorrioch MA, Souter MJ, Andrews PJ, Thomson D. Effects of diaspirin cross-linked haemoglobin on post-traumatic cerebral perfusion pressure and blood flow in a rodent model of diffuse brain injury. *Br J Anaesth* 1998;80:639-43.
5. Szczesny G, Veihelmann A, Nolte D, Messmer K. Changes in the local blood and lymph microcirculation in response to direct mechanical trauma applied to leg: in vivo study in an animal model. *J Trauma* 2001;51:508-17.
6. Barlow Y, Willoughby J. Pathophysiology of soft tissue repair. *Br Med Bull* 1992;48:698-711.
7. Noble KA. Pathophysiology corner: inflammation I. *J Perianesth Nurs* 2005;20:56-8.
8. Bertani S, Lussignoli S, Andrioli G, Bellavite P, Conforti A. Dual effects of a homeopathic mineral complex on carrageenan-induced oedema in rats. *Br Homeopath J* 1999;88:101-5.
9. Marrieh EN, Hoehn K. Human anatomy and physiology. 7th ed. Pearson-Benjamin Cummings, 2006.
10. Szczesny G, Olszewski WL, Deszczyński J. Post-traumatic lymphatic and venous drainage changes in persistent edema of lower extremities. [Article in Polish] *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2000;65:315-25.
11. Gradl G, Gaida S, Finke B, Lindenblatt N, Gierer P, Menger MD, et al. Supernatant of traumatized muscle induces inflammation and pain, but not microcirculatory perfusion failure and apoptotic cell death. *Shock* 2005;24:219-25.
12. Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, Meisel C, Roots I, Brockmüller J. Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:51-61.
13. Konstandinidou M, Kourounakis A, Yiangou M, Hadjipetrou L, Kovala-Demertzi D, Hadjikakou S, et al. Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metal-alloelement complexes. *J Inorg Biochem* 1998;70:63-90.
14. Mahgoub AA. Grapefruit juice potentiates the anti-inflammatory effects of diclofenac on the carrageenan-induced rat's paw edema. *Pharmacol Res* 2002;45:1-4.
15. Sacco S, Agnello D, Sottocorno M, Lozza G, Monopoli A, Villa P, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase tumor necrosis factor production in the periphery but not in the central nervous system in mice and rats. *J Neurochem* 1998;71:2063-70.
16. Takahashi M, Umehara N, Suzuki S, Tezuka M. Analgesic action of sustained release preparation of diclofenac sodium in a canine urate-induced gonarthrosis. *J Health Sci* 2001;47:464-7.
17. Marsolais D, Côté CH, Frenette J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug reduces neutrophil and macrophage accumulation but does not improve tendon regeneration. *Lab Invest* 2003;83:991-9.
18. Li MH, Yin LL, Cai MJ, Zhang WY, Huang Y, Wang X, et al. Design, synthesis, and anti-inflammatory evaluation of a series of novel amino acid-binding 1,5 diarylpyrazole derivatives. *Acta Pharmacologica Sin* 2005;26:865-72.
19. Selvam C, Jachak SM, Thilagavathi R, Chakraborti AK. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:1793-7.
20. Rautoma P, Santanen U, Avela R, Luurila H, Perhoniemi V, Erkola O. Diclofenac premedication but not intra-articular ropivacaine alleviates pain following day-case knee arthroscopy. *Can J Anaesth* 2000;47:220-4.
21. Khan AA, Dionne RA. COX-2 inhibitors for endodontic pain. *Endodontic Topics* 2002;3:31-40.
22. Brunner M, Dehghanyar P, Seigfried B, Martin W, Menke G, Müller M. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:573-7.
23. Choi MJ, Maibach HI. Elastic vesicles as topical/transdermal drug delivery systems. *Int J Cosmet Sci* 2005;27:211-21.
24. Rivers JK. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel for the treatment of actinic keratoses. *Skin Therapy Letter* 2004;9:1-3.
25. Escribano E, Calpena AC, Queralt J, Obach R, Doménech J. Assessment of diclofenac permeation with different formulations: anti-inflammatory study of a selected formula. *Eur J Pharmacol Sci* 2003;19:203-10.
26. Bhaskar K, Ramachandran S, Sridhar SK, Rajarajan AT, Ramkumar A, Sanathkumar K, et al. Biopharmaceutical and pharmacodynamic studies on topically applied diclofenac gel available in Indian market. *Boll Chim Form* 2004;143:208-10.
27. Siobal M. Aerosolized prostacyclins. *Respir Care* 2004;49:640-52.
28. Gryglewski RJ, Chłopicki S, Uracz W, Marcinkiewicz E. Significance of endothelial prostacyclin and nitric oxide in peripheral and pulmonary circulation. *Med Sci Monit* 2001;7:1-16.
29. Nasrallah R, Landry A, Scholey JW, Hébert RL. Characterization of the PG12/IP system in cultured rat mesengial cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:455-64.
30. Stratton R, Rajkumar V, Ponticos M, Nichols B, Shiwen X, Black CM, et al. Prostacyclin derivatives prevent the fibrotic response to TGF-beta by inhibiting the Ras/MEK/ERK pathway. *FASEB J* 2002;16:1949-51.
31. Jung S, Donhauser T, Toyka KV, Hartung HP. Propentofylline and iloprost suppress the production of TNF-alpha by macrophages but fail to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *J Autoimmun* 1997;10:519-29.
32. Czeslick EG, Simm A, Grond S, Silber RE, Sablotzki A. Inhibition of intracellular tumour necrosis factor (TNF)-alpha and interleukin (IL)-6 production in human monocytes by iloprost. *Eur J Clin Invest* 2003;33:1013-7.
33. Lehmann C, König JP, Dettmann J, Birnbaum J, Kox WJ. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on intestinal leukocyte adherence and microvascular blood flow in

- rat experimental endotoxemia. *Crit Care Med* 2001;29:1412-6.
34. Swartbol P, Truedsson L, Parsson H, Norgren L. TNF- α and IL-6 release from white blood cells induced by different graft materials in vitro are affected by pentoxifylline and iloprost. *J Biomed Mater Res* 1997;36:400-6.
35. Jörres A, Dinter H, Topley N, Gahl GM, Frei U, Scholz P. Inhibition of tumour necrosis factor production in endotoxin-stimulated human mononuclear leukocytes by the prostacyclin analogue iloprost: cellular mechanisms. *Cytokine* 1997;9:119-25.
36. Gao IK, Scholz P, Boehme MW, Norden C, Lemmel EM. A 7-day oral treatment of patients with active rheumatoid arthritis using the prostacyclin analog iloprost: cytokine modulation, safety, and clinical effects. *Rheumatol Int* 2002;22:45-51.
37. Baltalarlı A, Özcan V, Bir F, Aybek H, Saçar M, Önem G, et al. Ascorbic acid (vitamin C) and iloprost attenuate the lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities of rats. *Ann Vasc Surg* 2006;20:49-55.
38. Ekerdt R, Müller B. Role of prostanoids in the inflammatory reaction and their therapeutic potential in the skin. *Arch Dermatol Res* 1992;284:S18-21.
39. Bettoni L, Geri A, Danieli E, Cavazzana I, Antanioli C, Chiesa L, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol* 2002;21:244-50.
40. Mazzone A, Cusa C, Bucci L, Vezzoli M, Ghio S, Buggia I, et al. The effects of iloprost infusion on microcirculation is independent of nitric oxide metabolites and endothelin-1 in chronic peripheral ischaemia. *Eur J Clin Invest* 1999;29:1-5.
41. Rowlands TE, Gough MJ, Homer-Vanniasinkam S. Do prostaglandins have salutary role in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:439-44.
42. Brock FE, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Corovic D, et al. Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. [Article in German] *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1477-82.
43. Eldor R, Raz I, Ben Yehuda A, Boulton AJ. New and experimental approaches to the treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2004;21:1161-73.
44. Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Lévesque 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.
45. Hotta N, Koh N, Sakakibara F, Nakamura J, Hamada Y, Hara T, et al. Effects of beraprost sodium and insulin on the electroretinogram, nerve conduction, and nerve blood flow in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 1996;45:361-6.
46. Veroux P, Veroux M, Macarone M, Bonanno MG, Tumminelli MG. Efficacy of a novel method of intravenous infusion of the prostaglandin analogue iloprost for the treatment of lower-limb critical ischemia: an open-label, nonrandomized study in two cohorts. *Curr Ther Res* 2004;65:255-65.
47. Di Renzo M, Pieragalli D, Meini S, De Franco V, Pompella G, Auteri A, et al. Iloprost treatment reduces TNF-alpha production and TNF-RII expression in critical limb ischemia patients without affecting IL6. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:405-10.
48. Müller B, Schmidtke M, Witt W. Action of the stable prostacyclin analogue iloprost on microvascular tone and permeability in the hamster cheek pouch. *Prostaglandins Leukot Med* 1987;29:187-98.
49. Aigner N, Petje G, Schneider W, Krasny C, Grill F, Landsiedl F. Juvenile bone-marrow oedema of the acetabulum treated by iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:1050-2.
50. Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F, Buoncompagni A, Scarazatti M, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:229-33.
51. Fiessinger JN, Schäfer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet* 1990;335:555-7.
52. Pusey CD. Commentary: iloprost for cholesterol emboli syndrome. *BMJ* 2002;324:609.
53. Zulian F, Costantini C, Montesco MC, Schiavon F, Zacchello F. Successful treatment of gangrene in systemic necrotizing vasculitis with iloprost. *Br J Rheumatol* 1998;37:228-30.
54. 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;87:560-4.
55. Petje G, Radler C, Aigner N, Manner H, Kriegs-Au G, Grill F. Pharmacological management of aseptic osteonecrosis in children. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1455-62.
56. Two randomised and placebo-controlled studies of an oral prostacyclin analogue (Iloprost) in severe leg ischaemia. The Oral Iloprost in Severe Leg Ischaemia Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:358-62.
57. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820-4.
58. Dembinski R, Brackhahn W, Henzler D, Rott A, Bensberg R, Kühlen R, et al. Cardiopulmonary effects of iloprost in experimental acute lung injury. *Eur Respir J* 2005;25:81-7.
59. Köksel O, Özdülger A, Ayaçoğlu B, Tamer L, Polat A, Sucu N, et al. The influence of iloprost on acute lung injury induced by hind limb ischemia-reperfusion in rats. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:235-41.