

Sodyum Hiyalüronatın Diz Osteoartritinde Kısa Süreli Olarak Ağrı ve Fonksiyon Üzerine Etkisi

The Efficacy of Intraarticular Sodium Hyaluronate on Pain and Function in Short Time in Knee Osteoarthritis

Halil KOYUNCU¹, Asylbek KAPAROV²,
Şafak S. KARAMEHMETOĞLU³, Sibel SÜZEN⁴

ÖZET

Amaç: Osteoartrit, kronik sakatlık gelişiminde en yaygın romatizmal hastalıktır. Hiyalüronik asit, kondrosit ve sinoviyositler tarafından üretilmektedir. Eklem içi hiyalüronik asit enjeksiyonu diz osteoartritin tedavisinde yeni seçenektir. Hiyalüronik asidin diz osteoartriti olgularında ağrı ve patogeneze üzerine olumlu etkileri vardır. Bu çalışmada, diz osteoartriti olan olgularda intraartiküler hiyalüronik asit enjeksiyonunun nonsteroidal antiinflatuar ilaçlara kıyasla etkililiğini ve güvenilirliğini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tek bir merkezdeki primer osteoartriti 40 (33 kadın, 7 erkek) olgu, bir bölümüne 3 haftalık intraartiküler hiyalüronik asit enjeksiyonu, diğer bölümüne ise oral naproksen sodyum (750 mg) verilerek, tek-kör ve randomize bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Ölçüm ve klinik değerlendirme tedavi başlangıcında ve 4 hafta sonunda yapılmıştır. Tüm olgulara terapötik egzersiz programı verilmiştir. Hiyalüronik asit enjeksiyonu ağrılı dizlere monolateral veya bilateral olarak uygulanmıştır. Primer yararlılık değerlendirmesi "Visual Analogue Scale (VAS)" (0 ile 10 arasında derecelendirilmiştir) ve "Westernontario and Mc Master Universities Osteoarthritis index (WOMAC)" e göre yapılmıştır.

Bulgular: İki grubun yaş, cinsiyet, meslek, boy, kilo gibi temel demografik özellikleri ve ağrı lokalizasyonu ile düz grafide değerlendirilen osteoartrit şiddeti karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ortalama yaş 1. grupta 61.00 ± 8.65 yıl iken, 2. grupta 59.75 ± 8.85 yıl olarak saptanmıştır. Ağrı skoru ve WOMAC parametreleri (ağrı, katılık, fonksiyon) tedavi sonrasında anlamlı olarak düzelmiştir ($p < 0.05$). Gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hiyalüronik asit enjeksiyonuna bağlı görülen yan etkilerin lokal, hafif ve geçici olduğu görülmüştür. İki olguda enjeksiyon yerinde ağrı, ekimoz ve şişlik saptanmış, naproksen sodyum kullanan 3 olguda ise hafif gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkmıştır.

Sonuç: Bu küçük, tek-kör randomize klinik çalışma, diz osteoartritiinde hiyalüronik asit enjeksiyonlarının iyi tolere edildiğini, ayrıca ağrı ve tutukluğu azaltmada ve fonksiyonları düzeltmede kısa zamanlı naproksen tedavisinden daha etkili olduğunu desteklemiştir.

Anahtar Kelimeler: Diz, Osteoartrit, Sodyum Hyaluronat, Enjeksiyon, Ağrı, Fonksiyon

¹Prof. Dr.,
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Ana Bilim Dalı, İSTANBUL

²Dr.,
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Ana Bilim Dalı, İSTANBUL

³Prof. Dr.,
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Ana Bilim Dalı, İSTANBUL

⁴Uzm. Dr.,
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Ana Bilim Dalı, İSTANBUL

İletişim Adresi:

Prof. Dr. Halil KOYUNCU
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Ana Bilim Dalı, İSTANBUL
GSM: 0 532 233 93 79

SUMMARY

Objective: Osteoarthritis is the most common rheumatic disease in producing chronic disability. Hyaluronic acid is produced by chondrocytes and synovio-cytes. Intraarticular hyaluronic acid is a new therapy option for knee osteoarthritis. Hyaluronic acid has positive effect on osteoarthritis pain and pathogenesis of osteoarthritis. The purpose of this study was to determine the efficiency and safety of intraarticular hyaluronic acid versus a nonsteroid anti-inflammatory drug in knee osteoarthritis.

Material and Methods: This study was a single-blind and randomized clinical trial to compare 40 patients (33 female, 7 male) with primary knee osteoarthritis where intraarticular injection of hyaluronic acid is administered to one group and oral naproxen sodium (750 mg/day) is administered to another group for 3 weeks in one center. The measurements and the evaluations were realized both at the beginning and at the end of the 4th week. All patients were permitted to therapeutic exercises. The injections were applied to the affected painful knees monolaterally or bilaterally. Primary beneficiary assessment was conducted according to "Visual Analogue Scale (VAS) scaled 0 to 10" and "Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis index (WOMAC).

Results: The demographic findings of patients by age, sex, profession, height and weight, and pain localization, severity of osteoarthritis on X-ray revealed no statistically significant difference. Mean age was 61.00 ± 8.65 years in group 1 and 59.75 ± 8.85 years in group 2. Pain scores and WOMAC parameters (pain, stiffness, function) were improved significantly in both groups after treatment ($p < 0.05$). The difference between groups was not significant ($p > 0.05$). Side effects of hyaluronic acid were local, mild and transient. There were local pain, echymosis and swelling on the injection site in 2 patients. Mild gastrointestinal adverse effects were seen

in 3 patients using naproxen sodium.

Conclusion: This small single-blind, randomized clinical study confirms that hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis is well tolerated and when compared to short term naproxen treatment is more effective in decreasing pain and stiffness and improving functions.

Key words: Knee, Osteoarthritis, Sodium Hyaluronate, Injection, Pain, Function

GİRİŞ

Eklem içi hiyalüronik asit (HA) enjeksiyonu, diz osteoartrit (OA) tedavisinde yeni seçenek tedavidir. HA'nın diz OA'lı olgularda ağrı ve patogeneze üzerine olumlu etkileri vardır (1,2). OA kronik sakatlık gelişiminde en yaygın romatizmal hastalıktır. Diz ve kalça OA'sı en rahatsız edenlerdir (3).

OA'da sorunlar büyük ölçüde lokaldır. OA'daki değişiklikler artiküler kıkırdak ve kemikte olur (4). Fakat, OA'daki sinoviyal sıvı genellikle daha az esneklik ve viskoziteye sahiptir. Hiyalüronanın moleküler boyutunda ve konsantrasyonundaki azalma sinoviyal sıvıdaki azalma ile sonuçlanır (5).

Hastalığın seyrinde ağrı, tutukluk, lokal hassasiyet, eklem hareket kısıtlılığı, inaktiviteye bağlı kas atrofisi, krepitasyon ve değişen derecelerde lokal inflamasyon görülebilir. Ağrı ile diğer semptom ve bulgular, zamanla ilerleyen fonksiyon kaybına neden olur (6-8).

Ağrılı diz OA'sının güncel klasik tedavisinde ilaç, fizik ve cerrahi tedaviler, kilo kaybı, yardımcı cihazlar, eğitim ve bakım yer alır. Farmakolojik tedavi OA ilerlemesine göre değişebilir. Non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'lar ile tedavi semptomatiktir, fakat NSAİİ ciddi ve ölümcül gastrointestinal komplikasyonlara yol açabilir.

HA enjeksiyon etkinliği farklı çalışmalarda kanıtlanmıştır. HA, NSAİİ gibi gastrointestinal yan etkilere yol açmaz ve lokal olarak kullanılır (9, 10).

HA kondrosit ve sinoviyosit tarafından üretilir. İntraartiküler HA diz OA için yeni bir tedavi yöntemidir. HA, OA patogenezinde ve ağrıyı azaltmada yararlıdır. HA enjeksiyonları sinoviyal sıvı elastisitesi ve viskozitesinin normale dönüşünü sağlar. HA viskosuplementasyonu ile koruma, lubrikasyon, şok absorpsiyonu ve bariyer etkilerini yeniden sağlar. Ayrıca, normal doku rejenerasyon ve fonksiyonu görülebilir. HA sinoviyal sıvının viskozitesini sağlamada önemli bir faktördür. Sinoviyal sıvıda HA azalması sonucu sinoviyal sıvının fizyolojik koruma fonksiyonları azalır. Sinoviyal sıvının koruyucu özelliklerinin yeniden kazanılabilmesinin normal konsantrasyonda ve normal moleküler ağırlığındaki intraartiküler HA enjeksiyonu ile mümkün olabileceği önerilmiştir (11-14).

Çalışmanın amacı, diz OA'sında NSAİİ'ye karşı intraartiküler HA'nın etkililiğini ve güvenilirliğini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, 1986 "American College of Rheumatology (ACR)" kriterlerine göre diz OA tanısı almış olan 45 yaş üzeri erkek ve kadın olgular dâhil edilmiştir (15). Diz OA, olgularda radyografik olarak Kellgren-Laurence derece 1-4 arasında sınıflandırılmıştır (16). Olguların ayakta anteroposterior ve lateral diz grafileri çektilmiş ve bağımsız bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir.

Çalışmaya ESR= 40 altında/1 saat, romatoid faktör 1/160'ın altında ve dirençli ağrısı olan olgular alınmıştır. Klinik ve radyolojik olarak romatoid artrit veya diğer immünolojik hastalığı, böbrek ve karaciğer rahatsızlığı olanlar ile basit ağrı kesici, NSAİİ ve HA allerjisi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Olgular kliniğe başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Kardiyovasküler, inflammatuar, enfeksiyonel, endokrinolojik ve tümöral hastalığı olanlar, kırık, ligaman rüptürü, aktif sinovit ve meniskopatisi

olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıntılı anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri yapılan olguların hareket kısıtlılığı, eşlik eden hastalık, ameliyat ve travma öz geçmişleri sorgulanmıştır. Fizik muayene, primer ve sekonder hastalık ölçütlerinden oluşan klinik değerlendirme 0. ve 4. haftaların sonunda yapılmıştır. Araştırmacıların hiçbirisi, -muayene eden dâhil- olgulara uygulanan tedaviler hakkında bilgi sahibi olmamıştır. Palpe edilebilir efüzyonu olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Tek bir merkezde yapılan bu tek-kör ve randomize çalışmada, primer OA'lı 40 (33 kadın, 7 erkek) olgu, bir bölümüne 3 haftalık intraartiküler HA enjeksiyonunu, diğer bölümüne ise oral naproksen sodyum (750 mg/gün) verilerek karşılaştırılmıştır.

HA enjeksiyonu ağırlı dizlere monolateral veya bilateral olarak uygulanmıştır. HA'nın etkililiği ve güvenilirliği birlikte değerlendirilmiştir. Birinci enjeksiyondan önce bütün olgular 2 haftalık tüm NSAİİ ve analjeziğin etkisinden arınma süresini tamamlamıştır. Bu süre sonunda başlangıç klinik değerlendirme yapılmıştır (0. hafta). Efüzyon olmadığından emin olmak için her enjeksiyon öncesi artrosentezle sıvı kontrolü yapılmıştır. Sıfır, bir ve ikinci haftalarda olguların dizlerine intraartiküler olarak 2 mL HA enjekte edilmiştir. Olgular, enjeksiyonların 1. ve 2. haftalarında da ek klinik değerlendirmeden geçirilmiştir. Son kontrol 4. hafta sonunda yapılmıştır. Artrosentez ve enjeksiyon aseptik kurallara uyarak 18 ve 20 ölçekli iğneler kullanılarak uygulanmıştır. Her dizin optimal eklem pozisyonu ve enjeksiyon yapılacak taraf fiziyatrist tarafından seçilmiştir. Lokal anestezi kullanılmamıştır. Birlikte kullanılan ilaçlar (OA ile ilişkisi olmayan durumlarda kullanılan ilaçlar gibi) ve yardımcı tedavi yöntemleri (ağrı için kullanılan ilaç, herhangi bir ameliyat veya fizik tedavi gibi) çalışma süresince kaydedilmiştir. Olgular deney protoko-

lüne uygun bulunmuştur. Araştırmada tüm olgular uygunluk kriterlerine göre değerlendirilmiş ve tamamından bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İkinci grubun değerlendirilmesi ve gelişmeleri başlangıçta ve 4. hafta sonunda yapılmıştır. Bütün olgulara terapötik egzersiz ve parasetamol (500 mg/tablet) için izin verilmiştir. Kullanılan parasetamol sayısı tedavi sonrası kontrol edilmiştir.

Primer yararlılık değerlendirmesi "Visual Analogue Scale" (VAS) (0 ile 10 arasında derecelendirildi) ve "Westernontario and Mc Master Universities Osteoarthritis index" (WOMAC)'e göre yapılmıştır (17).

Çalışmada WOMAC skalası Likert skalası ile 0-4 arasında kaydedilmiştir (0= Ağrı yok; 1= Hafif ağrılı; 2= Orta ağrılı/kısıtlılık; 3= Şiddetli ağrılı/kısıtlılık; 4= Çok şiddetli ağrılı/kısıtlılık). Ağrı ve tutukluk ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ağrı ve WOMAC başlangıç ve son vizitte belirlenmiştir. Enjeksiyon ve NSAİİ'lere tolerabilite olgularla karşılıklı konuşularak ve her vizitte muayene ile değerlendirilmiştir. Araştırmacı ters etkilerin tedavi ile ilişkili olabileceğini belirlemiştir. Her ters etki lokal veya yapısal olabileceğinden, kaydedilmiştir. Lokalize ters etkiler ağrı, şişlik ve efüzyon şeklinde görülmüştür. Lokal ve sistemik yan etkilerin tipi, şiddeti (VAS) ve süresi (gün) açık olarak kaydedilmiştir.

Bütün istatistiksel değerlendirmeler Windows SSPS (11.5 versiyonu) kullanılarak yapılmıştır. Kontrol ve tedavi öncesindekiler arasında fark $p = 0.05$ 'te istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümler Wilcoxon test ve çift (paired) t-test kullanılarak karşılaştırılmıştır. Olguların yaş ortalaması ve standart sapması, hastalık süresi, ağrı ve WOMAC değerleri hesaplanmıştır. Cinsiyet oranı, diz ağrısı lokalizasyonu, radyografik derecesi ve yan etkiler (lokal-sistemik) kaydedilmiştir. Değerlendirmede Student's t-test ve Mann-Whitney U test kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 40 olgu alınmıştır. Birinci grupta 2 (%10) erkek ve 18 (%90) kadın; ikinci grupta ise 5 (%25) erkek ve 15 (%75) kadın olmak üzere her bir gruba 20'ser olgu alınmıştır. İki grubun temel demografik ölçümleri karşılaştırılmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Birinci grubun ortalama ağrı süresi 16.05 ± 9.55 ay iken, diğer grubun ortalama ağrı süresi 27.35 ± 19.59 olarak bulunmuştur. Birinci gruptaki olguların 17'sinde bilateral diz ağrısı var iken, diğer gruptaki olguların 13'ünde bilateral diz ağrısı saptanmıştır. Her iki grubun radyolojik evrelemesi birbirinden farklı bulunmamıştır. Birinci gruptaki olguların 19 (%95)'u Evre II-III iken, diğer gruptaki olguların 18 (%90)'i Evre II-III olarak saptanmıştır (Tablo 2). Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Tedaviye uyumları mükemmel olan her iki grup da çalışmayı tamamlamıştır.

Her bir grupta tedavi sonrasında diz ağrılarında önemli iyileşme saptanmıştır ($p < 0.05$). Birinci grupta ağrı ve WOMAC skordaki azalma ikinci gruba kıyasla çok iyi bulunmuştur. Her bir grubun WOMAC indeksi istatistiksel olarak önemli iyileşme göstermiştir ($p < 0.05$). Ancak, gruplar arasında farklılıklar bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Önemli yan etkiler görülmemiştir. Birinci gruptaki 2 (%10) olguda ilaçla ilişkili ekimoz ve enjeksiyon yerinde lokal ağrı saptanmıştır. Geçici ve hafif olan bu yan etkilerden dolayı olgular ek bir ilaç kullanmamışlar ve bu iki olgu ilaçlarını kesmemişlerdir. Tüm olgular tedaviyi zamanında tamamlamış ve parasetamole ihtiyaç duymamıştır. Olgularda genel sistemik yan etki rapor edilmemiştir.

TARTIŞMA

HA uygulamaları, haftalık olarak 3 veya 5 kez yapılabilir. Her iki uygulama da klinik semptom ve bulgular üzerine et-

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Birinci grup		İkinci grup		P
	Ortalama ± SD		Ortalama ± SD		
Yaş (yıl)	61.00 ± 8.65		59.75 ± 8.85		> 0.05
Ağırlık (kg)	164.00 ± 3.67		163.35 ± 7.02		
Boy (cm)	164.00 ± 3.67		163.35 ± 7.02		
Meslek (n, %)					
Ev hanımı	13	65	9	45	
Emekli	5	25	7	35	
Memur	1	5	3	15	> 0.05
Diğer	1	5	1	5	

Tablo 2. Olguların klinik ve radyolojik özellikleri

	Birinci grup		İkinci grup		P
	Sayı %		Sayı %		
Ortalama ağrı süresi (ay)	16.05 ± 9.55		27.35 ± 19.59		> 0.05
Ağrı bölgesi					
Sol diz	1	5	9	45	
Sağ diz	2	10	7	35	
Bilateral	17	85	3	15	
Radyolojik evre					
0	0	0	0	0	
I	1	5	1	5	
II	13	65	9	45	
III	3	30	9	45	
IV	0	0	1	5	

Tablo 3. Olguların klinik ve fonksiyonel özellikleri (tedavi öncesi ve sonrası)

	Birinci grup Ortalama ± SD*	Birinci grup Ortalama ± SD*	P
Ağrı (VAS) Önce Sonra	6.85 ± 0.81 4.05 ± 0.68	7.30 ± 0.80 4.60 ± 0.68	>0.05
WOMAC (ağrı skoru) Önce Sonra	15.90 ± 2.73 4.05 ± 2.60	18.20 ± 2.72 9.85 ± 2.60	
WOMAC (tutukluluk skoru) Önce Sonra	6.65 ± 1.34 3.70 ± 1.34	7.50 ± 0.88 5.10 ± 0.85	
WOMAC (fonksiyonel skor) Önce Sonra	57.95 ± 9.93 42.65 ± 11.32	62.95 ± 8.38 57.95 ± 9.93	
P	<0.05	<0.05	

VAS: "Visual Analogue Scale"

WOMAC: "Westernontario and Mc Master Universities Osteoarthritis index"

kilidir. Ağrı ve fonksiyon üzerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (18,19). Bu çalışmalarda, iyilik halinin uygulamayı takiben başlamakta olduğu ve 6 aya kadar devam ettiği belirtilmektedir. Naproksen sodyumla karşılaştırılan bir çalışmada, HA'nın onun kadar etkili olduğu ve bu etkinin uzun sürdüğü saptanmıştır, yan etkilerin az ve geçici olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre HA'nın iyi tolere edildiği ortaya konmuştur (20).

Bizim çalışmamızda HA haftada bir, 3 kez uygulanmış ve naproksen sodyumla karşılaştırılmıştır. Ağrı, fonksiyon ve tutukluk üzerine her ikisi de 4 haftalık süre sonunda etkili bulunmuştur ($p > 0.05$). Yan etkilerin minimum ve geçici olduğu, tedaviyi bırakacak boyutta olmadığı görülmüştür. Çalışmalardan alınan sonuçlar ile bizim sonuçlarımız paralellik göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise HA etkisiz bulunmuştur. Yaşlı ve ileri derecede OA'sı olan olgularda bu uygulama yapılırsa, böyle negatif sonuçların alınabileceği vurgulanmıştır (21).

Çoğu çalışmalarda HA'nın yararlı olduğu bulunmuştur. Sonuçların farklı bulunmasının, çalışma dizaynı ve farklı HA derivelerinin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bir çalışmada HA, oral naproksen ve plasebo ile karşılaştırılmış, HA'nın plasebo-dan üstün, oral naproksen sodyum kadar etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (22).

Çalışmamızda, HA enjeksiyonları haftada bir olmak üzere 3 kez ağrılı dize tek veya çift taraflı uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası 4. haftada ağrı, tutukluk ve fonksiyon parametreleri değerlendirilmiştir. Genel ağrı ile WOMAC'taki parametreler 4 hafta sonunda anlamlı bir düzelme göstermiştir. OA'da sinoviyal sıvı azalması, genelde HA'nın viskozite ve yoğunluğundaki düşüşle açıklanmaktadır. Bu düşüş, eklem lubrikasyonu ve hidrotasyonun bozulmasına neden olacaktır. HA deri-

velerinin verilmesi kısa sürede, HA'nın mekanik ve viskoelastik özellikleri nedeniyle ağrı ve diğer parametrelerde iyileşme oluşturmaktadır (23,24). Ayrıca, uzun dönemde HA'nın biyolojik etkisi de rol oynayacaktır.

HA'nın lokal uygulamasında etki ne kadar anlamlı ise sistemik yan etkisi oldukça nadirdir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları ise minimal düzeyde olup, geçicidir (25).

NSAİİ'lerin oral kullanımında yan etkiler genelde gastrointestinal sistemde görülmektedir. Bu yan etki profili oldukça belirgin ve üst düzeydedir (26). Bizim çalışmamızda kısa süreli ve optimal dozda NSAİİ kullanımından dolayı, yan etkiler ilacı bırakıracak düzeyde olmamıştır.

Zengin bir klinik tabloya sahip OA'da genelde semptomatik tedavi uygulanmaktadır (27-29). Klasik OA tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Narkotik olmayan analjezikler, steroid ve nonsteroid intraartiküler ilaçlar, topikal analjezikler ve NSAİİ'ler kullanılan farmakolojik ajanlardır. Tüm bu uygulamalar bazen OA tedavisinde yetersiz kalabilmektedir (30).

Yaşlı, peptik ülser hikâyesi olan ve NSAİİ'lere intoleransı bulunan olgularda, diğer konservatif tedavilere ek olarak veya yalnız başına HA'nın intraartiküler olarak lokal verilmesi, hem semptomatik hem de patogeneze yönelik iyilik sağlayacaktır. Kısa süreli olarak elde ettiğimiz bu rahatlık devam edecektir.

NSAİİ'ler OA'da ağrı ve inflamasyon üzerine etkilidir (31).

HA eksternal olarak dışarıdan verildiğinde iki etki gözlenmektedir. İlk dönemde bir lubrikör gibi görev yapmaktadır. Uzun ve ileri dönemde ise kartilajın yıkımını önleyerek onun tamirine yardımcı olmaktadır. Bu iki hipotez hayvan deneylerinde belirlenmiştir (32-35).

Bu klinik çalışmada, HA ile bir NSAİİ olan naproksen sodyumun semptomatik ağrı

ve fonksiyon üzerine diz OA'sındaki kısa dönem klinik etkileri ve güvenilirlikleri karşılaştırılmıştır.

HA'nın etkililiği çeşitli çalışmalarda placebo, steroid ve NSAİİ'ler ile karşılaştırılmıştır. Hızlı etkisi ve uzun süreli fonksiyon düzeltici özelliği gösterilmiştir (36-39).

SONUÇ

Bu küçük, tek-kör randomize klinik çalışmada, diz OA'da HA enjeksiyonlarının iyi tolere edildiği, ayrıca ağrı ve tutukluğu azaltmada ve fonksiyonları düzeltmede kısa zamanlı naproksen tedavisinden daha etkili olduğu doğrulanmıştır. Olguların daha fazla analjezik ilaç kullanmasına ihtiyaç duymayabileceğini düşünmekteyiz. Geniş popülasyonda etkililik ve güvenilirlik incelenebilir.

KAYNAKLAR:

- Schiavinato A, Lini E, Guidolin D, Pezzoli G, et al. Intraarticular sodium hyaluronate injections in the Poni-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. II. Morphological findings. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Apr;(241):286-99.
- Schiavinato A, Lini E, Guidolin D, et al. Intraarticular sodium hyaluronate injections in the Poni-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;241:286-99.
- Dennison E, Cooper C: Osteoarthritis: epidemiology and classification. Eds: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH: In *Rheumatology*. 3rd Ed., Spain, Mosby, Vol. 2. 2003, pp: 1781-91.
- Moskowitz RW: Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. McCarty DJ, Koopman WJ (Editors). In *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia, Lea-Febiger, 1985; pp: 1408-32.
- Jean-Pierre Pelletier J, Howel DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology*. 13th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997. p 1964-84.
- Dennison E, Cooper C: Osteoarthritis: Epidemiology and classification. In *Rheumatology*. 3rd Ed. Vol. 2. Eds. Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH: Mosby, Spain, 2003 pp. 1781-91.
- Wolheim FA: Pathogenesis of osteoarthritis. In: *Rheumatology*. 3rd Ed. Vol. 2. Eds. Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH: Mosby, Spain, 2003, pp. 1801-15.
- Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: *Arthritis and Allied Conditions*. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea Febiger, Philadelphia, 1993, pp 1735-60.
- ACR subcommittee: Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
- Brandt KD. Management of osteoarthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, eds. *Kelly's textbook of rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1419-32.
- Pozo MA, Balzs EA, Belomonte C. Reduction of sensory response to passive movements of inflamed knee joints by hyaluron, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res* 1997; 116: 3-9.
- Griffin LY. (Ed). *Complementary and alternative therapies for osteoarthritis in essentials of musculoskeletal care*. Third Ed. American Academy of Orthopedic Surgeons. Rosemont IL. 2005. p. 91-2.
- Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 897-8, 901-4, 906-11. The drug is a disease modifying agent applied intraarticularly. It effects slowly.
- Maheu E: Hyaluronan in knee osteoarthritis: A review of the clinical trials with Hyalgan. *European J. Rheumatol Inflamm*. 1995; 15(1): 17-24.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D et al. The American college of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 505-14.
- Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum* 1957; 16: 499-502.
- Barr S, Bellamy N, Buchanan WW et al. A comparative study of signal versus aggregate methods of outcome measurement based on the WOMAC Osteoarthritis index. *Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index J Rheumatol* 1994; 21: 2106-12.
- Dougados M, Nguyen M, Lissat V et al. High molecular weight sodium hyaluronate (Hyalactin) in osteoarthritis of the knee. A 1-year placebo controlled trial. *Osteoarthritis Cart* 1993; 1: 97-103.
- Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, et al. The role of viscosupplementation with hyaluron G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicentre trial comparing hyaluron G-F 20 alone, hyaluron G-F 20 with NSAID, and NSAID. *Osteoarthritis Cart* 1995; 3: 213-25.
- Roy D, Altman, Roland Moskowitz et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *The Journal of Rheumatology* 1998; 2203-2212.
- Lohmander LS, Dalen N, Englund G. Hyaluronan Multi-Centre Trial Group. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 424-31.
- Roy D, Altman, Roland Moskowitz et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *The Journal of Rheumatology* 1998; 2203-2212.
- Jean-Pierre Pelletier J, Howel DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology*. 13th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997. p 1964-84.
- Roy D, Altman, Roland Moskowitz et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *The Journal of Rheumatology* 1998; 2203-2212.
- Roy D, Altman, Roland Moskowitz et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *The Journal of Rheumatology* 1998; 2203-2212.
- Roy D, Altman, Roland Moskowitz et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *The Journal of Rheumatology* 1998; 2203-2212.

27. Balazs EA. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Helfet J. Disorders of the knee. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott;1974:63-75.
28. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987;7:113-22.
29. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K. The effect of hyaluronan on interleukin-1 α induced prostoglandin-E2 production in human osteoarthritis synovial cells. *Agents Actions* 1992;37:155-6.
30. Roy D, Altman, Roland Moskowitz et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *The Journal of Rheumatology* 1998; 2203-2212.
31. Al Arfag A, Davis : Osteoarthritis 1991. Current drug treatment regimens. *Prac Therap* 1991; 41 (2): 193-201.
32. Abantagelo G, Botti P, Del Bue M, et al. Effect of intraarticular sodium-hyaluronate injections in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis. I. Biochemical results. *Clin Orthop Rel Res* 1989; 241:278-85
33. Toyoshima H: The influence of synovectomy on articular cartilage of rabbit knee and preventive effects of hyaluronic acid on degenerative changes of the cartilage. *J Tokyo Wom Med Coll* 1978;48 (12): 890-910.
34. Balazs Ea, Gibbs Da: The rheological properties and biological function of hyaluronic acid. In Balazs Ea (Ed): *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*, New York, Academic Press, 1970; 3:1241-53.
35. Wigren A, Wik O, Kalk J. Repeated intra-articular implantation of hyaluronic acid. *Acta Univers Uppsala* 1975; 231:3-20.
36. Bragantini A, Cassini M, Perbellini A, et al. Controlled single-blind trial of intra-articularly injected hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee. *Clin Trials J* 1987; 24 (4): 330-40.
37. Dixon Aj, Jacoby Rk, Berry H, et al. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 198; 11 (4): 205-13.
38. Grecomoro G, Marorana U, Di Marco C, et al. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis. Controlled clinical trial vesus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987; 5 (2): 137-41.
39. Leardini G, Franceschini M, Mattara L, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in gonarthrosis, controlled study versus methylprednisolone acetate. *Clin Trials J* 1987;24 (4):341-50.