

Diz Osteoartriti Tedavisinde Kullanılan Farklı Viskosuplementasyon Ajanlarının Etkinliği

The Efficacy of Different Derivatives of Viscosupplementation use in Patients with Knee Osteoarthritis

Zeki Uslu, V. Ercan Dinçel, A. Turgay Çavuşoğlu, M. Hakan Özsoy, Behçet Sepici
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Kellgren-Lawrence radyolojik evrelemesine göre 4. evrede, cerrahi endikasyonu olan diz osteoartriti hastalardan, cerrahi uygulamayı kabul etmeyenlerde, iki farklı ajanla yapılan viskosuplementasyonun ağrı ve fonksiyonellik üzerine olan etkisini incelemektir.

Yöntemler: American College of Rheumatology kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı alan 68 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümü Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme kriterlerine göre 4. evrede cerrahi endikasyonu olan, ancak ameliyatı kabul etmeyen hastalardı. Hastalar benzer cinsiyet ve yaş özelliği taşıyan 2 guruba ayrıldı. Birinci guruptaki 34 hastanın bir hafta ara ile her iki dizine 3 kez 16 mg/2 ml Hylan-GF 20 uygulanırken, ikinci guruptaki 34 hastaya 15mg/2ml sodyum hyaluronat ile aynı uygulama yapıldı. Hastaların tedaviden önce ve tedaviden 24 hafta sonraki değerlendirmeleri Lysholm diz skalasına göre yapıldı.

Bulgular: 16 mg/2 ml Hylan-GF 20 enjeksiyonu uygulanan 1. guruptaki hastaların Lysholm diz skalasına göre ortalama başlangıç değerleri 55,6'dan tedavinin 24. haftasında ortalama 79,9'a yükselirken 15 mg/2 ml sodyum hyaluronat uygulanan 2. gurupta ortalama 56,2'den 80,1'e yükseldi. Hastaların tümünün değerlendirmesinde ise %97 oranında iyi sonuç elde edildi.

Sonuç: Hyaluronik asit ve türevlerinin viskosuplementasyon amacı ile kullanımı diz osteoartritinin 2. ve 3. evrelerinde semptomatik tedavi için tercih edilmektedir. Biz ise bu çalışmada cerrahi endikasyonu olan, ancak ameliyatı kabul etmeyen 4. evredeki diz osteoartriti hastalarda bu uygulamayı yaparak ağrı ve fonksiyonlarında belirgin iyileşme saptadık. Sonuçta 4. evredeki diz osteoartriti hastalarında hyaluronik asitle viskosuplementasyondan yararlanabileceğini düşünüyoruz. (*FTR Bil Der 2010;13:21-4*)

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti, viskosuplementasyon, hyaluronik asit, lysholm diz skalası, egzersiz

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to compare the effects of two different viscosupplementation agents for the functionality and pain of patients whom had a surgical indication were in the fourth grade of Kellgren-Lawrence radiological criteria's and did not accept the surgery for knee osteoarthritis.

Methods: Sixty-eight patients having the clinical diagnosis of knee osteoarthritis according to ACR criteria's were included in the study. All patients were in the fourth grade of Kellgren-Lawrence radiological criteria's, had an indication of surgery unless all were rejected the surgery. Patients were divided in to two groups by similar age and gender; 1. Group, Hylan-GF 20 (16 mg/2 ml) was injected once a week for 3 times, 2. Group 15 mg/2 ml Sodium-Hyaluronate was injected for the same time intervals to 34 patients. The clinical evaluations of patients were done according to the Lysholm knee scale on the first day of treatment and after 24 weeks.

Results: The beginning mean clinical score of patients according to Lysholm knee score in group 1 was increased from 55.6 to 79.9 on the 24 week of treatment with Hylan-GF-20 in which group 2 scores were also increased from 56.2 to 80.1 with Sodium-Hyaluronate. When all patients were evaluated, good results were obtained for the %97 of them.

Conclusion: The viscosupplementation therapy with hyaluronic acid and its cross-linked derivatives is efficient and trustable in symptomatic therapy of knee osteoarthritis during 2 to 3 degrees. In this study, the treatment done to the patients whom were rejected surgery, showed us the wellness of patients and conclude that the need for total knee replacement can be delayed by viscosupplementation. (*J PMR Sci 2010;13:21-4*)

Keywords: Knee osteoarthritis, viscosupplementation, hyaluronic acid, lysholm knee scale, exercise

Yazışma Adresi
Corresponding Author

Dr. V. Ercan Dinçel
Sağlık Bakanlığı Ankara
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 266 70 51
Faks: +90 312 266 70 51
E-posta: veyed@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 06.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 01.11.2009

Giriş

İlerleyici, dejeneratif bir eklem hastalığı olan diz osteoartriti tedavisinde hyaluronik asit (HA) viskosuplementasyon amacıyla, genellikle hastalığın erken evrelerinde tercih edilir. Burada amaç başta ağrı olmak üzere semptomatik tedavi sağlamak, diğer konservatif tedavi yöntemlerinin etkinliğini arttırmak ve cerrahi tedavi evresine geçişi geciktirmektir.

Viskosuplementasyon amacı ile kullanılan HA türevleri doku hidrasyonu, proteoglikan organizasyonu, embriyonik gelişim, ekstrasellüler matriksin ana bileşenini oluşturma, hücre farklılaşması, hücre hareketliliği gibi genel etkilerinin yanı sıra sinovyal sıvının lubrikasyon özelliğinin desteklenerek viskosite artışı sağlanması, endojen HA sentezinin uyarılması, kırık dök matriks yapı elemanı olma ve sinovyal sıvı PGE-2 ve cAMP seviyelerini azaltma gibi görevleri vardır (1).

Hyaluronik asit, kırık dök doku içerisindeki makromoleküler yapıların stabilizasyonunu sağlarken, aynı zamanda hidrasyon yeteneğinin artışı ile kırık dök elastikiyetinin ve yük taşıma yeteneğinin artmasına neden olur. Osteoartrit patogeneğinde HA molekülünün depolimerize olması sonucunda mekanik dayanıklılıkta azalma ve HA molekül ağırlığında ve konsantrasyonunda azalma ile viskoelastik karakterinde kayıp olması gibi, makromoleküler yapısı ile ilgili etkileri vardır. Ayrıca hücresel fonksiyonlardaki etkilerinde bozulma sonucu IL-1 α , PG E2 ve TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Metaloprotease-1) gibi maddelerin sentezi ile ilgili metabolik yollardaki değişiklikler sonucu kırık dök yıkımında artış görülür (2,3).

Bu çalışmanın amacı Kellgren-Lawrence radyolojik evrelemesine göre 4. evrede, cerrahi endikasyonu olan diz osteoartritli hastalardan, cerrahi uygulamayı kabul etmeyenlerde, iki farklı ajanla yapılan viskosuplementasyonun ağrı ve fonksiyonellik üzerine olan etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne Kasım 2001-Kasım 2002 tarihleri arasında diz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalardan American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre klinik osteoartrit tanısı konan hastaların, ayakta yük vererek diz grafileri çekildi ve Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme kriterlerine (4) göre evre 4 olan 68 hasta araştırma hakkında detaylı olarak bilgilendirildikten sonra onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların ilk başvurularında tam kan sayımı, rutin biyokimya, CRP ve romatoid faktör değerlerine bakıldı. Ağır sistemik hastalığı, ilaç alerjisi veya hipersensitivite öyküsü olan, enfeksiyon bulgusu mevcut veya son 3 ay içerisinde diz içi enjeksiyon tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların diz enjeksiyonundan bir hafta önce analjezik ve NSAİ ilaçları kesildi. Enjeksiyondan sonraki 6 aylık süre içinde ise ihtiyaç duyduklarında sadece analjezik (parasetamol) kullanmaları istendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların fizik muayenesi ve Lysholm diz skorlaması aynı uzman doktor tarafından yapıldı. Hastaların yaş aralığı 42-73 ve 58'i kadın (%91)

ve 6'sı erkekti (%9). Çalışma popülasyonunu oluşturan hasta grubu benzer yaş ve cinsiyet dağılımlarına göre basit randomizasyonla 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara; 1 hafta ara ile 3 kez Hylan-GF 20 (16 mg/2 ml) uygulanırken, 2.ci gruptaki hastalara; 15 mg/2 ml sodyum hyaluronat preparatı benzer aralık ve sıklıkta uygulandı. Diz içi enjeksiyonlar aynı doktor tarafından antero-lateral diz bölgesinden yapıldı. Hastaların tümünde ilk muayene ile birlikte kuadriseps kası güçlendirme ve eklem hareket açıklığı egzersizlerine başlanırken, enjeksiyon öncesi ve sonrası herhangi bir hareket kısıtlamasına gidilmedi. Hastaların klinik değerlendirilmeleri, ilk polikliniğe başvuru sırasında, tedavinin 24. haftasında Lysholm diz skalasına (Tablo 1) (5,6) göre yapıldı. Bu skala hastaların ağrıları yanında, diz eklemlerine yönelik aksama, kilitlenme, instabilite, şişlik, basamak çıkma çömelme ve kullandıkları desteklere yönelik bir değerlendirilmedir. Tedavi yönteminin sonuçları ve iki farklı ajanın etkinlik farklılıklarının karşılaştırılmaları, başlangıç ve 24. hafta skorları üzerinden değerlendirildi. Lysholm diz skoru değerlerinin 0-64 arası olması durumunda klinik sonuç kötü, 65-83 orta, 84-90 iyi ve 91-100 arasında olması mükemmel olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 11.0 programı ile yapıldı. Grup içi dağılım (one sample Kolmogorov Smirnov test) normal olarak gözlemlendi. Test parametreleri gruplar arası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ve grup içi başlangıç ve son karşılaştırmalarında Wilcoxon test kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Lysholm diz skorlarında 2 hasta dışında tüm hastalarda diz içi enjeksiyonla düzelme görüldü. Tedavi sonucu en yüksek skor değeri 91 olarak tespit edildi. Hylan-GF 20 (16 mg/2 ml) enjeksiyonu uygulanan 1. gruptaki hastalarda ortalama başlangıç skoru 55,60 \pm 4,72'den, tedavinin 24. haftasında ortalama 79,93 \pm 4,85'e yükselirken, 15 mg/2 ml sodyum hyaluronat uygulanan 2. gruptaki hastalarda ortalama 56,21 \pm 4,49'dan 80,12 \pm 4,59'a yükseldiği tespit edildi (Tablo 2). Grupların başlangıç ve 24. hafta sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken (Mann-Whitney U testi, p>0,05), grup içi başlangıç ve son skorlar karşılaştırıldığında her iki grupta da fark gözlemlendi (Wilcoxon test, p<0,001). Lysholm diz skoru değerlerinin klinik sonuçlarına göre değerlendirildiğinde olguların %97'sinde kötüden orta düzeye geçildiği görüldü. Tedavi süresince hiçbir hastada lokal veya sistemik yan etki saptanmadı.

Tartışma

Viskosuplementasyon kavramı, osteoartrit patogeneğinde yer alan eklem içi hyaluronik asit konsantrasyonunda ve molekül ağırlığında azalma nedeni ile oluşan viskoelastisite yetersizliğinin dışarıdan verilen hyaluronik asit veya türevleri ile geri kazanılmaya çalışılmasıdır (7). Viskosuplementasyon tedavisi ilk olarak 1970'lerin başlarında Endre A. Balazs tarafından

ortaya atılmıştır (8). Hyaluronik asit ve türevlerinin viskosuplementasyon amacı ile kullanımı diz osteoartritinin 2. ve 3. evrelerinde semptomatik tedavi için tercih edilmektedir. Evre 4 diz osteoartriti olan hastalarda ise viskosuplementasyon tedavisine ait çalışmalar sınırlı sayıdadır. Waddell ve Bricker'in 6 yıllık retrospektif bir çalışmasında, 4. evrede total diz protezi gereksinimi olan 863 kişilik hasta grubunun dizlerine hylan G-F 20

uygulanmış ve bunların 1187 dizinin (%75) 3,8 yıl sonunda halen daha cerrahiye ihtiyaç duymadan fonksiyonlarını devam ettirdiklerini görmüşler ve total diz protezi ameliyatının viskosuplementasyon ile geciktirilebileceğini bildirmişlerdir (9). Uluçay ve ark. ise evre 1 ile 4 arasında değişen 77 kadın hastada artroskopik debridmandan sonra uyguladıkları viskosuplementasyon tedavisinden olumlu sonuçlar almışlardır (10). Biz ise bu çalışmada cerrahi endikasyonu olan, ancak ameliyatı kabul etmeyen 4. evredeki diz osteoartriti hastalarımızda bu uygulamayı iki farklı farmakolojik özelliğe sahip ilaçla yaparak ağrı ve fonksiyonlarında her iki grupta da aynı düzeyde belirgin iyileşme saptadık.

Tablo 1: Lysholm Diz Skalası

Bulgular	Puan
Aksama	
Yok	5
Hafif veya aralıklı	3
Şiddetli veya sürekli	0
Destek	
Yok	5
Baston veya koltuk değneği	2
Ağırılık veremiyor	0
Kilitlenme	
Yok	15
Takılma hissi/kilitlenme yok	10
Nadir kilitlenme	6
Sık kilitlenme	2
Muayenede kilitlenme	0
İnstabilite	
Yok	25
Nadir (zorlanma ile)	20
Sık (zorlanma ile)	15
Nadir (günlük aktivite)	10
Sık (günlük aktivite)	5
Her adımda	0
Ağrı	
Yok	25
Zorlama ile hafif	20
Belirgin	10
Sürekli	0
Şişlik	
Yok	10
Zorlama ile	6
Günlük aktivite ile	3
Sürekli	0
Basamak Çıkma	
Sorun yok	10
Hafif sorunlu	6
Tek tek	3
Çıkamıyor	0
Çömelme	
Sorun yok	5
Hafif sorunlu	4
Dizini bükemiyor	2
Mümkün değil	0
Toplam Skor	

Hyaluronik asit veya türevleri ile tedavi edilen hastalarda uzun süreli bir düzelme görülmektedir. Ancak enjekte edilen maddenin sinovyal sıvıda kalma süresi saatler, doku içinde kalma süreleri ise günlerle ifade edilir. Bu uygulanan maddenin sadece geçici bir sıvı protezi olmadığını göstermektedir. Sıklıkla oluşan klinik yararın kalıcı ve uzun süreli olabilmesi için viskoelastik özelliğin geçici şekilde yerine konmasından başka mekanizmalarda olmalıdır. Hyaluronik asit enjeksiyonu enflamasyonu azaltır, endojen hyaluronik asit sentezini stimüle eder ve ilacın eklemde kalma süresinin ötesinde terapötik etkiyi uzatır (11).

Hyaluronik asit tedavisinin osteoartrit olgularındaki klinik etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (12-14). Hareket veya kendiliğinden oluşan ağrı azalma, eklem hareket açıklığında artış ve fonksiyonel skorlamalarda düzelme genel klinik yanıt olarak görülmektedir. Aydeniz ve ark. yaptıkları çalışmada kalça ve diz osteoartriti tanısı beraber konmuş hastalarda, eklemelerinin eşzamanlı tedavisinin; geleneksel uygulamalara göre daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (15). Çalışmaya aldıkları diz osteoartriti 25 hastanın sadece 6'sı evre 3-4'tür. Bu hastalarında tedaviden yarar gördüğünü bildirmişlerdir.

Etkinliğin ortaya çıkma süresi ve ağrı şikayetlerin de azalmanın ortaya çıkma süresi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Tedavinin etkinliğinin 21-28 gün arasında başlayıp 6. aya kadar devam ettiği literatür de gösterilmiştir (16). Ayrıca Stitik ve ark. da (17) 2.ve 3. evrede olan 60 hastada yaptıkları çalışmada hastaların tedavisine ev egzersiz programı uygulamasının hyaluronat enjeksiyonu ile kombine edilmesinin gerekliliğini vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların son değerlendirmesi altıncı ayda yapılmıştır. Bu süre içinde hastalara ev egzersizleri de önerilmiştir ve hastaların klinik sonuçlarının kötüden orta düzeye geçtiği gözlenmiştir.

Hyaluronik asit uygulama sayısı konusunda 5'den fazla yapılan enjeksiyonun sonuçları etkilemediği, 3-5 enjeksiyonun amaçlanan tedavi edici etki için yeterli olacağı gösterilmiştir. Çalışmamızda 3 kez 1 hafta ara ile uygulama ve 6. ay takip sonuçlarını değerlendirilmesi literatür ile uyumlu sonuç vermiştir. Bu çalışmanın kısıtlılığı viskosuplementasyonla birlikte önerilen ev egzersizlerinin hastalar tarafından ne kadar uygulandığını yani hasta uyumunun değerlendirilememesi ve 6. aydaki değerlendirmelerden sonra hastaların takip edilememesidir.

Sonuçta 4. evredeki diz osteoartriti hastaların hyaluronik asit ve türevleri ile viskosuplementasyondan yararlanabileceğini ve cerrahi uygulamanın geciktirilebileceğini düşünüyoruz.

Tablo 2: Grup I ve II viskosuplementasyon tedavisi başlamadan önce ve 24. hafta lysholm skoru ortalamaları

		Grup I Hyalan-GF 20		Grup II Sodyum Hyaluronat		
		Yaş Aralığı 42-73				
		n= 34 (K/E, 31/3)		n= 34 (K/E, 31/3)		
Lysholm II Skoru	Klinik Sonuçlar	Başlangıç	24. Hafta	Başlangıç	24. Hafta	
0-64	Kötü	55.6 ± 4.72	56.21 ± 4.49	-	-	p>0.05
65-83	Orta	79.93 ± 4.85	80.12 ± 4.59	-	-	p>0.05
84-90	İyi	-	-	-	-	-
90-100	Mükemmel	-	-	-	-	-

Kaynaklar

1. Yasui T, Adatsuka M, Tobetto K, Hayaishi M, Ando T. The effect of the hyaluronan on interleukin 1- α included prostoglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agent Actions* 1992;37:155-6.
2. Maheu E, Ayril X, Dougados M, A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of the clinical trials with Hyalgan. *Int J Clin Pract* 2002;56:804-13.
3. Cortigo R, Govoni E, De Galateo A, Brun P, Abtangelo G. Hyaluronate reverses inhibition of proteoglycan synthesis by oxygen free radicals in cultured chick embryonic cartilage. *Eur J Cell Biol* 1989;49:18-9.
4. Kellgren J H, Lawrence J S. Radiological assesment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-501.
5. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop* 1985;198:43-9.
6. Smith HJ, Richardson JB, Tennant A. Modification and validation of the Lysholm Knee Scale to assess articular cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:53-8.
7. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: Interactions with cells, cartilage and components of the synovial fluid. *Clin Exp Rheum* 1994;12:7582-4.
8. Balazs E A. The pyhical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid injection disorders of the knee. First Edition. Helfet A J, JB Lippincott, Philadelphia 1974; 63-75.
9. Waddell DD, Bricker D. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade 1V. Osteoarthritis. *J Manag Care Pharm* 2007;13:113-21.
10. Ulucay C, Altıntaş F, Ugutmen E, Beksac B. The use of arthroscopic debridement and viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41:337-42.
11. Wobig M, Pieter B. Open label multicenter trial of the safety and efficacy of viscosupplementation with Hyalan G-F 20 in primary osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 1999;5:24-31.
12. Ünsal S, Çağlar-Yağcı H, Kaya K, Şahin-Onat Ş, Özel S. Diz osteoarthritisinde intra-artiküler sodyum hyaluronat ile fizik tedavi uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılması: Prospektif randomize çalışma. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi* 2008;1:16-22.
13. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002;162:292-8.
14. Ateş A, Kınıklı G, Turgay M, Duman M, Diz osteoarthritisli hastalarda sodyum hyaluronat ile viskosuplementasyon tedavisinin etkinliği. *Türk Geriyatri Dergisi* 2004;7:21-4.
15. Aydeniz A, Gürsoy S, Yağız E, Keven S, Büyükbeci O. Kalça ve diz osteoarthritisinin eş zamanlı tedavisinde intraartiküler sodyum hyaluronatın etkinliği. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2008;54:143-7.
16. Brandt K D, Joel A B. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 2001;385:130-43.
17. Stitik TP, Blacksins MF, Stiskal DM, Kim JH, Foye PM, Schoenherr L, Choi E, Chen B, Saunders HJ, Nadler SF. Efficacy and safety of hyaluronan treatment in combination therapy with home exercise for knee osteoarthritis pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:135-41.