

پیشگیری از فیروز داخل مفصلی با آنتی‌بادی علیه فاکتور رشد اندونلیال عروق

(استفاده جدید از داروی بواسی زوماب در خرگوش)

*دکتر محمد جعفر امامی، *دکتر فریدون مجتهد جابری، **دکتر نگار آذریپرا، ***دکتر امیررضا وثوقی، ****دکتر نادر تنیده

«دانشگاه علوم پزشکی شیراز»

خلاصه

پیش‌زمینه: پیشگیری از فیروز داخل مفصلی از طریق داروها و روش‌های جراحی مختلف، مقوله مهمی در ارتوپدی مدرن می‌باشد. این مطالعه جهت تعیین اثر داروی بواسی زوماب بر فیروز داخل مفصلی در خرگوش‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها: فیروز داخل مفصلی با برداشتن استخوان کورتیکال در سمت داخل کوندیل فمور سمت راست ۳۰ خرگوش سفید زیر بیهوشی القا شد. خرگوش‌ها به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل سرم نمکی گرفتند، گروه یک تزریق؛ تحت تزریق داخل مفصلی داروی بواسی زوماب (۲/۵ mg/kg) و گروه دو تزریق، تحت دو تزریق داخل مفصلی در روز عمل جراحی و ۱۴ روز بعد از آن قرار گرفتند. چهل و پنج روز بعد از جراحی، حیوانات قربانی شدند. شدت فیروز با میزان دامنه حرکت مفصل، مقیاس چسبندگی ماکروسکوپی و متغیرهای میکروسکوپی سنجیده شدند.

یافته‌ها: اگرچه اختلاف معناداری بین گروه‌های کنترل و یک تزریق از لحاظ متغیرهای ماکروسکوپی (دامنه حرکت مفصل و مقیاس چسبندگی) دیده نشد اما از لحاظ میکروسکوپی، همه متغیرها به جز بافت گرانولاسیون در گروه یک تزریق بهتر بودند. گروه دو تزریق در مقایسه با گروه یک تزریق، نه تنها از لحاظ دامنه حرکت مفصل ($p=0/001$) و مقیاس چسبندگی ($p=0/012$)، بلکه از لحاظ تمامی متغیرهای میکروسکوپی، به جز میزان سلول‌ها و بافت گرانولاسیون، نسبت به گروه یک تزریق برتری داشتند.

نتیجه‌گیری: اگرچه تک دوز تزریق داخل مفصلی بواسی زوماب در پیشگیری از ایجاد فیروز داخل مفصلی موثر است، اما تزریق مجدد آن باعث نتایج بهتری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فیروز، مفاصل، فاکتور رشد اندونلیال عروق، خرگوش، تزریق

دریافت مقاله: ۴ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۱ بار؛ پذیرش مقاله: ۱۰ روز قبل از چاپ

Arthrofibrosis Prevention by Antibody against Vascular Endothelial Growth Factor

(A Novel Use of Bevacizumab in Rabbits)

*Mohammad Jafar Emami, MD; *Fereidoon Mojtahed Jaberi, MD; **Negar Azarpira, MD;

Amir Reza Vosoughi, MD; *Nader Tanideh, DVM, MPH, PhD

Abstract

Background: Prevention of arthrofibrosis by different drugs and surgical techniques is an essential issue in modern orthopaedics. This study investigated the effect of bevacizumab on intra-articular fibrosis in a rabbit animal model.

Methods: Arthrofibrosis was induced in right stifle joint of thirty male white rabbits by removing the cortical bone of femoral condyle in medial gutter under general anesthesia. The rabbits were randomly divided into three equal groups. The control group received intra-articular injection of saline; the "one-injection" group received a single dose of bevacizumab (2.5 mg/kg), and the "two-injection" group received two intra-articular injections on the day of operation and 14 days later. Forty five days after the surgery, the animals were sacrificed. The severity of fibrosis was assessed by range of motion of the stifles, macroscopic adhesion score, and histopathologic variables.

Results: Although no statistical difference was seen between the control group and the "one-injection" group in terms of range of motion and macroscopic evaluation, the histopathologic variables in prevention of arthrofibrosis, except for the granulation tissue, were significantly better in the "one-injection" group. The "two-injection" group in comparison to the "one-injection" group was better not only in range of motion evaluation ($p=0.001$) and visual adhesion score ($p=0.012$), but also in most of the histopathologic variables, except for the cell count and granulation tissue.

Conclusions: Two injections of bevacizumab for prevention of arthrofibrosis resulted in better outcome than single injection.

Keywords: Fibrosis; Joints; Vascular endothelial growth factor; Rabbits; Injection

Received: 4 months before printing ; Accepted: 10 days before printing

*Orthopaedic Surgeon, Bone & Joint Diseases Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, IRAN.

**Pathologist, Transplant Research Center, Pathology Department, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, IRAN.

***Resident of Orthopaedic Surgery, Bone & Joint Diseases Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, IRAN.

****Pharmacologist, Stem Cell & Transgenic Technology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, IRAN.

Corresponding author: Amir Reza Vosoughi, MD

Bone & Joint Diseases Research Center, Chamran hospital, Chamran Blvd, Shiraz, Iran

E-mail: vosoughiar@hotmail.com

The article is the First Prize winning entry in the 19th Congress of Iranian Orthopaedic Association, October 2011.

The article has published in *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012 Nov;98(7):759-64.

مقدمه

فیروز داخل مفصلی، هیپرپلازی بافت فیروز غیرطبیعی درون و اطراف مفصل، یکی از مهم‌ترین عوارض صدمات درون مفصلی، جراحی، عفونت و آرتروپلاستی مفصل می‌باشد.^(۱-۳) ناتوان کننده‌ترین علائم بالینی آن کاهش دائمی حرکت مفصل، درد و ضعف عضلانی است.^(۴) ناتوانی‌های زانوی دچار چسبندگی داخل مفصلی از سایر مفاصل شدیدتر می‌باشد. فیروز داخل مفصلی با تغییرات اساسی در کینماتیک مفصل زانو می‌تواند به سائیدگی پیشرفته منجر شود.^(۲،۵)

بهترین استراتژی، پیشگیری از ایجاد آن می‌باشد.^(۴) عمل‌های جراحی متعدد^(۴،۶) و داروهایی مثل سم بوتولینوم^(۷)، هیالورونان^(۸)، چیتوزان^(۹)، پروتئوگلیکان دکورین^(۱۰)، داروهای ضد التهابی^(۱۱)، میتومیسین سی^(۱۲) و اثرات ممانعتی هیالورونیک و غشا آمینونیک^(۱۳) به‌عنوان کاهنده فیروز داخل مفصلی به اثبات رسیده‌اند.

مکانیزم دقیق ایجاد فیروز داخل مفصلی هنوز به‌صورت واضح بیان نشده است. اگرچه پروسه‌های التهابی و پاسخ‌های ایمنی نقشی اساسی دارند^(۲،۳). جدیداً کنترل سیتوکاین‌ها و فاکتورهای التهابی به‌عنوان عوامل کم‌کننده فیروز داخل مفصلی بیان شده‌اند^(۱۴،۱۵). فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) به‌عنوان قوی‌ترین واسطه تنظیم‌کننده عروق^(۱۶)، تاثیرات متعددی در ایجاد چسبندگی دارد. جدای از آنژیوژنز، این فاکتور باعث افزایش نفوذپذیری عروق، مهاجرت سلول‌های التهابی و در نهایت ایجاد ماتریکس خارج سلولی و قرارگرفتن کلاژن در بافت‌ها می‌شود^(۲،۱۷). همچنین آزاد شدن این فاکتور از فیبروبلاست‌ها و مونوسیت‌ها ثابت شده است^(۱۸). مطالعات مختلفی افزایش میزان این فاکتور را در بافت‌های دچار چسبندگی^(۱۹-۲۴)، آرتريت روماتوئید، سوریاژیس^(۶) و تصلب شرائین نشان می‌دهند.^(۲۵)

داروی بواسی‌زوماب به‌عنوان مونوکلونال آنتی‌بادی علیه IgG₁ قادر به جلوگیری از تاثير فیبروبلاست‌ها، ممانعت از انقباض کلاژن و القا مرگ سلول‌های فیبروبلاست در غلظت‌های بالا می‌باشد^(۲۶). همچنین، تولید فاکتور رشد تغییر دهنده بتا ۲ (TGF-β₂) به‌عنوان فاکتور اصلی ایجاد فیروز، توسط این دارو سرکوب می‌شود^(۲۷). اثرات این دارو در به تأخیر انداختن ایجاد آرتريت و ممانعت از چسبندگی داخل شکمی به اثبات رسیده است^(۱۷،۲۸).

مطالعه حاضر جهت بررسی تاثیر تزریق داخل مفصلی داروی بواسی‌زوماب در کاهش فیروز داخل مفصلی طراحی و اجرا شد.

مواد و روش‌ها

پس از تایید پروتکل عملی این طرح توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، تعداد ۳۰ خرگوش سفید بالغ جنس نر از نژاد نیوزلند با میانگین وزنی ۳/۲ کیلوگرم در نظر گرفته شدند. این حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاه حیوانات شامل دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی و ۱۴ ساعت در روشنایی و ده ساعت در تاریکی در قفس‌های ۶۰×۶۰×۶۰ سانتی‌متری در محیط بدون پاتوژن با دسترسی آسان به آب و غذا قرار گرفتند.

روش عمل جراحی

بیهوشی با تزریق داخل عضلانی کتامین (۱۰ mg/kg) و زیلازین (۸ mg/kg) صورت پذیرفت. یک دوز سفازولین (۵۰ mg/kg) به‌عنوان پیشگیری کننده عفونت به‌صورت داخل عضلانی قبل عمل جراحی تزریق شد. بعد از تراشیدن موی پای راست خرگوش، تمام عمل جراحی در شرایط استریل انجام شد. فیروز داخل مفصلی به نحوی که در مقالات قبلی بیان شده بود^(۱۵،۲۹) القا گردید. با برش جراحی در وسط و قدام مفصل زانو، پوست باز شد. آرتروتومی از سمت داخل و به موازات تاندون کشکک انجام شد. بعد از مشخص کردن سطح داخلی کوندیل استخوان ران، با کمک burr دندانپزشکی، استخوان کوندیل کورتیکال این

1. Botulinum toxin
2. Hyaluronan
3. Chitosan
4. Proteoglycan decerin
5. Mitomycin C
6. Psoriasis

بررسی میکروسکوپی: مفصل زانو همراه بافت‌های نرم اطراف آن خارج شد. نمونه در فرمالین بافر^۲ خنثی ده درصد ثابت و سپس در پلاک‌های پارافین قرار داده شد. برش‌های ۶ میکرومتری عمود بر محور استخوان ران زده شد و نمونه‌ها با هموتوکسیلین-آئوزین^۳ رنگ‌آمیزی شدند. اسلایدهای پاتولوژیک توسط پاتولوژیستی که از پروتکل تزریق اطلاع نداشت تحت بررسی دقیق قرار گرفتند. متغیرهای مختلفی شامل تعداد فیبروبلاست‌ها در بزرگ‌نمایی ۴۰۰ میکروسکوپ، تعداد سلول‌های التهابی، میزان ماتریکس کلاژنی، هیپرپلازی سینوویوم، میزان ایجاد بافت گرانولاسیون، تکثیر عروقی^۴ و وجود سلول‌های ژانت در زیر میکروسکوپ امتیازدهی شدند. امتیازات صفر، یک، دو و سه به ترتیب نشان‌گر عدم وجود، کم، متوسط و شدید بودن آن متغیر بودند^(۷,۳۱,۳۲).

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام شد. متغیرهای کمی با آزمون پارامتری t و متغیرهای کیفی با آزمون غیرپارامتری کای دو^۵ (χ^2) و فیشر^۶ بررسی شدند. تحلیل داده‌ها به صورت جداگانه بین گروه‌های کنترل و یک تزریق و همچنین بین گروه‌های یک و دو تزریق انجام گردید. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جراحی به‌خوبی توسط ۳۰ خرگوش تحمل شد. دو خرگوش در طی مطالعه بدون دلیل خاصی مردند (یکی از آنها در گروه کنترل و دیگری در گروه یک تزریق). یک خرگوش نیز به علت آرتريت عفونی از گروه دو تزریق از مطالعه خارج شد. نکروز پوستی در یکی از خرگوش‌های گروه دو تزریق دیده شد اما مفصل زانو سالم بود. این نمونه از لحاظ امتیازدهی میکروسکوپی، امتیاز صفر کسب کرد. در ۱۷ مورد شل‌شدگی بین‌ها دیده شد. امتیازهای متغیرهای مختلف در جدول ۲ بیان شده است.

ناحیه به مساحت ۱۰×۵ میلی‌متر و به عمق ۳ میلی‌متر برداشته شد، به نحوی که استخوان کانسولوس زیر آن نمایان شد. بعد از شستشوی کامل مفصل، زخم بسته شد و مفصل زانو در خم شدگی کامل با یک پین اندازه ۱/۶ میلی‌متر ثابت گردید.

خرگوش‌ها به‌صورت اتفاقی به سه گروه ده‌تایی تقسیم شدند. حیوانات گروه یک تزریق و دو تزریق، تحت تزریق داخل مفصلی با داروی بواسی‌زوماب به میزان ۲/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن^(۱۷) قرار گرفتند. این میزان دارو پس از رقیق شدن با سرم نمکی فیزیولوژیک ۰/۹٪ و رسیدن به حجم ۰/۸ میلی‌لیتر تزریق شدند. همین حجم سرم نمکی فیزیولوژیک درون مفصل زانوی خرگوش‌های گروه کنترل تزریق شد. خرگوش‌های گروه دو تزریق، دو هفته بعد مجدداً تحت تزریق داخل مفصلی بواسی‌زوماب با دوز ۲/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند.

بعد از عمل جراحی، بوپرنورفین به میزان ۰/۰۱ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن سه بار در روز، محلول استامینوفن به میزان ۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب برای سه روز و سه دوز سفازولین داخل عضلانی به تمامی خرگوش‌ها تجویز شد. چهل و پنج روز بعد از جراحی، خرگوش‌ها با دوز بالای پنتوتال به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن کشته شدند.

بررسی ماکروسکوپی: پس از کشیدن پین‌ها، دامنه حرکت مفصل سنجیده شد. سپس مفصل با کمک چاقوی جراحی باز شد و بررسی ماکروسکوپی با کمک سیستم امتیازدهی تغییر یافته «روتکف»^(۳۰) (جدول ۱) انجام گردید.

جدول ۱. امتیازدهی چسبندگی ماکروسکوپی تغییر یافته

امتیاز	توصیف
۰	بدون چسبندگی
۱	چسبندگی ضعیف که با کشش ملایم دست از بین می‌رود
۲	چسبندگی متوسط که با کشش معمولی دست از بین می‌رود
۳	چسبندگی شديکده با تیغ جراحی از بین می‌رود

2. Buffered
3. Hematoxylin-eosin
4. Vascular proliferation
5. Chi-square test
6. Fisher's exact test

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار امتیازات متغیرهای میکروسکوپی و ماکروسکوپی در سه گروه

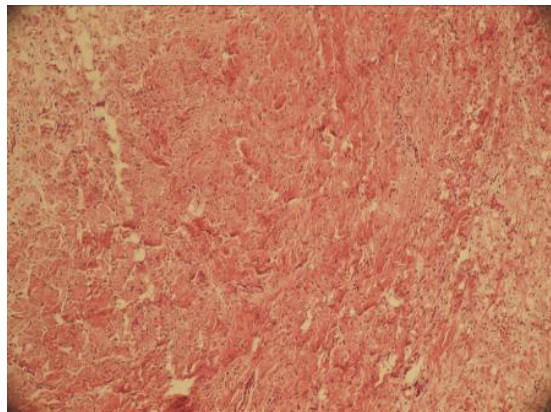
متغیرها	گروه کنترل میانگین (انحراف معیار)	گروه ۱ تزریق میانگین (انحراف معیار)	گروه ۲ تزریق میانگین (انحراف معیار)
دامنه حرکت مفصل (درجه)	۵۸/۳ (۱۰/۶)	۶۵/۵ (۱۳/۳)	۹۷/۷ (۰/۱۸)
امتیاز چسبندگی ماکروسکوپی	۲/۲ (۰/۶)	۱/۲ (۰/۶)	۰/۲ (۰/۴)
میزان سلول‌ها	۲/۶ (۰/۵)	۱/۵ (۰/۵)	۱/۳ (۰/۷)
تعداد فیبروبلاست‌ها	۱۵۲/۷ (۳۸/۷)	۱۰۱/۱ (۲۳/۱)	۶۰ (۲۲/۹)
وجود کلاژن	۲/۶ (۰/۵)	۱/۸ (۰/۶)	۱/۱ (۰/۵)
بافت گرانولاسیون	۲/۴ (۰/۷)	۲ (۰/۷)	۱/۱ (۰/۶)
تکثیر عروق	۲/۵ (۰/۵)	۲ (۰/۷)	۰/۵ (۰/۵)
سلول‌های التهابی	۲/۴ (۰/۵)	۱/۷ (۰/۴)	۱/۱ (۰/۳)
سلول‌های ژانت	۱/۷ (۰/۴)	۱/۱ (۰/۳)	۰/۵ (۰/۷)
هیپرپلازی سنیوم	۲/۵ (۰/۵)	۱/۴ (۰/۵)	۰/۵ (۰/۷)

عروق خونی ($p=0/036$) و وجود کلاژن ($p=0/037$) در گروه یک تزریق کمتر دیده شد (شکل‌های ۱ و ۲).

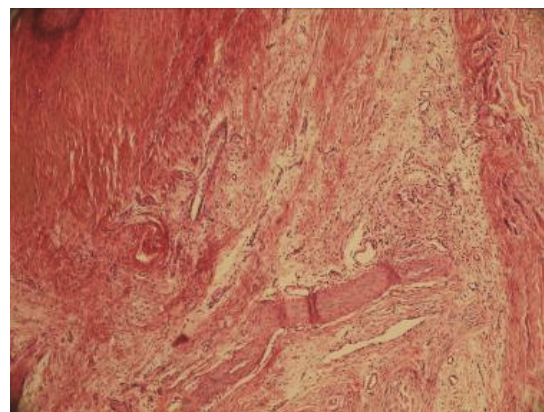
بین دو گروه یک و دو تزریق از نظر معیارهای ماکروسکوپی تفاوت آماری معنی‌دار وجود داشت. میانگین امتیاز ماکروسکوپی در گروه یک تزریق ۱/۲ و در گروه دو تزریق ۰/۲ بود ($p=0/012$). میانگین دامنه حرکت مفصل در گروه دو تزریق ۹۷/۷ درجه و در گروه یک تزریق ۶۵/۵ درجه بود ($p=0/001$). میانگین تعداد فیبروبلاست‌ها در میدان بزرگ‌نمایی بالای میکروسکوپ در گروه یک تزریق ۱۰۱/۱ و گروه دو تزریق ۶۰ بود ($p=0/002$). همچنین تعداد سلول‌های التهابی در گروه دو تزریق کم شده بود ($p=0/015$). تراکم عروق خونی جدید نیز در گروه دو تزریق کمتر بود ($p=0/028$) (شکل ۳).

میانگین حرکت مفصل در گروه کنترل ۵۸/۳ درجه و در گروه یک تزریق ۶۵/۵ درجه بود و بین میانگین دو گروه تفاوت معنی‌دار نبود ($p=0/222$). میانگین امتیاز ماکروسکوپی در گروه کنترل و گروه یک تزریق به ترتیب ۲/۲ و ۱/۲ بود و تفاوت معنی‌دار بین میانگین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/067$).

از نظر متغیرهای میکروسکوپی تفاوت آماری معنی‌دار بین این دو گروه دیده شد (غیر از بافت گرانولاسیون با $p=0/347$). تعداد سلول‌های التهابی و فیبروبلاست‌ها در گروه کنترل بیشتر بودند. سلول‌های ژانت نیز در گروه کنترل بیشتر دیده شدند ($p=0/015$). تعداد فیبروبلاست‌ها در گروه کنترل بیشتر بود ($p=0/003$). تراکم



شکل ۲. میزان سلول‌ها و کلاژن در گروه یک تزریق بیشتر از گروه دو تزریق مشاهده شد.



شکل ۱. وجود کلاژن و سلول‌های التهابی زیاد و تکثیر فیبروبلاست‌ها در گروه کنترل

فاکتور رشد اندوتلیال عروق با آسان کردن نشت سلول‌های التهابی از عروقی خونی، نقش مهمی در پروسه التهابی و ایمنی دارد که نهایتاً منجر به فیبروز می‌شود. علاوه بر آن سطح بالایی از این فاکتور در بیماران با چسبندگی‌های لگن^(۲۰)، رتینوپاتی دیابتی^(۲۲) و فیبروز ایدیوپاتیک ریه پیشرونده^(۲۴) دیده شده است.

بواسی‌زوماب با نام تجاری آواستین^۳ یک آنتی‌بادی نو ترکیب^۴ بر علیه فاکتور رشد اندوتلیال عروق می‌باشد که اثر کاهنده آن در فیبروز داخل پریتونیم^۵ و قرینه صدمه دیده با مواد باز به اثبات رسیده است^(۱۷،۲۷). تحقیق ما نیز اثر کاهنده فیبروز آن را داخل مفصل تایید نمود. اگرچه اثر مثبت با یک تزریق آن در معیارهای ماکروسکوپی دیده نشد اما متغیرهای میکروسکوپی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری داشتند. بنابراین یک تزریق درون مفصلی آن روش درمانی قابل قبول است.

دو تزریق بهترین نتایج را دارد. نتایج دو تزریق با نتایج «چانگ»^۶ و همکاران^(۳۵) همخوانی دارد. آنها دو تزریق را جهت تقویت اثر این دارو مفید می‌دانند. اگرچه «ایگناتوویچ»^۷ و همکاران^(۱۷) با یک تزریق آن به صورت داخل پریتونن در خرگوش از فیبروز جلوگیری کرده اما از آنجا که هم متغیرهای میکروسکوپی و هم متغیرهای ماکروسکوپی گروه دو تزریق در مطالعه حاضر نسبت به گروه یک تزریق اختلاف معناداری داشت، دو بار تزریق آن نتایج بهتری دارد. نیمه عمر بواسی‌زوماب حدود ۲۰ روز است^(۳۶) به همین جهت در این مطالعه محققان تصمیم گرفتند تزریق مجدد در دو هفته بعد انجام دهند.

اختلال در التیام زخم به‌عنوان عوارض جانبی مشکل‌ساز بواسی‌زوماب هنوز ثابت نشده است، شاید به‌دلیل هدف انتخابی این دارو باشد که فقط VEGF را مهار می‌سازد^(۳۷). نکروز پوستی در یک خرگوش در گروه دو تزریق دیده شد. از آنجا که مفصل زانو کاملاً بسته و فقط پوست نکروز شده بود، دلیل آن را تکنیک بد بخیه زدن دانستیم.



شکل ۳. میزان سلول‌های التهابی، فیبروبلاست‌ها و کلاژن در گروه دو تزریق کمتر از سایر گروه‌ها

بحث

فیبروز داخل مفصلی بعد از صدمات یا جراحی‌های داخل مفصلی از عوارض مهم در جراحی‌های ارتوپدی می‌باشد. پاتوژنز آن به‌صورت کامل شناخته نشده است اما پاسخ‌های التهابی و ایمنی در ایجاد آن دخالت دارند. «بوش»^۱^(۲) ابراز داشت که فیبروز داخل مفصلی نتیجه پاسخ ایمنی سلول‌های T می‌باشد. این پاسخ ایمنی باعث شروع شدن پروسه التهابی پیچیده از طریق سیتوکاین‌ها و ایترلوکین‌ها می‌شود. کنترل فعالیت سیتوکاین‌ها، روش جدیدی در جلوگیری از فیبروز داخل مفصلی است. «فوکوی»^۲^(۱۰) و همکاران نشان دادند که با خنثی کردن فاکتور رشد فیبروبلاست دو چسبندگی درون مفصل کم می‌شود. همچنین سیتوکاین عامل اصلی ایجاد فیبروز که فاکتور رشد تغییردهنده بتا می‌باشد، باعث تمایز سلول‌های فیبروبلاست از سلول‌های خونی^(۳۳،۳۴)، بوجود آمدن سلول‌های میوفیبروبلاست^(۳۷) و تکثیر سلول‌های فیبروبلاست^(۳۷) می‌شود. از لحاظ تئوری خنثی کردن این فاکتور رشد می‌تواند از فیبروز داخل مفصلی جلوگیری کند. در مطالعات گذشته، سرکوب این فاکتور توسط داروی بواسی‌زوماب به اثبات رسیده است^(۳۷). مطالعه حاضر نیز این ویژگی را تایید نمود.

3. Avastin
4. Recombinant
5. Peritoneum
6. Chung
7. Ignjatovic

1. Bosch
2. Fukui

نتیجه‌گیری

دو تزریق داخل مفصلی داروی یوآسی‌زوماب باعث کاهش فیروز داخل مفصلی، از لحاظ کلینیکی و هیستوپاتولوژیکی می‌شود. این درمان یک روش جدید و موثر در پیشگیری از فیروز داخل

مفصل به عنوان یکی از ناتوان‌کننده‌ترین عوارض جراحی‌های داخل مفصلی می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از سرکار خانم‌ها دکتر مهناز مصلائی و سارا حسینی و زینب کارگر که در تهیه این مقاله همکاری داشتند، تشکر می‌نمایند.

References

1. Lindenfeld TN, Wojtys EM, Husain A. Surgical treatment of arthrofibrosis of the knee. *Instr Course Lect*. 2000;49:211-21.
2. Bosch U, Zeichen J, Skutek M, Haeder L, van Griensven M. Arthrofibrosis is the result of a T cell mediated immune response. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2001;9(5):282-9.
3. Freeman TA, Parvizi J, Dela Valle CJ, Steinbeck MJ. Mast cells and hypoxia drive tissue metaplasia and heterotopic ossification in idiopathic arthrofibrosis after total knee arthroplasty. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010 1;3:17. doi: 10.1186/1755-1536-3-17.
4. Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M, Tartarone M. Stiffness in total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol*. 2009;10(3):111-8. doi: 10.1007/s10195-009-0054-6.
5. Eakin CL. Knee arthrofibrosis: prevention and management of a potentially devastating condition. *Phys Sportsmed*. 2001;29(3):31-42. doi: 10.3810/psm.2001.03.668.
6. Kim DH, Gill TJ, Millett PJ. Arthroscopic treatment of the arthrofibrotic knee. *Arthroscopy*. 2004;20 Suppl 2:187-94.
7. Namazi H, Torabi S. Novel use of botulinum toxin to ameliorate arthrofibrosis: an experimental study in rabbits. *Toxicol Pathol*. 2007;35(5):715-8.
8. Plaas A, Li J, Riesco J, Das R, Sandy JD, Harrison A. Intraarticular injection of hyaluronan prevents cartilage erosion, periarticular fibrosis and mechanical allodynia and normalizes stance time in murine knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R46. doi: 10.1186/ar3286.
9. Xu RS, Hou CL, Yin CH, Wang YS, Chen AM. Clinical study on chitosan in prevention of knee adhesion after patellar operation. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2002;16(4):240-1. Chinese.
10. Fukui N, Fukuda A, Kojima K, Nakajima K, Oda H, Nakamura K. Suppression of fibrous adhesion by proteoglycan decorin. *J Orthop Res*. 2001;19(3):456-62.
11. Miller JA, Ferguson RL, Powers DL, Burns JW, Shalaby SW. Efficacy of hyaluronic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug systems in preventing postsurgical tendon adhesions. *J Biomed Mater Res*. 1997;38(1):25-33.
12. Kocaoglu B, Akgun U, Nalbantoglu U, Poyanli O, Karahan M. Adhesion reduction after knee surgery in a rat model by mitomycin C. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(1):94-8. doi: 10.1007/s00167-010-1154-9.
13. Ozgenel GY. The effects of a combination of hyaluronic and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after flexor tendon surgery in chickens. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(2):301-7.
14. Fukui N, Nakajima K, Tashiro T, Oda H, Nakamura K. Neutralization of fibroblast growth factor-2 reduces intraarticular adhesions. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;383:250-8.
15. Fukui N, Tashiro T, Hiraoka H, Oda H, Nakamura K. Adhesion formation can be reduced by the suppression of transforming growth factor-beta1 activity. *J Orthop Res*. 2000;18(2):212-9.
16. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol*. 2000;11(6):617-24.
17. Ignjatovic D, Aasland K, Pettersen M, Sund S, Chen Y, Spasojevic M, Nesgaard JM. Intra-abdominal administration of bevacizumab diminishes intra-peritoneal adhesions. *Am J Surg*. 2010;200(2):270-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.038.
18. Dong J, Grunstein J, Tejada M, Peale F, Frantz G, Liang WC, Bai W, Yu L, Kowalski J, Liang X, Fuh G, Gerber HP, Ferrara N. VEGF-null cells require PDGFR alpha signaling-mediated stromal fibroblast recruitment for tumorigenesis. *EMBO J*. 2004;23(14):2800-10.
19. Diamond MP, El-Hammady E, Munkarah A, Bieber EJ, Saed G. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts. *Fertil Steril*. 2005;83(2):405-9.
20. Wiczak HP, Grow DR, Adams LA, O'Shea DL, Reece MT. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril*. 1998; 69(3):511-6.
21. Rout UK, Oommen K, Diamond MP. Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat. *Am J Reprod Immunol*. 2000;43(5):299-304.
22. Matsuoka M, Ogata N, Minamino K, Matsumura M. Expression of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in fibrovascular

membranes from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50(2):116-20.

23. Molinas CR, Campo R, Dewerchin M, Eriksson U, Carmeliet P, Koninckx PR. Role of vascular endothelial growth factor and placental growth factor in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil Steril*. 2003;80 Suppl 2:803-11.

24. Simler NR, Brenchley PE, Horrocks AW, Greaves SM, Hasleton PS, Egan JJ. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax*. 2004;59(7):581-5.

25. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995;1(1):27-31.

26. O'Neill EC, Qin Q, Van Bergen NJ, Connell PP, Vasudevan S, Coote MA, Trounce IA, Wong TT, Crowston JG. Antifibrotic activity of bevacizumab on human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6524-32. doi: 10.1167/iops.10-5669.

27. Lee SH, Leem HS, Jeong SM, Lee K. Bevacizumab accelerates corneal wound healing by inhibiting TGF-beta2 expression in alkali-burned mouse cornea. *BMB Rep*. 2009;42(12):800-5.

28. Afuwape AO, Feldmann M, Paleolog EM. Adenoviral delivery of soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) abrogates disease activity in murine collagen-induced arthritis. *Gene Ther*. 2003;10(23):1950-60.

29. Brunelli G, Longinotti C, Bertazzo C, Pavesio A, Pressato D. Adhesion reduction after knee surgery in a rabbit model by Hyaloglide, a hyaluronan derivative gel. *J Orthop Res*. 2005;23(6):1377-82.

30. Rothkopf DM, Webb S, Szabo RM, Gelberman RH, May JW Jr. An experimental model for the study of canine flexor tendon adhesions. *J Hand Surg Am*. 1991;16(4):694-700.

31. Frisbie DD, Oxford JT, Southwood L, Trotter GW, Rodkey WG, Steadman JR, Goodnight JL, McIlwraith CW. Early events in cartilage repair after subchondral bone microfracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(407):215-27.

32. Yan H, Yu C. Repair of full-thickness cartilage defects with cells of different origin in a rabbit model. *Arthroscopy*. 2007;23(2):178-87.

33. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest*. 2007;87(9):858-70.

34. Schmidt M, Sun G, Stacey MA, Mori L, Mattoli S. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *J Immunol*. 2003;171(1):380-9.

35. Chung EJ, Kang SJ, Koo JS, Choi YJ, Grossniklaus HE, Koh HJ. Effect of intravitreal bevacizumab on vascular endothelial growth factor expression in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Yonsei Med J*. 2011;52(1):151-7. doi: 10.3349/ymj.2011.52.1.151.

36. Mukherji SK. Bevacizumab (Avastin). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(2):235-6. doi: 10.3174/ajnr.A1987.

37. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinnavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):173-80.