

FİZİKSEL TIP

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA İNTRAARTİKÜLER HYLAN G-F 20 ETKİNLİĞİ

EFFICACY OF INTRAARTICULAR HYLAN G-F 20 IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Lale YILMAZ MD*, Hatice BODUR MD*, Selçuk COŞKUN MD**, Pınar BORMAN MD*, Özlem YILMAZ MD*

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

** Kütahya Devlet Hastanesi

ÖZET

Bu çalışma diz osteoartritli hastalarda intraartiküler Hylan G-F 20 tedavisinin etkinliği, güvenilirliği ve hasta memnuniyeti üzerindeki etkilerini araştırmak için planlandı.

Çalışmaya yaşları 40 ile 82 yıl arasında değişen (ortalama 58.3 ± 11.4 yıl) Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre diz OA tanısı alan 18 hasta (22 diz) dahil edildi. Primer etkinlik kriterleri olarak görsel analog skala ile ölçülen ağrı, Lequesne indeksi, 30 metre yürüme zamanı ve hastanın global değerlendirme si alındı. Hastalar tedaviden önce ve 6 ay sonra değerlendirildi. Tüm parametrelerde anlamlı düzelme saptandı. Hiçbir hasta da yan etki gelişmedi.

Bu çalışma 3 kez intraartiküler Hylan G-F 20 uygulamasının diz osteoartritinde 6 ay süren semptomatik düzelme sağladığını ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diz osteoartriti, Hylan G-F 20, İntraartiküler tedavi

SUMMARY

This study was planned to examine the efficacy, safety and patient satisfaction of intra-articular Hylan G-F 20 in patients with osteoarthritis of the knee.

Twentytwo knees of 18 patients with an age range of 40 to 82 (mean 58.36±11.46) who were diagnosed primary knee osteoarthritis according to the criteria of American College of Rheumatology were included in the study. Primary efficacy criteria were pain, measured with a visual analogue scale, Lequesne index, duration of 30 meters walking and patients global assessment. Evaluation of the patients before and after 6 months of the treatment. The results showed that significant improvement was obtained for all parameters. There were no side effects.

The study demonstrated that 3 weekly intra-articular injections of Hylan G-F 20 was well tolerated in patients with osteoarthritis of knee with symptomatic benefit which persisted for 6 months.

Key Words: Knee osteoarthritis, Hylan G-F 20, Intra-articular therapy

GİRİŞ

Osteoartrit (OA), kas iskelet sisteminin sık rastlanan dejeneratif hastalıdır. OA prevalansının yaşla artması toplumlarda önemli bir halk sağlığı problemi olmasına neden olmuştur (1). Populasyon çalışmaları diz OA'inin 45 yaş üstünde radyografik olarak % 15 ve 30 arasında olduğunu ve daha sonra yaşla orantılı olarak arttığını göstermiştir. Diz OA'inde hastalar esas olarak ağrı ve fonksiyon kaybı nedeni ile medikal tedaviye ihtiyaç duyarlar. Diz OA'i ciddi bir morbidite nedenidir (2). Diz OA'i tedavisinde analjezik ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz-2 inhibitörleri, ortezler, fizik modaliteler, fizik tedavi, intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyo-

nu, sinovyal sıvı replasmanı, artroskopik debritleme, eklem lavajı, osteotomi operasyonları ve total diz replasmanı uygulanan yöntemlerdir(2). Fazla kiloların kontrolü, fizik tedavi ve parasetamol gibi basit analjezikler, NSAİİ ve cerrahi gibi yüksek riskli tedavilere hastaların ihtiyacını azaltmak için ilk basamak tedaviler olarak önerilmektedir (1). NSAİİ'lar hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilebilmesine karşın bir çok hasta da bu ilaçları kullanamamakta veya daha kötüsü NSAİİ'ların yol açtığı çoğunlukla gastrointestinal ülser oluşumuna veya kanamaya ilişkin yan etkilerin ciddi sonuçlarına maruz kalmaktadırlar. Bu durum GIS yan etkilerini en aza indirmek amacıyla ek diğer ilaçların ve diz ağrısının azaltılması için daha iyi yöntemlerin araştırılmasına neden olmuştur (3).

Viskosuplementasyon (sinovyal sıvı replasmanı), sinovyal sıvının hyaluronan veya derivelerini içeren viskoelastik solusyonlarla intraartiküler enjeksiyon yoluyla replasmanıdır. Hylan G-F 20 1992'den beri Kanada'da 1997'den bu yana da Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan viskosuplementasyon ürünlerinden biridir (4). Amerikan Romatoloji Koleji'nin kalça ve diz OA'nin medikal tedavisi için 2000 yılındaki tavsiyelerinde viskosuplementasyon diz OA'i için standart tedavi olarak sunulmuştur (5).

OA'in seyri sırasında sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerini kaybetmesi, hastalığın fizyopatolojisinde rol oynadığı halde nadiren göz önüne alınan faktörlerden birisidir. Sinovyal sıvının viskoelastisitesinin azalması kıkırdağa iletilen mekanik kuvvetleri değiştirir ve kıkırdağın mekanik hasara veya aşınmaya ve yırtılmaya duyarlılığını artırır. OA'te sinovyal sıvının viskoelastisitesini kaybetmesi, en azından kısmen sinovyal sıvının temel yapıtaşlarından biri olan hyaluronanın (hyaluronik asit) azalmasından kaynaklanmaktadır. Kıkırdağ yüzeyine gömülü bir glikozaminoglikan olan hyaluronan sinovyal sıvının normal kayganlaştırma fonksiyonuna katkıda bulunur(6).

Bu çalışma da hylan G-F 20'nin intraartiküler enjeksiyonu sonrası 6. ayda klinik etkinliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2001- Aralık 2002 tarihleri arasında, Amerikan Romatoloji Koleji'nin klinik ve radyolojik tanı kriterlerine göre diz OA'i tanısı almış yaş ortalaması 58,36±11,46 (40-82) yıl olan 18 kadın hasta toplam 22 diz çalışmaya alındı. Radyolojik olarak tüm hastalar basarak iki yönlü diz grafileri ile incelendi ve Kellgren ve Lawrence evlendirmesine göre evre II ve III olarak değerlendirildi. Kellgren Lawrence evre IV OA'i olanlar, bilinen veya şüpheli eklem enfeksiyonu olanlar, eklem cildinde enfeksiyon veya doku hasarı olanlar, ciddi sistemik hastalığı olanlar, depresyon veya nevrozlar, akut sinovit ya da aşırı efüzyonu olanlar, 15 derecenin üstünde varus veya valgus deformitesi olanlar (radyografik olarak ölçümle), kronik günlük steroid tedavisi alanlar, son 3 ay içerisinde eklemle ilgili ameliyat geçirenler ve intraartiküler enjeksiyon yapılanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalar öncelikle kapsamlı fizik muayene yapıldı. Isı artışı, krepitasyon, efüzyon, eklem hareket açıklığı

ve hareket sırasında gelişen ağrı kaydedildi. Hastaların, boy, kilo, hastalık süreleri, sabah tutukluğu süresi kaydedildi. Yürüme sırasında ve merdiven inerken ve çıkarken ağrı mevcudiyeti belirlendi. Hastalar fonksiyonel olarak 30 m yürüme zamanı, Lequesne fonksiyonel indeksi ile değerlendirildi. Ağrı 10 cm görsel analog ölçek (VAS) ile değerlendirildi. Ölçeğin her iki ucu ve ortası uygun şekilde işaretlendi. VAS üzerindeki 0 noktası 'ağrı yok' ve 10 noktası 'dayanılmaz ağrı' olarak tanımlandı. Hastaların tümü daha önce en az 10 günlük NSAİİ tedavisi almıştı. Hastalar haftada bir kez olmak üzere 3 kez intraartiküler 2 ml Hylan G-F 20 enjeksiyonu yapıldı. Tüm bu uygulananlar enjeksiyon öncesi ve 6. ayda tekrarlandı. Enjeksiyon yapıldıktan sonra hastalara ağrı için gerektiği durumlarda sadece basit analjezik kullanımı önerildi. Hastanın global değerlendirmesi 3. enjeksiyon sonrası ve 6. ayda 5 noktalı (çok iyi, daha iyi, aynı, daha kötü veya çok kötü) bir sıralama ölçeğine göre belirlendi.

Hastalarla ilgili parametrelerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırmada student t testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 40 ile 82 arasında (ortalama 58,36±11,46) değişmekteydi. Hastaların ortalama vücut kütle indeksi 29,94±6,20 iken hastalık süresi 12 ay ile 120 ay arasında (44,76±43,22) idi. Hastaların tedavi öncesi 30 m yürüme zamanları ortalama 19,0±2,26 sn iken 6. ayda 16,13±2,86 sn olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Tedavi öncesi ağrı için VAS değerleri ortalama 6,77±1,34 iken 6. ayda 3,22±1,82 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.01). Lequesne OA şiddet indeksindeki tedavi öncesi ve 6 ay sonrasındaki değişiklikte istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tedavi öncesi ortalama 12,13±2,67 iken 6. ayda 5,90±3,82) (Tablo1).

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası yürüme zamanı, VAS ve Lequesne indeksindeki değişiklikler.

	Tedavi öncesi	6.ay	p
30 m yürüme zamanı	19,0±2,26	16,13±2,86	0,001
Ağrı (VAS)	6,77±1,34	3,22±1,82	0,001
Lequesne İndeksi	12,13±2,67	5,90±3,82	0,01

Tedavi öncesi ve 6 ay sonrasındaki yürüme sırasındaki ağrıda, merdiven inerken ve çıkarken oluşan ağrılarda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Tedavi öncesinde yürüme sırasın-

da 21 dizde ağrı varken 6 ayda yürüme sırasında ağrı 11 dizde, merdiven inerken ve çıkarken ağrı tedavi öncesi 21 dizde iken 6. ayda inerken 15 çıkarken 5 dizde saptandı. Hareket kısıtlılığı tedavi öncesi 10 dizde mevcut iken tedavi sonrası 6 dizde mevcuttu.

Hastaların bilateral enjeksiyon yapılanlarda her iki dizi ayrı değerlendirerek sorulan klinik değerlendirmesinde 3. hafta sonunda %22,77'si aynı, %72,72'si daha iyi, %4,54'ü çok iyi olarak cevaplandırırken, 6. ayda %13,63'ü aynı, %50,0'si daha iyi, %36,36'sı çok iyi olarak değerlendirdi.

TARTIŞMA

OA yaşlanan toplumlarda ağrı ve fonksiyon kaybına neden olduğundan önemli bir halk sağlığı problemi olmuştur. OA bir çok eklemi etkileyebilmekle birlikte dizdeki OA özellikle yaygın ve sıkıntı vericidir. OA'te eklem kıkırdak yapısı bozulur ve kaybolur, subkondral skleroz ve osteofitler oluşur ve genellikle eklem sıvısının inflamasyonu, eklemi destekleyen yapılarda bozulma ve diğer bir çok patolojik özelliklerle birlikte seyredir (3).

OA hakkında yapılan çalışmaların çoğu eklem kıkırdağı ve kemiğin üzerinde yoğunlaşmasına rağmen artritli eklemdeki sinovyal sıvının elastikiyetinin ve viskozitesinin normal eklemdeki sinovyal sıvıya göre çok az olduğu bilinmektedir. Bu durum sinovyal sıvının elastikiyetini ve viskozitesini normale döndürmek amacı ile diz OA'de hyaluronan veya türevlerinin enjekte edilmesi anlamına gelen sinovyal sıvı replasmanı tedavisi fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (3).

Hylan G-F 20 sinovyal sıvı replasmanında kullanılan yüksek molekül ağırlıklı bir üründür. Diz OA'inde kullanımı bir çok ülkede onaylanmıştır. İlacın yüksek moleküler ağırlığının olması viskoelastik özelliğini arttırmakta ve eklem aralığında daha uzun süre kalabilmesini sağlamaktadır (7). Hylan G-F'in viskoelastik yapısı genç sağlıklı bireylerdeki diz eklemdeki sinovyal sıvının reolojik özellikleri ile benzerdir (8).

Çalışmamızda Hylan G-F 20 diz OA'inde 30 m yürüme zamanında, Lequesne indeksinde, yürürken, merdiven inerken ve çıkarken hissedilen ağrıda, ağrının kontrolünde etkili olarak bulunmuştur.

Diz OA'li hastalara uyguladığımız Lequesne indeksine göre, tedavi öncesi 7'si aşırı ciddi, 11'i çok ciddi, 2'si ciddi, 2'si orta

düzeyde saptanırken, 6. ayda ki indeks sonuçları 10'u hafif, 6'sı orta, 3'ü ciddi, 2'si çok ciddi, 1'i aşırı ciddi olarak tespit edilmiştir (9). Lequesne indeksindeki bu anlamlı farklılık ilacın 6. ayda etkinliğinin devam ettiğini göstermektedir.

Hylan G-F 20 tedavisi yapılan hastalarımızın % 50'si 6.ay sonunda tedavi sonrası durumlarını iyi, %36,36'sı çok iyi olarak değerlendirmiştir, hiçbir hasta 'daha kötü' cevabı vermemiştir. Bu parametre diğer çalışmalarda da benzer oranda saptanmıştır (3,4,8-10).

Hylan G-F 20'nin diz OA'inde 3 kez intraartiküler enjeksiyonun 7 ve 14 ay sonrası etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, fizik muayene ve 5 noktalı sorgulamada %78 ve %58.9 oranlarında ilerleme tespit edilmiş ve %96.2 hastada güvenliği mükemmel veya iyi olarak belirlenmiştir (11).

Hastalarımızın hiç birinde yan etkiye rastlanmamıştır. Diğer çalışmalarda genellikle hafif veya orta derecede, geçici, spontan çözülen veya semptomatik tedavi ile gerileyen akut lokal reaksiyonlar bildirilmiştir (12). Nadir olarak psödougut ve ciddi akut inflamatuvar reaksiyon sendromu olarak adlandırılan psödösepsis raporlanmıştır (13). Büyük bir çok merkezli çalışmada 222 hastanın 8'inde (%3.6) ağrı ve şişlik saptanmıştır (14).

Amerikan Romatoloji Koleji'nin kalça ve diz OA'i tedavisi için 2000 yılı önerilerinde diz osteoartritte intraartiküler hyaluronan tedavisi de bulunmaktadır. Bu tedavide kullanılan ajanların etki süresinin sinovyal yarılanma zamanının çok üzerinde olması etki mekanizmasının tam anlaşılmasına yol açmakla birlikte muhtemel etki mekanizmaları sitokinler ve prostaglandinler gibi mediatörlerle inflamasyonun baskılanması, kartilaj matris sentezinin stimülasyonu ve kartilaj degradasyonunun inhibisyonu ve nosiseptif sinir sonlarındaki protektif etkidir (5).

İlacın yarı ömrünün 1-2 gün gibi kısa olmasına rağmen etkisinin uzun süreli olması eklem dokularındaki reolojik homeostazın geçici onarımının eklemdeki metabolik homeostaz onarımını tetikleyerek hyaluronan metabolizmasını normale döndürmesine bağlanmaktadır (15).

KAYNAKLAR

1. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cart* 2002; 10: 506-17.
2. Vad VB, Bhat AL, Sculco TP, et al. Management of knee osteoarthritis: Knee lavage combined with hylan versus hylan alone. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 634-37.
3. Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20(39S): 16-8 .
4. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J Rheumatol* 1993;20(39S):19-24.
5. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43: 1905-15.
6. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20(39S): 3-9.
7. Wen DY. Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2000; 62; 565-70.
8. Wobig M, Dickhut A, Maier R, et al. Viscosupplementation with hylan G-F 20: A 26 week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998; 20: 410-23.
9. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 779-81.
10. Peyron JG. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthrosis: state of the art review. *J Rheumatol*. 1993; 20 Suppl 39: 10-5
11. Conrozier T, Mathieu P, Schott AM, et al. Factors predicting long-term efficacy of Hylan GF-20 viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:128-33.
12. Waddell DD. The tolerability of viscosupplementation : low incidence and clinical management of local adverse events. *Curr Med Res Opin* 2003;19:575-80.
13. Hammesfahr JF, Knopf AB, Stitik T. Safety of intraarticular hyaluronates for pain associated with osteoarthritis of the knee. *Am J Orthop* 2003;32:277-83.
14. Wobig M, Becks P, Dickhut A, et al. Open-label multicenter trial of the safety and efficacy of viscosupplementation with Hylan GF 20 (Synvisc) in primary osteoarthritis of the knee. *J clin Rheumatol* 1999;5:S24-31.
15. Scale D, Wobig MWW. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: a treatment schedule study. *Current Therapeutic research* 1994; 55: 220-32.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Lale Yılmaz

Birlik Mah. 14. sok. 36/23 Çankaya- Ankara 06610

laleyilmaztr@yahoo.com

Tel: 0 312 4962500 GSM: 0 532 4268775