SAVREMENO SPREČAVANJE REMODELIRANJA KOLENOG ZGLOBA I AFUNKCIONALNOSTI KOD SPORTSKIH POVREDA ELEKTROFOREZOM

Slaviša Đurđević

VMI, Vojnomedicinska akademija

Sažetak

Cilj rada je bio sagledati koncentracije acetilsalicilne kiseline (ASK), unete peroralno i elektroforezom (EF) u kolenu zglob kod sportskih povreda 8 padobranaca sa oštećenjem meniskusa uz određivanje obima kolena i ugla njegove pokretljivosti. **Metodom** tečnomasene spektrometrije (HPCL) kvantikovana je koncentracija leka unetog na oba načina, a uglomerom i pantljikom određivani su obim zdravog i povređenog kolena i amplituda pokreta. **Rezultati istraživanja** testirani su Studentovim t-testom za male parne uzorke, te je zapažena visokosignifikantnija koncentracija leka $p < 0,001$, unetog jednokratno EF u meniskus u odnosu na petodnevni peroralni unos leka, te viša koncentracija u sinovijalnoj tečnosti u odnosu na meniskus. Upoređivana je razlika centralnog obima zdravog i povređenog kolena i amplituda pokreta oštećenog zgloba kod obe grupe ispitanika 5. dana po EF i zapažena statistički značajnija pokretljivost i manja razlika obima zdravog u odnosu na povređeno koleno u grupi sa EF, sa pragovnom značajnošću $p < 0,005$. **Zaključak:** Elektroforetska aplikacija medikamenta u kolenu zglob, signifikantnije utiče na smanjenje inflamacije i prevenciju anatomskog remodeliranja zgloba, uz njegovu veću funkcionalnost u odnosu na peroralni unos leka.

Ključne reči : elektroforeza, sportske povrede kolena, remodeliranje

Uvod

Koleni zglob kao značajan hipomohlion biodinamičke poluge donjeg ekstremiteta, izložen je kod padobranaca jakim silama dinamičkog udara i mikrotrauma, čime se stvara pogodno tlo za njegovu hroničnu inflamaciju, oštećenje meniskalnih struktura, te anatomsko remodeliranje i smanjenu funkcionalnost. Zato je iznalaženje načina za umanjene ove simptomatologije i znakovnosti od velikog značaja u biomedicinskom, antropološkom i sportsko-borbenom aspektu (Leopold i sar., 2003).

Jontoforeza ili elektroforeza (EF) predstavlja bezbolan i efikasan način unosa leka lokalno u tkivo putem galvanske struje, čime se izbegavaju sistemski i neželjeni efekti leka. Na ovaj način postiže se veća koncentracija leka u ciljnom tkivu, koji je, pored toga, i reaktivniji zbog jonskog stanja, te u tkivu ostaje duže, u odnosu na peroralni ili parenteralni put primene (Kalia i sar., 2004).

Pod dejstvom razlike potencijala-napona, vrši se usmereno kretanje jona i dipolnih molekula, među kojima su i lekovi, ka suprotno naelektrisanjoj elektrodi, pri čemu se lek vezuje za tkivo, ostvarujući brži i duži terapijski efekat. Efekti elektroforezom primenjenog leka održavaju se do četiri dana. Zbog toga je ovaj način primene leka naročito pogodan u reumatologiji, kod sportskih povreda, u traumatologiji, neurologiji, dermatovenerologiji, ginekologiji i šire u kliničkoj praksi. Preduslov da se lek primenjuje jontoforezom jeste da je on hidrosolubilna, male molekulske mase, i da lako disosuje na jone (Kostić, 2000).

Acetilsalicilna kiselina (ASK) po hemijskoj strukturi je ortooksibenzoeva kiselina, sa analgoantipiretičkim, antiinflamativnim i antiagregacionim delovanjem. Pored ostalih nestereoidnih antiinflamativnih lekova, ASK se često koristi u tretmanu sportskih povreda, lečenju zglobnog reumatizma, za brži oporavak kod mišićnog premora u medicini sporta i sl. (Jezdimirović, 2002; Demirtas i sar., 1998). Ovaj lek ispunjava navedene preduslove da se primenjuje putem jontoforeze.

Materijal i metode

Istraživanje je izvedeno na 8 pacijenata, sportskih padobranaca, muškog pola, starosti od 27 do 48 godina, koji su obavili preko 500 padobranskih skokova i imali oštećenje meniskusa kolena dijagnostifikovanog klinički, ultrasonografski i 64-slajsnim skenerom, a potom patohistološki po ortopedskoj intervenciji artroskopski. Ispitanici su bili podeljeni u 2 grupe. Prvoj grupi od 4 ispitanika per os je aplikovana acetilsalicilna kiselina jednokratno u dnevnoj dozi od 500 mg 5 dana sukcesivno, dok je drugoj grupi od 4 ispitanika, sa takođe oštećenom i inflamiranom meniscealnom hrskavicom, jednokratno elektroforezom, jačinom struje u $X=7$ mA i trajanjem aplikacije od 20 min. sa katode aplikovana acetilsalicilna kiselina 500mg u 5 ml redestilovane vode, tj. desetopostotni rasvor. Svi ispitanici su bili mezomorfne konstitucije po Šeldonu, BMI manjeg od 24 i imali simptome inflamacije, funkcioleze sa izraženim algezičnim senzacijama, ograničenom pokretljivošću i po završenom konzervativnom i fizioterapijskom tretmanu bez zadovoljavajućih rezultata.

Na pripremljenu kožu inflamiranih zglobova fiksirane su transversalno fleksibilne gumirane ugljenikove elektrode, obložene sa četiri sloja gaze natopljene fiziološkim rastvorom NaCl. Na katodu, površine 150 cm², naneto je 5 ml 10% rastvora ASK (0,500 g ASK), rastvorene u redestilovanoj vodi. Površina anode bila je 100 cm². Biološka doza galvanske struje iznosila je 140 mAmin (7mA x 20 min) (Đurđević, 2001; Meselj, 1943).

Nakon završene EF, urađena je punkcija sinovijalne tečnosti, te biopsični uzorak hijaline meniscalne hrskavice, pri ortopedskoj intervenciji menicsethomiae artroskopski izvedene. Uzorci tkiva meniskalne hrskavice kiselom hidrolizom prevedeni su najpre u gel, a potom u sol stanje. Zatim je metodom tečnomasene spektrometrije (engleska skraćenica HPLC) određivana koncentracija leka u sinovijalnoj tečnosti kolene pukotine, te hrskavici meniskusa, tj. u artikularnim tkivima, koja je izražavana u µg/g tkiva (Batheja i sar., 2006).

Za HPLC analizu korišćen je uređaj *HPLC WATERS 2695 Alliance system*, povezan sa ZQ masenim detektorom *WATERS-Single quuadropo*. Proces inflamacije je sagledavan patohistološki (bojenje preparata hematoksilin-eozinom).

Standardan antropometrijski pokazatelj inflamacije u kliničkom smislu bio je centralni obim inflamiranog kolenog zgloba u poređenju sa neinflamiranim (razlika obima) kod svakog ispitanika i njegova amplituda pokreta u smislu fleksije i ekstenzije povređenog zgloba merena 5. dana po EF.

U statističkoj obradi podataka korišćen je Studentov t-test za male neparne uzorke (DOS-ov statistički paket), kao i regresiona analiza sa korelacijom. Statistička značajnost koncentracija medikamenata je postojala ukoliko je $p < 0,001$, a antropometrijskih parametara: obima kolena i amplitude pokreta (u stepenima), ukoliko je $p < 0,005$.

Rezultati

Najpre su klinički bili sagledani simptomi i znaci traumatsko-inflamatorne lezije meniskalnih struktura kolena, sa konstatovanim algezičnim senzacijama, redukcijom amplitude pokreta, krepitacijama te ultrasonografski i multislajsnim skenerom verifikovanim

oštećenjem kartilaginoznih struktura meniskusa kolena sa ispoljenim edemom kutisa (obim zgloba povećan za 3-5 cm), crvenilom, lokalnim porastom temperature, merenoj digitalnim termometrom (temperatura kože bila je viša u proseku za 1,2°C). Inflamacija je potom verifikovana i histopatološki. Određivana je razlika centralnog obima povređenog – inflamiranog kolenog zgloba u cm u odnosu na zdrav zglob i njegova amplituda pokreta (fleksija i ekstenzija) u stepenima po Debruneru, nakon 5 dana od aplikacije leka EF kao klinička i antropometrijska obeležja, a rezultati prezentovani u Tabeli 1.

Tabela 1. Centralni obimi kolena i amplitude pokreta kod peroralnog i intavenskog unosa leka

Table 1. Central width knee end amplitude of movement inperoral and intravenosus aplication of drugs

Variable	X±SD		t-test	p
Razlika centralnog obima oštećenog i zdravog kolena u cm	Per os	EF	3,28	<0.005
	4,72±0.32	2,42±0.38		
Fleksija inflamiranog kolena u °	103±0.65	115±0.25	3,48	<0.005
Ekstenzija oštećenog kolena u °	162±0.30	171±0.44	3,39	<0.005

Koncentracija ASK u sinovijalnoj tečnosti i hrskavici pacijenata, koji su peroralno višednevno uzimali lek radi saturacije u tardžet tkivima, upoređivana je sa koncentracijom acetilsalicilne kiseline unete jednokratno, jontoforezom u kolenu zglob. Pri artroskopskoj meniscetomiji uzimani su uzorci tkiva radi kvantificiranja medikamenta u njima, sinovijalne tečnosti (uzorak od 2 ml) i hrskavice meniskusa (po 10 grama biopsičnog debridmana) i određivana HPCL metodom, te upoređivana koncetracija unetog leka na oba načina (Đurđević i sar., 2006). Zatim je testirana značajnost razlika koncentracija leka. U Tabeli 2, prikazana je koncentracija leka uneta per os i elektroforezom, dok je na Dijagramu 1 upoređena koncentracija medikamenta u sinovijalnoj tečnosti i hrskavičavom oštećenom meniskusu kolena kod pacijenata gde je putem EF unet lek.

Tabela 2. Koncentracija acetilsalicilne kiseline u sinovijalnoj tečnosti unete per os i EF.

Table 2. Concentration ASA in synovial liquid applicated peroral end ionophoretical.

Variable	X±SD		t-test	p
Conc.acetylsalicylic.acid synovial fluid(µg/g)	per os	EF	11.5	<0.001
	5.80±0.45	61.12±0.32

Grafikon 1. Koncentracija acetilsalicilne kiseline u sinovijalnoj tečnosti i hrskavici unete EF
Figure 1. Concentration ASA in synovial liquid and cartilage applied iontophoretically.

Diskusija

Acetilsalicilna kiselina primenjena jontoforezom vrlo brzo prodire u kožu, potkožno tkivo i sinovijalnu tečnost oštećenih kolennih zglobova, za razliku od sistemski – per os unetog leka.

Nađene razlike u koncentraciji ASK u koži, sinovijalnoj tečnosti i hrskavici inflamiranih zglobova mogu da se objasne time što je kartilaginozna struktura periepifizne hrskavice dublje pozicionirana od kutisa i sinovijalne tečnosti, veće je specifične gustine, čvršće je konzistencije površinskog sloja hrskavice usled gusto isprepletanog kolagena, mineralizovanog matriksa sačinjenog od mukopolisaharida, i prisustva hondrocita. Zbog toga je prodor ASK u hrskavicu znatno slabiji nego u kožu, potkožno tkivo i sinovijalnu tečnost inflamiranog zgloba (Leopold i sar., 2003).

S obzirom na to da se hijalina periepifizna zglobna hrskavica minimalno hrani preko slabo razvijene periosealne vaskulature, a većim delom osmotskom perfuzijom iz sinovijalne tečnosti uslovljenom gradijentom koncentracije, preko koje se vrši i metabolička razmena, samim tim će i koncentracija ASK u hrskavici narastati u funkciji vremena po prestanku elektroforetske primene leka, zbog njegove visoke koncentracije u sinovijalnoj tečnosti (Kalia i sar., 2004).

Posle EF primene ASK postižu se višestruko veće koncentracije leka u zglobnim strukturama, nego ako se terapijske doze daju sistemski (per os ili parenteralno), pri čemu se lek duže zadržava i bolje vezuje za ciljno tkivo zbog jonsko-reaktivnije strukture. Pri tome, izbegavaju se neželjeni i sistemski efekti, postiže se i ušteda ukupne količine aktivne supstance, što je sve od neprocenjivog medicinskog i ekonomskog značaja i u sportu i u kliničkoj medicini (Kanikkannan, 2004; Osborne i sar., 2006).

Ujedno dolazi do reverzibilne – korisne fluktuacije (smanjenja) obima kolena 5. dana po EF, povećanja amplitude pokreta i regresije simptomatologije kod EF aplikacije leka, značajnije nego kod peroralne aplikacije nesteroidnog salicilatnog antireumatika.

Zaključak

Koncentracija acetilsalicilne kiseline elektroforezom unete u sinovijalnu tečnost meniscepatičnog kolena povređenih pacijenata, statistički značajno je viša od koncentracije ASK u sinovijalnoj tečnosti inflamiranog zgloba unete per os. Koncentracija medikamenta će rasti u hrskavici u funkciji vremena, usled nivelacije gradijenata koncentracije leka, pošto se hrskavica hrani uglavnom iz sinovijalne tečnosti procesom osmoze.

Razlika centralnog obima zdravog i povređenog kolena kao antropometrijski pokazatelj inflamacije i traumatskog oštećenja signifikantno je bila manja 5. dana po EF kod padobranaca, sa jontoforetskom aplikacijom leka u odnosu na padobrance sa meniskalnom lezijom kod kojih je peroralno aplikovan nesteroidni antireumatik.

Amplituda pokreta kolena, kako fleksija, tako i ekstenzija, kao validan antropometrijski i biomehanički parametar, bila je statistički značajnije veća u grupi ispitanika sa elektroforetskom aplikacijom medikamenta.

Zato se metoda elektroforetske aplikacije leka može predložiti kao metoda izbora kod sportskih povreda kolena i drugih zglobova i u kliničkoj preksi, čime bi se značajno smanjio stepen deformiteta istih, te ostvarila uspešnija prevencija njihove funkcionalnosti u antropološkom, biomedicinskom i kliničkom smislu.

Reference

- Batheja P, Thakur R, Michaniak B. Transdermal iontophoresis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006;127-138.
- Demirtas RN, Oner C. The treatment of lateral epicondylitis by iontophoresis of sodium salicilate and sodium diclofenac. *Clin Rehabil.* 1998;(12):23-9.
- Đurđević S, Milenković D, Đurović A. Acetylsalicylic acid concentration in synovial fluid and cartilage of inflamed joint in domestic pig after iontophoresis. *Jugoslavica Physiologica et Pharmacologica acta.* Beograd. 2006;42(2):123-8.
- Đurđević S. Istraživanje uticaja fizikalnih agenasa na laktaciju. Doktorska disertacija. Univerzitet u Nišu. 2001;123-138.
- Jezdimirović M. Osnovi farmakoterapije i gotovi lekovi ad us. vet. Univerzitet u Beogradu, 2002;(5):257-9.
- Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. *Adv. Drug. Deliv.Rev.* 2004;(56):619-658.
- Kanikkannan N. Iontophoresis-based transdermal delivery systems. *Bio Drugs.* 2002;(16):339-7.
- Kostić O. Fizikalna medicina i rehabilitacija. Univerzitet u Nišu. 2000;147-158.
- Leopold SK, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S.(). Corticosteroid compared with Hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J. Bone Joint Sur. Am.* 2003;(85-A.p.):197-203.
- Meselj DV. Kratki učebnik fizikalne terapije. Meddiz, Moskva. 1943;56-68.
- Osborne HR, Allison GT. Treatment of plantar fasciitis by LowDye taping and iontophoresis: short term results of a double blinded, randomised, placebo controlled clinical trial of dexamethasone and acetic acid. *Br J Sports Med.* 2006;(40):545-9.

MODERN PREVENTION OF REMODELING OF KNEE JOINT AND THE LACK OF SPORT FUNCTIONALITY BY MEANS OF ELECTROFORESIS

Slaviša Djurdjević

Abstract

The goal of this research was to overview concentration of aceticisalic acid (ASK), applied perorally by electrophoresis (EF) into the knee joint for sport injuries of 8 parachutists with damaged meniscus along with determination of knee width and angle of its movement. The concentration of the given medicine was quantified by methods of liquid-mass spectrometry (HPCL) while by means of meter and gravitational angle-meter the difference was determined according to width of healthy and injured knee and amplitude of movement. **Research results** were tested by means of Student t-test for small pair of examples, and we observed a significant amount of drug $p < 0,001$, administered per a short period of time into EF in meniscus compared to a five-day peroral application of the drug, and therefore higher concentration in synovial liquid compared to meniscus. The difference between central width of healthy and injured knee and amplitude of movement of injured joint for both groups of examiners was compared during the period of 5 days according to EF. We observed statistically significant improvement in movement and smaller difference in the width of healthy tissue compared to injured tissue of the knee in the group with EF, with the importance of $p < 0,005$. **Conclusion:** The distribution of drug by electrophoresis into the knee joint, significantly affects reducing of inflammation and prevention of anatomical remodeling of the knee joint, along with its higher functionality compared to peroral application of drug.

Key words: electrophoresis, sport knee injuries, remodelin