

## ASPIRİN'İN EKLEM KIKIRDAĞI DEJENERASYONUNA ETKİSİ The effect of aspirin on articular cartilage: An experimental study

Faruk Balkar<sup>1</sup>, Hatice Paşaoğlu<sup>2</sup>, Turhan Ökten<sup>3</sup>, Vedat Şahin<sup>4</sup>,  
Sabahattin Muhtaroğlu<sup>5</sup>

**Özet:** Aspirin'nin eklem kıkırdağı dejenerasyonuna etkisini araştırmak için 24 tavşanın sağ diz eklem kıkırdağında multipl defektler oluşturduktan sonra tavşanlar 3 gruba ayrıldı. I. grupta postoperatif ertesi gün, II. grupta 2 ay sonra günlük total 250 mg oral olarak 2 ay süreyle Aspirin verildi. Aspirin verilmeyen III. grup (kontrol grubu) ve I. gruptaki tavşanlar operasyondan 2 ay sonra II. gruptakiler ise 4 ay sonra öldürülerek diz eklem kıkırdağında prostaglandin miktarı ölçümü ve histolojik inceleme yapıldı. I. ve II. grubun kıkırdağında prostaglandin miktarları birbirine yakındı. III. grupta ise çok yüksek ve diğer gruplara göre aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.01$ ). Histolojik olarak I. grupta kıkırdak defektlerinde belirgin bir tamir sürecinin varlığı, II. grupta bu tamirin daha az olduğu, III. grupta ise bunu yetersiz olduğu görüldü. Sonuç olarak; osteoartrit özellikle erken döneminde Aspirin'nin eklem kıkırdağı dejenerasyonuna karşı önleyici etkisi olduğu söylenebilir.

**Summary:** To examine the effect of Aspirin on cartilage degeneration, we formed 3 groups of eight rabbits after producing multiple defects on articular cartilage of right knees of 24 rabbits. The administration of Aspirin 250 mg per day began right after the operation, and continued two months in group I. On other hand it started two months later and continued two months in group II. The rabbits both in the group III (control-untreated) and group I were sacrificed two months after the operation, where as, the rabbits in group II were sacrificed four months after the operation to examine the articular cartilage histologically and to measure the quantity of prostaglandin. The prostaglandin values were close to each other in group I and II. The values were very high in the group III, and the difference between this group and the other groups was statistically significant ( $p<0.01$ ). Histologically, there was marked restoration of the cartilage defects in group I, and less in group II, and insufficient in group III. In conclusion; we can say that Aspirin has an inhibition effect on cartilage degeneration especially, during early period of osteoarthritis.

**Anahtar Kelimeler:** Aspirin, Eklem kıkırdağı

**Key Words:** Aspirin, Cartilage articular

Birçok ilaç veya maddenin ( NSAID, cortisone, trypsin, vs) normal ve osteoartrit eklem kıkırdağına etkisi invivo veya invitro olarak araştırılmıştır (1,4,8,11-13,19). NSAID' ların osteoartritteki etkisi primer olarak dejeneratif hadisenin kendisine karşı seçici bir etki olduğunu gösteren objektif bir bulgu yoktur (18). Klinikte sık olarak kullanılan salisilatlar içinde Aspirin'inin daha etkili bir ilaç olmasından dolayı geniş bir kullanım alanı vardır (17,18). Bu gibi ilaçların etki mekanizmalarını incelemek veya biyokimyasal

araştırmalar için eklem kıkırdağına çok sayıda lokal mekanik, fiziksel veya kimyasal müdahaleler yapılarak deneysel osteoartrit zemini oluşturulmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında; travma, ısı, dondurma, asidler, infeksiyöz materyal, lokal kıkırdak defekti, kıkırdakta multipl yüzeysel kesiler, sublüksasyon veya lüksasyon, eklemde instabilite, devamlı kompresyon, baskı klemp tekniği, eklem hareketinin kısıtlanması, tekrarlanan ağırlık yüklenmesi, eklem içi yabancı cisim, kondrolitik enzim enjeksiyonu sayılabilir (1,3,5,8,10,11,15,16,18,19).

Çalışmamızda tavşan diz modelinde subkondral kemiğe kadar uzanan multipl kıkırdak defektleri ile deneysel osteoartrit oluşturularak Aspirin' in

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Ortopedi ve Travmatoloji. Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>, Araş.Gör.Dr.<sup>4</sup>,  
Biyokimya. Doç.Dr.<sup>2</sup>, Öğr.Gör.Dr.<sup>3</sup>, Patoloji. Doç.Dr.<sup>5</sup>.

özellikle dejenerasyonun ilk ve daha geç dönemlerinde etkisini araştırmayı amaçladık.

## METODLAR

Cerrahi işlemler: 24 adet genç beyaz tavşan i.m. ketamine hydrochloide 100 mg/kg ile uyutulduktan sonra hepsinde sağ diz traş edildi ve Betadine (povidone-iodine) ile ameliyat yeri boyandıktan sonra sağ diz parapatellar insizyonla artrotomi yapılarak özel olarak hazırlanmış standart sivri uçları olan turmikla femur kondili ve patella eklem yüzlerinde kıkırdak kalınlığınca uzunlamasına multipl defektler oluşturuldu. Ameliyat sonrası serbest bırakılan tavşanlar 3 gruba ayrıldılar. I. gruptaki tavşanlara (8 tavşan) ameliyattan bir gün sonra başlanarak 2 ay süreyle (1) total günlük doz 250 mg olacak şekilde oral Aspirin verildi.(15). 2 ayın sonunda tavşanlar öldürülerek femur kondilar kısmı ve patella tetkik için ayrıldı. II. grub tavşanlarda Aspirin' e ameliyattan 2 ay sonra başlandı ve 2 ay süreyle verildikten sonra yine tavşanlar öldürülerek (ameliyattan 4 ay sonra) patella ve femoral kondil kısmı ayrıldı. III. gruptaki tavşanlarda Aspirin kullanılmadı ve kontrol grubu olarak ameliyattan 2 ay sonra öldürüp yine aynı amaçla patella ve femoral kondil kısımları ayrıldı.

*Prostaglandin Ölçümü:* Eksize edilerek ayrılan patellalar aynı gün incelemeye tabi tutularak kıkırdak dokusunda Prostaglandin ayırımı ve kantitatif ölçümü Radioimmunoassay metodu (3H) Prostaglandin E Kiti kullanarak yapıldı (2).

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Mann-Whitney U ve Kruskal Walls Varyans testleri ile yapıldı.

*Histolojik inceleme:* Eksize edilen femur kondil kısımları dekalsifiye edildi. Kıkırdak ve subkondral kemiği içine alan kesitler yapılarak toluidine blue ve rutin hematoxylin ve eosin tekniği ile boyandı.

## BULGULAR

*Makroskopik gözlem:* Ameliyat sırasında oluşturulan uzunlamasına defektler III.grubtaki dizlerde belirgindi. Bir vakada patella eklem yüzünde kıkırdakta ülserasyon vardı. Genellikle

eklem yüzleri opak, parlaklığı azalmış ve konturu düzensizdi. Tedavi süresi sonlarına doğru belirgin derecede hareket kısıtlılığı gelişen 3 dizde aşırı derecede sinovial hipertrofi, fibrozis ve yapışıklıklar görüldü (Resim 1). Hareket kısıtlılığı bulunmayan diğer dizlerde bu bulgular minimal derecede idi. II. grubta eklem yüzlerinde minimal derecede ve zor seçilen bir düzensizlik vardı. Ayrıca karşı taraf diz eklem kıkırdığına göre parlaklıkta azalma vardı (Şekil 2). Bu gruptaki 2 dizde minimal derecede sinoviyal hipertrofi vardı, ancak tedavi süresi içinde hiçbir dizde hareket kısıtlılığına rastlanmadı. I. gruptaki dizlerde eklem kıkırdığı karşı tarafın kıkırdığı gibi parlak, mavimsi beyaz renkte ve düzgün konturlu idi (Şekil 3).

*Mikroskopik gözlem:* (1) Aspirin verilmeyen kontrol grubunda (III. grup) kıkırdak defektlerinin genişlemiş ve derin olduğu, hatta bazen subkondral kemiğe kadar uzandığı görüldü (Şekil 4). Buna karşılık II. grupta defektlerin genişliği ve derinliği azalmış olduğu izlendi (Şekil 5). I. grupta ise defektler önemli derecede düzelmisti (Şekil 6). (2) III. grupta kondrositlerin genişlemiş defektlere yakın yerlerde ve büyük kümeler halinde oldukları görüldü (Şekil 4), buna karşılık I. ve II. grubta daha küçük kondrosit kümeleri izlendi. (3) III. grupta kıkırdakta değişik derecelerde fibrillasyon vardı. II. grupta genel olarak fibrillasyon yoktu, ancak minimal derecede sinovial hipertrofisi bulunan iki dizde bazı yerlerde kıkırdak fibrillasyonu vardı. I. grupta kıkırdak yüzeyi relatif olarak sağlamdı ve genel olarak defektler aşık bir şekilde ya kaybolmuş ya da küçülmüş ve yüzeyleşmişti.

*Kıkırdaktan prostaglandin E değeri:* I. grup ile II. grupta ölçülen prostaglandin miktarları birbirine yakındı. I. grupta ortalama prostaglandin değeri 44.87 pg / mg , standart sapma 7.28 , II. grupta ise ortalama prostaglandin değeri 48.05 pg / mg, standart sapma 8.21 olarak bulundu. III. Grup Prostaglandin miktarları I. ve II gruba göre çok yüksekti. Bu grupta ortalama prostaglandin değeri 459.06 pg / mg, standart sapma 70.46 olarak saptandı. I. ve II gruplarla kontrol grubu (III. grup) arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.01$ )(Tablo 1). I. ve II. gruplar arasındaki fark önemsizdi (Tablo 2)( $P > 0.05$ ). Üç grubu birbirleriyle karşılaştırdığımızda sonucun anlamlı olduğunu gördük (Tablo 3) ( $P < 0.01$ ).

**Tablo 1.** Kontrol grubu ile I. ve II. grup arasındaki farklar, standart sapma, U ve p değerleri

Grup	n	X + SX	SD	U	p
Kontrol	8	459.06 ± 24.89	70.46		
I. grup	8	44.87 ± 2.57	7.28	16.54	p < 0.01
II. grup	8	48.05 ± 2.90	8.21	16.39	p < 0.01

**Tablo 2.** I. ve II. grup arasındaki fark ve standart sapma

Grup	n	X + SX	SD
I. grup	8	44.87 ± 2.57	7.28
II. grup	8	48.05 ± 2.90	8.21

U = 40, P > 0.05

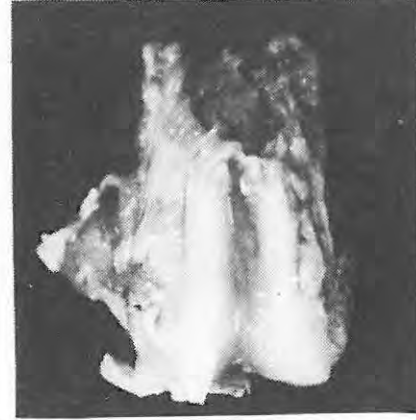
**Tablo 3.** Üç grubun birbiriyle karşılaştırılması

Grup	n	Medyan	Min - Max
I. grup	8	45.23	32.95 - 54.40
II. grup	8	47.75	33.29 - 58.82
III. grup (kontrol)	8	467.77	343.27 - 568.22

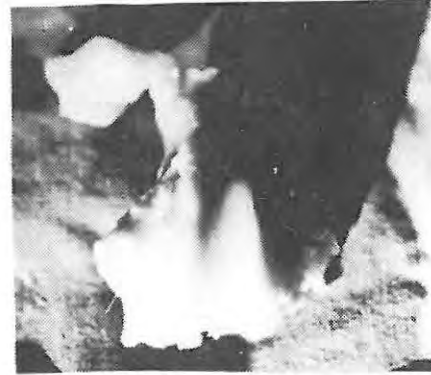
Kw = 15.605, P < 0.0



**Şekil 1.** III. grup'tan (Kontrol) bir femur distal eklem yüzü. Kıkırdaktaki defektler ve sinoviyal hipertrofi görülmektedir.



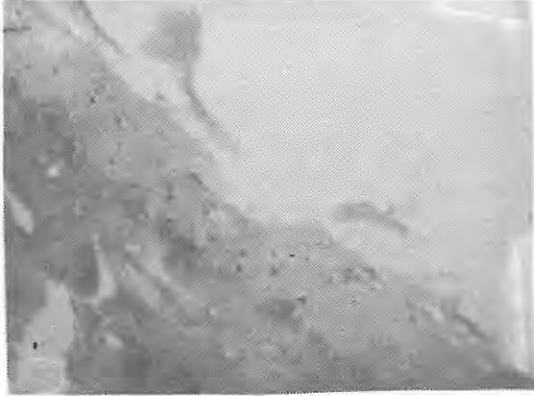
**Şekil 2.** II. grup'tan bir femur distal eklem yüzü. Dikkatli bakıldığında ancak görülebilen kıkırdak düzensizliği ve parlaklıkta azalma görülmektedir.



**Şekil 3.** I. grup'tan bir femur distal eklem yüzü. Normale çok yakın bir eklem kıkırdağı izlenmektedir



**Şekil 4.** III. grup'tan (Kontrol) histolojik görünüm. Genişlemiş kıkırdak defekti ve yakındaki kondrosit kümeleri görülmektedir (H.E x125).



Şekil 5. II. grup'tan histolojik görünüm. Tam kapanmamış bir kıkırdak defekti izlenmektedir (H.E x 75).



Şekil 6. I. grup'tan histolojik görünüm. Kıkırdak yüzeyindeki tamir çok etkili (H.E x 125).

## TARTIŞMA

Osteoartrit'de eklem kıkırdağının fibrilasyonu en erken görülen gros değişiktir (5,7,18). Bu nedenle deneysel osteoartrit zemini oluşturulurken genellikle kıkırdakta fibrilasyona neden olabilecek müdahaleler yapılmakta veya kıkırdak defektleri oluşturulmaktadır (3,10,11,18,19). Eklem kıkırdağındaki yüzeysel laserasyonlar genellikle osteoartrit ile sonuçlanmadığı ancak eklem konturunu bozan büyük defektlerin bu sonucu

doğurabileceği belirtilmektedir (3). Bu nedenle OA zemini elde etmek için deney hayvanlarımızın diz eklemlerinde subkondral kemiğe kadar uzanan multipl defektler oluşturan ve dolayısıyla eklem konturunu bozan özel tırmık kullandık.

Osteoartritte kondrositlerin hipermetabolik aktivite gösterdikleri (9,16), ancak bunun rejenerasyona bir katkısı olmadığı bilinen bir gerçektir. Salisilatlar hem normal hemde artritik eklem kıkırdağı üzerine etki ettikleri, ancak bu etkinin artritik kıkırdakta daha fazla olduğu söylenir (6,11,12,19). Salisilatlar bu etkiyi prostaglandin sentezinde esas olan Cyclo-oxygenase enzimini inhibe ederek yapmaktadırlar (4,6,12,14,17,19). Bunun yanında osteoartritin erken safhasında kıkırdak ekstrasellüler matriksinde prostaglandinlerin sentezinde artış olduğu söylenir (10,11). Nitekim Aspirin verilmeyen (III. Grup-kontrol) deney hayvanlarımızın kıkırdaklarında prostaglandin değerleri Aspirin tedavisi uyguladığımız I. ve II. gruptakilere göre belirgin derecede yüksekti (Tablo 1) ( $P < 0.01$ ). Bu durum Aspirin'in I. ve II. grupta kıkırdakta prostaglandin sentezini inhibe ettiğini göstermektedir. Ancak I. ve II grupta prostaglandin değerleri birbirine yakın olmasına rağmen Aspirin tedavisine geç başladığımız II. grupta gros ve histolojik eklem kıkırdağının rejenerasyon durumu ameliyat sonrası hemen Aspirin tedavisine başladığımız I. gruptaki kadar belirgin ve efektif değildi. Aslında kontrol grubu dışında farklı sürelerde Aspirin tedavisi uygulanan iki grup oluşturmamızın sebebi bu durumu somut bulgularla açığa çıkarmaktı. Genel olarak bu konu ile ilgili görüşler, Aspirin'in kıkırdak harabiyeti fazla olmadığı osteoartritin erken safhasında faydalı olabileceği çevresinde birleşmektedir (1,15,18). Burada Aspirin'in sadece sekonder osteoartrit'in değil primer osteoartritin de erken safhasında aynı olumlu etki gösterebileceği söylenebilir.

Sonuç olarak; analjezik ve anti-inflamatuvar etkisinden faydalandığımız Aspirin primer veya sekonder osteoartritin özellikle erken safhasında kullanılırsa dejenerasyonu önleyebilir.

## KAYNAKLAR

1. Chrisman OD, Snook GA, Wilson TC: The protective effect of aspirin against degeneration of human articular cartilage. *Clin Orthop* 84:193-196, 1972.
2. Dekel S, Lenthall G, Francis MJO: Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture: an experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg* 63-B:(2)178-184, 1981.
3. Ehrlich MG, Mankin HJ, Jones H, Grossman A: Biochemical confirmation of an experimental osteoarthritis model. *J Bone Joint Surg* 57-A:(3)392-396, 1975.
4. Fujimori A, Tsutsumi M, Fukase M, Fujita T: *J Bone Miner Res* 4:(5),697-704, 1989
5. Hough, JR AJ, Sokoloff L: Pathology of osteoarthritis. In McCarty DJ (ed): **Arthritis and Allied Conditions: a text book of rheumatology**. Lea and Febiger, Philadelphia 1989, pp 1571-1593.
6. Howell DS: Etiopathogenesis of osteoarthritis. In McCarty DJ (ed): **Arthritis and Allied Conditions: a text book of rheumatology**. Lea and Febiger, Philadelphia 1989, pp 1595-1604.
7. Kelly MA, Insall JN: Historical perspectives of chondromalacia patellae. *Orthop Clin N Amer* 23:517-521, 1992.
8. Lack W, Bösch P, Lintner F: Influence of trypsin on the regeneration of hyaline articular cartilage. *Acta Orthop Scand* 57:123-125, 1986.
9. Mankin HJ, Johnson ME, Lippiello L: Biochemical and metabolik abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. *J Bone Joint Surg* 63-A:131-139, 1981.
10. McDevitt C, Gilbertson E, Muir H: An experimental model of osteoarthritis; early morphological and biological changes. *J Bone Joint Surg* 59-B:(1)24-35, 1977.
11. Palmoski MJ, Colyer RA, Brandt KD: Marked supression by salicylate of the augmented proteoglycan synthesis in osteoarthritic cartilage. *Arth Rheum* 23:83-91, 1980.
12. Palmoski MJ, Brandt KD: Relationship between matrix proteoglycan content and effects salicylate and indomethacin on articular cartilage. *Arth Rheum* 26: 528-53, 1983.
13. Palmoski MJ, Brandt KD: Effect of salicylate on proteoglycan metabolism in normal canine articular cartilage in vitro. *Arth Rheum* 22:746-754, 1979.
14. Paulus HE, Furst DE: Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In McCarty DJ (ed): **Arthritis and Allied Conditions: a text book of rheumatology**. Lea and Febiger, Philadelphia 1989, pp 507-543.
15. Roach JE, Tomblin W, Eyring EJ: Comparison of the effects of steroid, aspirin and sodium salicylate on articular cartilage. *Clin Orthop* 106:350-356, 1975.
16. Schwartz ER: Chondrocyte structure and function. In McCarty DJ (ed): **Arthritis and Allied Conditions: a text book of rheumatology**. Lea and Febiger, Philadelphia 1989, pp 289-295.
17. Shearn MA: Antipyretic, anti-inflammatory, analgesics. In Meyers FH, J awetz E, Goldfien A (eds): **Review of Medical Pharmacology**. Lange Medical Publications, California 1980, pp 280-294.
18. Simmons DP, Chrisman OD: Salicylate inhibition of cartilage degeneration. *Arth Rheum* 8:960-969, 1965.
19. Slowman-kovacs SD, Albrecht ME, Brandt KD: Effects of salicylates from osteoarthritic and contralateral knees of dogs with unilateral anterior cruciate ligament transection. *Arth Rheum* 32:486-490, 1989.