

**DENEYSEL GUT ARTRİTİNDEKİ İLTİHABIN NEDENİ VE
BU TÜR ARTRİTE ULTRASONUN ETKİSİ ÜZERİNE
BİR ARAŞTIRMA**

Dr. Yavuz ÖZÜGÜL*

Ö Z E T :

1981 - 1982 yılları arasında yapılan bu çalışmamızda, deneysel olarak oluşturulan akut gut artriti üzerine ultrasonun etkisi araştırıldı. Deney hayvanı olarak kullanılan köpeklerin iki diz eklemi- ne MSU kristali enjekte edildi ve dizlerden birine ultrason uygulandı. 7 saat sonra aspire edilen eklem sıvısında MSU kristallerinin PMN lökositler tarafından fagosite edildiği ışık mikroskobu altında görüldü. LDH, PGF₂ α, asit fosfataz miktarları, ultrason uygulanan grupta daha yüksek bulunarak, akut gut artritinde ultrason uygulamasının sakıncalı olabileceği kanısına varıldı.

S U M M A R Y :

In this study, carried out between 1981 - 1982, the effect of ultrasound on the experimentally induced gouty arthritis is assessed. MSU crystals were injected into two knee joints of each experimental animal (dogs) and ultrasound applied to one joint of each animal. MSU crystals were seen to have been phagocyted by PMN leukocytes in the joint fluid aspirated after 7 hours which was examined under light microscope. It is concluded that ultrasound could be harmful in the treatment of acute gouty arthritis as LDH, PGF₂ α and acid phosphatase levels were found to be higher in the fluids of ultrasound treated joints.

G İ R İ Ő :

Gut tekrarlayan atakları, genellikle başlangıç yeri olarak I. metatarsofalangeal olmak üzere ekstremite eklemlerinin içinde ve etrafında mono sodyum urat toplanmaları yapan, eklem harabiye-

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

tinio yol açabilen, serum ürat konsantrasyonunda artma ile seyreden, pürin metabolizması bozukluğuna bağlı bir hastalıktır (1, 3, 15, 16). Gutta kalıtımında önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (2). Akut gut krizinin patogeneğinde mono sodyum ürat (MSU) kristallerinin hücrelerde mekaniksel hasar meydana getirmesiyle hücre işi maddelerin, lizozomal ve sitoplazmik enzimlerin sinoval sıvıda inflamasyonu başlattığı bugün hemen hemen bütün araştırmacıların kabul ettiği mekanizmadır.

Birçok araştırmacı deney hayvanlarına, eklem içine MSU kristali verip ortalama 4 saat sonra eklem sıvısına aspire ederek polimorf nüveli lökositlerin ürat kristallerini fagozite ettiklerini göstermişlerdir. Bu araştırmacılar arasında H. Ralph Schumacher, Paul Fishbein, Paulding Phelps, Rose Tse, Ronald Krauser, Joseph Lee Hollander, Daniel J. Mc Carty, Jr. sayılabilir. Bu araştırmacılar deney olarak genellikle köpekleri kullanmışlar, Polimorf nüveli (PMN) lökositlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan lizozomal ve sitoplazmik enzimlerden bahsetmişler fakat kesin bir değer vermemişlerdir (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15).

Deney hayvanı olarak kullanılan köpeklerin diz eklemlerine MSU kristalleri verilerek elde edilen gut artritinde kristallerin PMN lökositler tarafından fagozite edildiği varsayılırsa bu lökositlerin parçalanmasıyla ortaya çıkacak olan laktik dehidrojenaz (LDH), prostaglandin, asitfosfataz değerlerinin de artış göstereceği beklenebilir. Böyle bir çalışmanın amacı deneysel gut artritinde :

- a) MSU kristallerinin, PMN lökositler tarafından fagozite edilip edilmediğini göstermek,
- b) İltihap oluşmasında önemli yeri olan LDH, prostaglandin, asit fosfataz gibi enzimlerin kantitatif olarak değerleri bulunarak, bir artış gösterip göstermediği ve gut artritinde iltihabi reaksiyonun oluşması üzerine ne denli etkili olabileceğinin araştırılması,
- c) Akut gut artritinde ultrason tatbikinin etkilerini saptamaya yöneliktir.

Yukarıda sayılan durumlar gözönüne alınarak böyle bir çalışmaya gidilmiştir.

MATERYAL VE METOD :

Bu çalışma 1981 - 1982 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve aynı fakültenin Tıbbi ve Cerrahi Araştırma laboratuvarları ile Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarlarında yapılmıştır.

Deney hayvanı olarak 22 karışık tür ve cinsiyette köpek kullanılmıştır. 22 köpekten 15 i dişi, 17 si erkektir. Deney hayvanlarından beşi kontrol grubuna alınmıştır. Geri kalan 17 köpek, 30 mg/kg. sodyum pentobarbital (Nembutal) intravenöz olarak verilerek bayıltılmış, sonra arka bacaklarının diz eklemleri ve etrafındaki kıllar traşlanmıştır. Traşlanan saha steril ameliyat eldiveni giyilmek suretiyle mersolle temizlenmiştir. 15 mikron boyunda olan büyük MSU kristalleri steril cam çubuk ile öğütülerek, ortalama 2 mikron boyunda küçük MSU kristalleri elde edildi. Bu sentetik kristaller 3 saat 180°C de tutularak sterilize edildi. Steril serum fizyolojikte MSU kristallerinin % 5 lik solüsyonu hazırlandı. Yukarıda anlatıldığı gibi hazırlanan köpeklerin arka bacaklarının diz eklemlerine steril bir enjektörle % 5 lik MSU kristallerinin solüsyonundan 4 er cc enjekte edildi. Enjeksiyon yaparken eklem travmatize edilmemesine azami dikkat gösterildi. Kontrol gruptaki 5 köpeğin tek diz eklemine de aynı şartlarda steril 4 cc serum fizyolojik verildi. Eklemleri içine MSU kristali verilen 17 köpeğin enjeksiyondan 2 dakika sonra sol eklem çevresine 1 W/cm² olmak üzere 5 dakika süre ile sirküler olarak ultrason tatbik edildi. Ara madde olarak vazelin kullanıldı. (Burada kullanılan ultrason cihazı, Medikal Elektronik Ltd'in yaptığı cihazdır). Daha sonra takibe alındı: 6,5 - 7 saat sonra, ultrason tatbik edilen dizde diğer dize göre daha belirgin şişlik ve kızarıklık meydana geldi. 7 saat sonra eklemdaki sıvı steril şartlarda aspire edilerek steril tüplere toplandı. Elde edilen sıvıdan LDH, asit fosfataz ve PGF₂ α tayin edildi. LDH ve asit fosfataz hemen çalışıldı. Prostaglandinler, etil asetat fazına çekildikten sonra -20°C de dipfrizde bekletildi LDH tayini için 3349 No. lu Merck - I - Test (optimierter UV - Test) kiti kullanıldı. Asit fosfataz tayini «Coleman junior II A Spectrophotometer model 6 20 «A" ile ölçüldü PGF₂ α tayininde sayım işlemi Packard Counter Scintillation aleti ile yapıldı.

Aspire edilen diz eklem sıvıları, 3 er tanesinde her üç enzimin çalışılması için yeterli miktarda gelmedi. Bu nedenle LDH, 14 er eklem sıvısında çalışıldı. $PGF_{2\alpha}$ ise 17 ultrasonuz ve 15 ultrason uygulanan eklem sıvısında saptandı.

Asit fosfataz, LDH ve $PGF_{2\alpha}$ nın istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı. Kontrol grup ile ultrasonuz, kontrol grup ile ultrasonlu ve ultrasonuz grup ile ultrason alan grup arasındaki farkın önemlilik kontrol testi, Student'in «t» testi kullanılarak yapıldı. Metin içindeki sayısal değerler ortalama - standart hata (SH) olarak verildi.

BULGULAR :

22 deney hayvanından 5 tanesi kontrol grupta idi deneylerden 7 saat sonra aspire edilen eklem sıvısındaki LDH, prostagladin ve asit fosfataz değerleri saptandı.



Resim : 1 Işık mikroskobu altında PMN lökositler, M.S.U. kristalleri ve P.M.N. lökositler tarafından fagosite edilen MSU kristallerinin görünüşü.

Aspirasyondan hemen sonra ışık mikroskobu altında PMN lökositler tarafından fagosite edilen MSU kristalleri izlendi ve ışık mikroskobu altında resimleri çekildi. (Resim : 1)

I — MSU kristali enjekte edilerek ultrason uygulanan 17 diz eklem sıvısından elde edilen bulgular.

- a) Deney hayvanlarında en düşük asit fosfataz değeri 1.05 U/Lt., en yüksek değer 2.85 U/Lt. olarak bulunup, ortalama değer 1.911 ± 0.212 U/Lt. olarak saptandı.
- b) Deney hayvanlarında en düşük $PGF_{2\alpha}$ değeri 62 Pg/ en yüksek değer ise 670 Pg/ml. olarak bulunup ortalama değer 216.2 ± 39.1 Pg/ml. olarak saptandı.
- c) Deney hayvanlarında en düşük LDH değeri 67 U/Lt., en yüksek değer ise 869 U/Lt. olarak bulunup ortalama değer 235.8 ± 58.2 U/Lt. olarak saptandı.

II — MSU kristali enjekte edilerek ultrason uygulanmayan 17 diz eklem sıvısından elde edilen bulgular :

- a) Deney hayvanlarının en düşük asit fosfataz değeri 0.04 U/Lt., en yüksek değer 2.6 U/Lt. olarak bulunup, ortalama değer 1.242 ± 0.223 U/Lt. olarak saptandı.
- b) Deney hayvanlarında en düşük $PGF_{2\alpha}$ değeri 35 Pg/ml., en yüksek değer ise 178 Pg/ml. olarak bulunup, ortalama değer 108.4 ± 10.8 Pg/ml. olarak saptandı.
- c) Deney hayvanlarında en düşük LDH değeri 10 U/Lt., en yüksek değer ise 753 U/Lt., olarak bulunup, ortalama değer 135.2 ± 48.9 U/Lt. olarak saptandı.

III — Kontrol grupta elde edilen değerler :

- a) En düşük asit fosfataz değeri 0.023 en yüksek değer ise 0.06 U/Lt. olarak bulunup, ortalama değer 0.040 ± 0.007 U/Lt. olarak saptandı.
- b) En düşük $PGF_{2\alpha}$ değeri 9 Pg/ml., en yüksek $PGF_{2\alpha}$ değeri ise 110 Pg/ml. olarak bulunup, ortalama değer 50.0 ± 17.0 Pg/ml. olarak saptandı.
- c) LDH değeri 0 idi.

TARTIŞMA VE SONUÇ :

Kaynakların taranmasında deneysel olarak MSU kristali verilerek gut artriti oluşturulan olgulara ultrasonun herhangi bir etkisi olup olmadığı hakkında bir çalışmaya rastlanılamamıştır, ancak J.S. Faries, Mc Carty Jr., J.L. Hollander, Plulding Phelps, J. Pyenson, H. Ralph Schumacher, P. Fishbein, R. Tse, r. Krauser, W.R. Wallingford gibi araştırmacıların çalışmalarında deneysel artritte MSU kristallerinin PMN lökositler tarafından fagozite edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada da PMN lökositlerin MSU kristallerini fagozite ettiği, ışık mikroskopu altında gösterilmiş olup, diğer araştırmacıların bulgularına paralellik göstermektedir.

Diz eklemine MSU kristali enjekte edildikten sonra ultrason uygulanan 17 diz eklem sıvısında ortalama asit fosfataz değeri 1.911 ± 0.212 U/Lt. olarak bulunmuştur, oysa ultrason uygulanmayan 17 deney hayvanının diz eklem sıvasındaki ortalama asit fosfataz değeri $1,242 \pm 0.223$ U/Lt. dir. Bu iki değer in istatistiksel karşılaştırılmasında $P < 0.05$ olup, ultrason uygulanan grup lehine anlamlıdır.

Diz eklemine serum fizyolojik verilen kontrol grubundaki olguların asit fosfataz değer ortalaması 0.040 ± 0.007 U/Lt. dir.

Ultrason uygulanmayan ve MSU kristali verilen 17 diz eklem sıvısındaki bu değer ortalama 1.242 ± 0.223 U/Lt. dir. İstatistiksel yöntemle $P < 0.001$ olup, kontrol grubuna göre anlamlı çıkmıştır.

Kontrol grubunun ultrason uygulanan grupla karşılaştırılmasında, ortalama asit fosfataz değeri 1.911 ± 0.212 U/Lt. olup, istatistiksel sonuç $P < 0.001$ dir. Bu da asit fosfatazın kontrol grubuna göre ultrasonlu grupta anlamlı artış gösterdiğini saptamaktadır.

Diz eklemine MSU kristali enjekte edildikten sonra ultrason uygulanan 15 diz eklem sıvısında ortalama $PGF_{2\alpha}$ değeri 216.7 ± 39.1 Pg/ml. olarak bulunmuştur. Ultrason uygulanmayan 17 diz eklem sıvısında ise 108.4 ± 10.8 Pg/ml. dir. Bu iki değer in istatistiksel olarak karşılaştırılmasında $P < 0.02$ olup, ultrason uygulanan grup lehine anlamlıdır.

Kontrol gruptaki olguların ortalama $\text{PGF}_{2\alpha}$ değeri 50.0 ± 17.0 Pg/ml. dir.

Ultrason uygulanmayan $\text{PGF}_{2\alpha}$ değeri 103.4 ± 10.8 Pg/ml. dir. İstatistiksel yöntemle $P < 0.01$ olup, kontrol grubuna göre anlamlıdır.

Kontrol grubunun ultrason uygulanan grupla karşılaştırılmasında, ortalama $\text{PGF}_{2\alpha}$ değeri 216.7 ± 39.1 Pg/ml. olup, istatistiksel sonuç $P < 0.005$ dir. Bu da $\text{PGF}_{2\alpha}$ nın kontrol grubuna göre, ultrasonlu grupta anlamlı bir artışını göstermektedir.

Diz eklemine MSU kristali enjekte edildikten sonra ultrason uygulanan 14 diz eklem sıvısında ortalama LDH değeri 235.8 ± 58.2 U/Lt. dir. Ultrason uygulanmayan 14 deneğin diz eklem sıvısındaki ortalama LDH değeri 135.2 ± 48.9 U/Lt. dir. Bu iki değer istatistiksel olarak karşılaştırılmasında $P < 0.2$ olup, ortalama değer ultrason uygulanan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kontrol grubundaki olguların LDH değeri 0 bulundu. Bu durumda, ultrason uygulanan ve uygulanmayan gruplarla karşılaştırılmasında, kontrol grubuna göre her iki grupta da artış saptandı. Kontrol grubundaki LDH değerinin 0 bulunması doğal sonuçtur. Çünkü LDH in hücre parçalanması sonucu ortaya çıktığı bilinen bir gerçektir.

Langevin, Krusen, Kottke, Ellwood, O. Brien Jr., Vlieger, Shriber, Summer, Patrick gibi araştırmacılar, ultrasonun önemli biyolojik etkileri olarak, kompleks biyokimyasal molekülleri şekillendirme, membran ve kan hücrelerinin permeabilitesini arttırma, hem arter hemde venlerde vazodilatasyon yaparak periferik kan akımını arttırma, inter sellüer masaj, sellüer baskı yaptığını ve hücre parçalayıcı etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Her ne kadar ultrason kan dolanımını arttırarak metabolitlerin vücuttan arınmasına yardımcı oluyorsa da, MSU kristali verilerek meydana getirilen gut artritinin iyileşmesinde etkili bulunmamıştır. Ultrason uygulanan deneklerin eklem sıvılarından elde edilen LDH, $\text{PGF}_{2\alpha}$, asit fosfataz değerleri, ultrason uygulanmayan grup ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı artış

lar göstermektedir. Bu durum ultrasonun hücrenel yıkıma neden olmasıyla açıklanabilir ve akut gut artritinde ultrason uygulanmasının zararlı olabileceği sonucu ortaya çıkar.

KAYNAKLAR

- (1) Bauer, W. and Krane, S.M., Duncan, G.G. (editör) : Gout. Diseases of Metabolism. Fifth edition, P. 805 -849, W.B. saunders Comp., 1964. Philadelphia and London.
- (2) Check, W.A. : The gout gene. Arch. Intern. Med. vol. 139 : 957, 1979.
- (3) Cohen, H., Copeman, W.S.C. (editor) : Gout. Textbook of the Rheumatic Diseases. Second edition, P. 348 -408, The Williams and Wilkins Comp., 1955. Livingstone L.t.d. Edinburgh and London.
- (4) Denko, C.W. :Effect of prostaglandins in urate crystal inflammation. Pharmacology : vol. 12 : 331 -339, 1974.
- (5) Faires, J.S., Mc Carty, D.J. : Acute arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals. Lancet Vol. 2 : 682 -684, 1962.
- (6) Hoffstein, S. and Weissmann, G. : Mechanisms of lysosomal enzyme release from leukocytes. Arthritis and Rheum. Vol. 18 : 153 -164, 1975.
- (7) Mc Carty, D.J., Hollander, J.L. : İdentification of urate crystals in gouty synovial fluid. Ann. İtern. Med. Vol. 54 : 452 -360, 1961.
- (8) Mc Carty, D.J., Phelps, P., Pyenson, J. : Crystal - İnduced inflammation in canine joints. I. An experimental model with quantification of host response. J. Exp. Med. Vol. 124 : 99 -114, 1966.
- (9) Mc Carty, D.J., Kozin, F. : An overview of cellular and molecular mechanisms in crystal - induced inflammation. Arthritis and Rheum. Vol. 18 : 757 -763, 1975.
- (10) Phelps, P., Mc Carty, D.J. : Crystal - İnduced inflammation in canine joints, II importance of polymorphonuclear leukocytes. J. Exp. Med. Vol. 124 : 115 -125, 1966.
- (11) Schumacher, H.R., Fishbein, P., phelps, P., Tse, R., Krauser, R. : Comparison of sodium urate and calcium pyrophosphate crystal phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. Effects of crystal size and other factors. Arthritis and Rheum. Vol. 18 : 783 -792, 1975.
- (12) Schumacher, H.R., Phelps, P. : Sequential changes in human polymorphonuclear leukocytes after urate crystal phogocytosis, An electron microscopic study. Arthritis and Rheum. Vol. 14 : 513 -526, 1971.
- (13) Talbott, J.H., Yü, T.F. : Gout and Üric Acid Metabolism. Stratton intercontinental medical book comp. 1976. New York.
- (14) Wyngaarden, J.B., Hollander, J.L. (editor) : The etiology and pathogenesis of gout, Arthritis and allied condition. Eighth edition. P. 1071 -1111. Lea, Febiger comp. 1976. London.
- (15) Yenil, O. : Gut. Hareket Sistemi Hastalıkları. S. 57 -77. Sermet Matbaası. 1974.
- (16) Yü, T.F., Katz, W.A. (Editor) : Gout and pseudogout, Rheumatic diseases diagnosis and management. P. 697 -730. J.B. Lippincott Comp. 1977. Phila.