

T.C
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA VİSKOSUPLEMENTASYON

ÖNDER AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.METİN LÜTFİ BAYDAR

2005 ISPARTA

İÇİNDEKİLER

- 1.GİRİŞ
- 2.GENEL BİLGİLER
 - 2.1 DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ
 - 2.1.1 KEMİK YAPI
 - 2.1.2 KASLAR
 - 2.1.3 MENİSKÜSLER
 - 2.1.4 ÇAPRAZ BAĞLAR
 - 2.1.5 EKLEMİN DIŞ BAĞLARI
 - 2.1.6 BURSALAR
 - 2.1.7 SİNOVYAL MEMBRAN
 - 2.2 DİZ EKLEMİ MEKANİĞİ
- 3.OSTEOARTRİT
 - 3.1 GONARTROZ-OSTEOARTROZ
 - 3.1.2 PATOGENEZ
 - 3.1.3 KLİNİK
 - 3.1.4 TEDAVİ
 - 3.1.5 VİSKOSUPPLEMENTASYON
 - 3.1.6 HYALURONİK ASİT
4. MATERYAL VE METOD
5. BULGULAR
6. TARTIŞMA VE SONUÇ
7. ÖZET
8. SUMMARY
9. EKLER
- 10.KAYNAKLAR

TEŐEKKÜR

Uzmanlık Eđitimim ve tez çalıŐmalarım sũresince sınırsız katkılarından dolayı SDÜ Rektör'ũ değerli hocam Prof.Dr. Metin Lũtfi BAYDAR'a SDÜ Tıp Fakũltesi Dekan'ı Prof.Dr. Nevres Hũrriyet AYDOĐAN'a SDÜ Rektör Yrd. Prof.Dr. Vecihi KIRDEMİR'e anabilim dalımız öğretim görevlileri Prof.Dr.Hũseyin YORGANCIGİL'e Doç.Dr. Remzi Arif ÖZERDEMOĐLU'na ,Yrd.Doç.Dr. Gökhan Doruk DOĐU'a, Yrd.Doç.Dr.Tolga ATAY'a, asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm anabilim dalı çalıŐanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Önder AKKUŞ

KISALTMALAR

ÖÇB: Ön Çapraz Bağ
AÇB: Arka Çapraz Bağ
IL-1: İnterlökin-1
TNF- α : Tümör Nekrotizan faktör alfa
OA: Osteoartrit
TGF: Tümör Growth Faktör
IGF: İnsülin Growth Faktör
PGE2: Prostaglandin E2
PCL: posterior Crusiat Ligament
HA: Hyaluronik Asit
RA: Romatoid Artrit
SD: Standart Sapma
NSAİ: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar

1.GİRİŞ

Osteoartit (OA) sinoviyal eklemlerin dejenerasyonu sonucu gelişen ağrı, sertlik ve hareket kaybı ile karakterize kronik noninflamatuvar bir hastalıktır (29,30). Dejeneratif artrit, osteoartroz veya hipertrofik artrit gibi adlar da verilen bu hastalıkta eklem kıkırdağının progresif olarak kaybı söz konusudur ve bu kayba kıkırdağın yetersiz onarımı, subkondral skleroz ve çoğu zaman da osteofit oluşumu gibi olaylar eşlik eder. OA, tüm eklemleri etkileyebildiği halde gonartroz (GA) olarak da bilinen diz eklemlerindeki yerleşimi oldukça yaygındır. çevresel eklemler arasında en sık olarak izlenen GA, tüm vücutta omurgadan sonra ikinci sırayı almaktadır(77,81).

Bir veya birkaç eklemdede gelişebilen bu hastalık, her sinoviyal eklemdede görülebilmekteyse de en çok diz, ayak, kalça, omurga ve el eklemlerinde karşımıza çıkar. Orta ve ileri yaştaki insanlarda en çok görülen ve en çok semptomlara yol açan tıbbi sorunlar arasında yer alan bu hastalık, hemen bütün popülasyonlarda en sık karşılaşılan. uzun süreli fonksiyon kaybı nedenidir. OA'de ideal tedavi yöntemi patogenetik mekanizmanın denetim altına alınması ve eklem harabiyetinin önüne geçilmesidir. Ancak bu hastalıkta etkinliği ispat edilmiş bir kondroprotektif tedavi şekli henüz mevcut değildir. Dolayısıyla günümüzdeki uygulamalar daha çok semptomların giderilmesine yöneliktir (82).

2.GENEL BİLGİLER

2-1 DİZ EKLEMİNİN ANATOMİSİ

Diz eklemi menteşe niteliğinde, diartroidal (tam oynar) bir eklemdir. Femur alt ucu, tibia üst ucu ve patella kemiklerinin oluşturduğu, tibiofemoral ve patellofemoral eklemlerinden meydana gelir (1,2).

2.1.1 KEMİK YAPI

Patella ile femurun eklemleşmesiyle oluşan patellofemoral eklem; kuadriseps femoris tendonunun hem diz eklemine sürtünmesini önler, hem de kasın insertion açısını büyütüp güçlü yapışma sağlar.

Femur ile tibianın eklemleşmesi ile oluşan tibiofemoral eklem hareketli bir eklem olmasına rağmen primer görevi ağırlık taşımaktır. Bu bakımdan yaşla birlikte en kolay dejenere olan eklemdir (2,3).

Distal femuru simetrik cam şekilli iki kondil oluşturur. Medial kondilin ön arka çapı daha büyük ve daha düzenli bir eğimi vardır. Lateral kondilin ise yandan bakıldığında daha hızla azalan bir eğime sahip olduğu görülür.

Tibianın proksimal ucunda 'eminentia Interkondillaris' ile ayrılan iki kondil bulunur. Medial kondil yüzeyi derin ve daha konkav, lateral kondil yüzeyi yuvarlak ve daha sığdır. Dolayısıyla femur eklem yüzeyiyle uyumsuzluğa neden olur (3-5).

2.1.2 KASLAR

Ekstansör Kaslar

M.Kuadriceps Femoris:M.rektus femoris, M.vastus medialis, M.vastus lateralis ve M.vastus intermedius tarafından oluşturulan uyluğun dört başlı kası, diz ekleminin ana ekstansörüdür (6). Dizin optimal fonksiyon gösterebilmesi için bu dörtlü kas grubunun ve özellikle M.vastus medialisin güçlü olması gerekir (6,7).

M.kuadriseps femoris'in m.rektus femoris parçası, kalça eklemine önden çaprazladığı için bu eklemde fleksiyon yaptırır (7).

Kuadriseps kas grubunun sinir innervasyonu N.Femoralis (L2-L4) tarafından sağlanır. Motor fonksiyonu yanında dizin derin tendon refleksi bu sinirin ve onu oluşturan köklerin bütünlüğüne bağlıdır (8).

Fleksör Kaslar

Uyluğun arka tarafında bulunan ve iskiyal tuberositadan başlayan M.semitendinosus, M.semimembranosus ve M.biceps femoris kaslarına "iskiokrural kaslar ya da hemstring grubu kaslar" adı verilir. Hemstring grubu kaslar, iki eklem üzerinden geçtiklerinden kalça eklemi aracılığı ile uyluğa çok az ekstansiyon ve diz eklemi aracılığıyla bacağa fleksiyon hareketi yaptırırlar (8,9).

Bu kaslardan M.biceps femoris'in kısa başı haricinde tümünün innervasyonu N.tibialis tarafından sağlanır. M.biceps femorisin kısa başını ise N.peroneus communis innerve eder (9).

M.semitendinosus, M.sartorius ve M.gracilis tendonları ile birlikte tibianın proksimal ucunun medialine yapışarak pes anserinus (kaz ayağı)'u yaparlar (7,9).

M.sartorius, kalçanın fleksör, abduktör ve dış rotatoru, dizin de fleksörüdür. M.gracilis, primer olarak kalça adduktör ve yardımcı fleksörüdür. Aynı zamanda diz fleksörüdür ve içe rotasyonuna da katkıda bulunur(8).

M.gastroknemius'un medial ve lateral başları, femurun arka yüzünden çıkar ve diz eklemine fleksiyon yaptırır(6).

2.1.3 MENİSKÜSLER

Diz ekleminde medialde yarım ay biçiminde, lateralde ise çember biçiminde olan iki adet fibrokartilajinöz yapıda menisküs vardır. Bunlar femur ve tibia arasındaki kondiler uyumu sağlamaya, basıncı dağıtıp esnekliği arttırmaya yardım ederler. Aynı zamanda menisküsler, sinovyal sıvının dağıtılmasına yardımcı olarak yağlanma fonksiyonuna ve eklem kıkırdağının beslenmesine de katkıda bulunurlar(8,10).

Çoğunlukla avasküler, anöral ve alenfatiktirler ancak kemiğe yapıştıkları yerde damarlanırlar. Bu nedenle eklem kıkırdağının aksine zarara uğradıklarında bir ölçüde kendi kendilerini tamir edebilirler(11).

2.1.4 ÇAPRAZ BAĞLAR

Çapraz bağlar ön çapraz bağ ve arka çapraz bağ olmak üzere iki adettir. Çapraz bağlar çok iyi organize olmuş kollajen matriksten oluşur. Bu kollajen matriks,

ağların kuru ağırlığının $\frac{3}{4}$ ünü oluşturur. Kollajenin % 90'ı Tip I kalanı Tip III tür.

Çapraz bağlar diz ekleminin stabilitesinin sağlanmasına ve tibia'nın femur üzerinde anteroposterior deplasmanının önlenmesine yardım eder. Ayrıca bu bağların proprioseptif fonksiyonları da vardır.

Ön Çapraz Bağ(ÖÇB): ÖÇB tibia eklem yüzeyinde eminensia interkondillarisin önünden başlar, yukarı, arka ve dışa doğru giderek femur dış kondilinin mediyal eklem yüzünün arkasına yapışır. Ön interkondiller fossa, iç menisküs ve ön tibial çıkıntı ile ilişkilidir. ÖÇB femur üzerinde tibia'nın öne kaymasını önleyen ilk statik stabilizatördür. ÖÇB, ön çekmece testinde toplam karşı koyma kuvvetinin kabaca % 86' sını sağlar ve özellikle ekstansiyon, fleksiyon esnasında dizin hem iç hem de dış rotasyonunu kısıtlar. Ayrıca ÖÇB üzerinde mekanoreseptörler de tanımlanmıştır (12).

Arka Çapraz Bağ(AÇB): AÇB tibia'nın interkondiler fossasından başlar, öne, yukarı ve içe doğru ilerleyip ÖÇB'ı çaprazlayarak geçtikten sonra femur mediyal kondilinin lateral eklem yüzünün anterioruna doğru sonlanır. AÇB bir çok araştırmacı tarafından ÖÇB' den iki kat daha fazla kuvvetli olduğu ve diz eklem rotasyonunun merkezi ekseninin yakınına yapışması nedeniyle de dizin statik stabilizatörü olduğu görüşü kabul edilmektedir. Femurda tibia'nın arkaya doğru kaymasına direncin % 95'ini sağlar. AÇB, diz tam fleksiyonda iken en gergin pozisyondadır.

Ayrıca tibianın internal rotasyonunda da bu gerginliğin arttığı saptanmıştır (13,14,15).

2.1.5 EKLEMİN DIŞ BAĞLARI

Ligamentum Patella: Kuadriseps femoris tendonunun patelladan tuberositas tibiaya kadar olan devamıdır. Önde eklem kapsülüne yapışıklık gösteren bu tendonun genişliği 2-3 cm, kalınlığı 0.5 cm olup uzunluğu yaklaşık 8 cm kadardır. Eklem stabilitesinde en önemli rolü bu bağ oynar(16,17).

Ligamentum Kollaterale Tibiale: İç tarafta bulunup femurun iç epikondili ile tibia arasında uzanır. Eklem kapsülü ve iç menisküse sıkıca yapışmıştır. Yaklaşık 10 cm boyunda ve 1,5 cm genişliğindedir. Dizi valgus yönündeki zorlanmalara karşı %80 oranında korur(16-18,19).

Ligamentum Kollaterale Fibulare: Dış tarafta femur dış epikondilinden başlayıp fibula başına yapışan bağıdır. Dizi varus yönündeki zorlanmalara karşı % 70 oranında bu ligament korur(16-18).

2.1.6 BURSALAR

Dizi çevreleyen muskulotendinöz yapıların hareket anında fazla basınç ve sürtünmesini önlemek maksadı ile su minderi görevi yapan ve sinoviyal sıvıyla dolmuş keseciklere bursa denilir. Bunların bazıları eklemle bağlantılı olup artroskopik incelemelerde önemli rol oynarlar. Dizin ön tarafında suprapatellaris, subkutanea

prepatellaris, subkutanea infrapatellaris ve inftapatellaris profunda olmak üzere dört tane bursa vardır. Dizin dış tarafında gastroknemiusun lateral başının altında, lateral kollateral ligament ve biceps tendonu altında, dizin iç tarafında ise gastroknemiusun medial başı, pesanserinus ve semimembranosus tendonunun altında değişik büyüklükte bursalar vardır (20,21)

2.1.7 SİNOVYAL MEMBRAN

Kapsülün iç yüzünü ve kemiğin eklem içinde kalan ancak kıkırdaksız kısmını örten bir dokudur. Eklem kıkırdağı ve menisküslerin santral parçaları sinovyal zarla kaplanmaz (22).

Eklem bakan yüzü ile, kemiğe bakan yüzünün yapısı farklı olan bir dokudur. İç yüze sinovyal tabaka, dış yüze (kemiğe bakan) sub-sinovyal tabaka adı verilir. Sinovyal tabaka çok sayıda hücre içerir ama damar içermez. Alt tabakada ise az sayıda hücre, ancak yoğun damar ağı bulunur. Kemiğe yaklaştıkça damarlar azalarak kollajen lif sayısı artar.

Yüzeyel tabakada sinovyal astar hücreler bulunur. Bunlar 1-3 hücre kalınlığında bir tabaka oluştururlar. Sinovyal astar hücreler elektron mikroskopik görünümleri ve fonksiyonları bakımından iki çeşittir. Tip A hücreleri, taşıdıkları vakuol ve veziküller ile daha çok fagositer hücre yapısındadır ve makrofajlara benzer. Tip B hücreleri ise, gelişmiş endoplazmik retikulum ile daha çok sentez yeteneği olan hücre niteliğindedirler ve fibroblastlara

benzerler.

Bu hücrelere ek olarak sinovyal astar içinde ve sub-sinovyal bölgede, lenf bezleri, dalak ve timustaki dendritik hücrelere benzeyen bir başka hücre tipi de görülür.

Sub-sinovyal bölgede bulunan hücreler ise başlıca fibroblast benzeri, iğ şeklinde hücrelerdir. Çok sayıda sekretuar granül içerir ve hyaluronik asid ve kollajen sentezinden sorumludurlar (23).

SİNOVYAL SIVI

Tüm sinovyal eklemlerde az miktarda sinovyal sıvı bulunur. Normal şartlarda diz ekleminde bu sıvı 2-4 ml'yi geçmez. Sıvı, eklem aralığının tüm boşluklarını doldurduğu gibi, çok önemli bir yağlama fonksiyonu da görür.Yine normal koşullarda sıvı parlak saman sarısı renginde, berrak ve çok kıvamlıdır. İçerdiği hücrelerin önemli kısmı lenfosit (%50), diğerleri ise polimorf ve monosit-makrofajlardır. Bu sıvı, plazmanın sinovyal dokuyu geçerek, sinovyal aralığa gelen bir filtratıdır. Sinovyal dokudan geçerken içine sinovyal hücreler tarafından üretilen hyaluronik asid eklenir.

Küçük molekül ağırlıklı maddeler kolaylıkla plazmadan sinovyal sıvıya geçerken, büyük molekül ağırlıklı olanların geçişi daha zordur ve bu geçiş molekülün ağırlığı ile ters orantılıdır. Bu nedenle büyük immunglobülinler, makroglobülinler vb. sinovyal sıvıda çok az miktarda bulunur. Bunun yanında glukozun bu sıvıya transferinde özel bir durum vardır. Glukoz, öncelikli olarak transfer edilir. Glukoproteinler ve lipidler de sinovyal sıvıya geçer. Ayrıca

lipidler içinde eriyebilen maddelerin sinovyal sıvıya kolayca geçebildiği bilinir. Elektrolitler, oksijen ve karbondioksit de kolaylıkla geçebilen maddelerdir (23).

EKLEM LUBRİKASYONU

Eklemlerin lubrikasyonu büyük bir glikoprotein molekülü olan hyaluronat içeren sinovyal sıvı ile sağlanır. Buna rağmen eklem hyaluronidaz verilmesi ile sürtünme katsayısının değişmediğinin gösterilmesi, hyaluronatın lubrikasyondaki rolü konusunda kuşklar doğurmuştur.

Sinovyal eklemlerin lubrikasyonunda rol alan an az oniki farklı mekanizma olmak ile birlikte çoğu iki ana tipte toplanır.

1. Sıvı Film (İnce Tabaka) lubrikasyonu: Kıkırdak eklem yüzleri bir sinovyal sıvı filmi ile birbirinden ayrılır. Sıvı film lubrikasyonu değişik biçimlerde olabilir.

a) Sıkıştırma lubrikasyonu: Hiperhidrate kıkırdaktan sızan sıvı,kıkırdak yüzleri arasında sıkışarak yüzlerin birbirine dokunmasını engeller.

b) Desteklenmiş lubrikasyon: Kıkırdak yüzeyindeki ondulasyonlarda toplanan sıvı birikintileri sıkıştırılır.

c) Hidrodinamik lubrikasyon: Kalın sinovyal sıvı filmi kıkırdak yüzlerini ayırır. Bu mekanizma, muhtemelen hareketin başlangıcında ve bitişinde rol oynar.

2. Sınırlayıcı Lubrikasyon: Sıvı film lubrikasyonu mekanizması en iyi ağır yük altında işler. Çünkü hafif yük altında pek az sıkıştırma olacağı için eklem yüzüne çok az sıvı sızacaktır. Oysa, eklemler genellikle nispeten hafif yük

altında hareket ederler. Bu durumda ikinci bir yağlanma mekanizması olan sınırlayıcı mekanizma çalışmaya başlar. Özel lubrikan moleküller, muhtemelen hyaluronat, kırkırdak yüzeyine tutunarak yüzlerin birbirine temas etmelerini engeller.

Günlük aktiviteler sırasındaki hem büyük, hem düşük yüklenmelerde, hızlı ve yavaş hareketlerde, bu lubrikasyon mekanizmalarından bir kaçını birlikte rol oynar (22).

2.2. DİZ EKLEMİ MEKANİĞİ

Diz eklemi transvers bir eksen etrafında hareket eden ginglymus grubu tek eksenli bir eklemdir. Fakat diğer ginglymus grubu eklemlerden farklı olarak aynı zamanda rotasyon hareketi de yapabilmektedir.

Femur cismi vertikal olarak tutulacak olursa medial femur kondili lateral femur kondilinden daha aşağıda yer alır. Femurun mekanik eksenini ile anatomik eksenini birbiri ile çakışmamaktadır, aralarında ortalama 6-9 derecelik açı vardır.

Dizin normalde fleksiyon ve ekstansiyonu 0- 140 dereceler arasındadır. 5-10 derece kadar da hiperekstansiyonu vardır. Femur sabit ve diz fleksiyonda iken tibianın öne ve arkaya yer değiştirmesi mümkündür. Bu hareketler normal şartlarda 3-5 mm. kadardır. Diz ekstansiyonda olduğunda abduksiyon ve adduksiyon hareketleri çok sınırlı olup şahıstan şahısa farklılık gösterir. Ekstansiyonda lateral hareket yapılamamasına rağmen

fleksiyonda lateral hareket İmkanı mevcut olup 15 dereceyi aşmamaktadır.

Diz eklemi, pasif olarak yaptırılan 50 derece fleksiyon yada aktif olarak yapılabilen 30 derece fleksiyondan ekstansiyona getirilmeğe başlandığında femur iç kondili dış kondile oranla biraz daha fazla arkaya kaymaya ve dolayısıyla femur eklem yüzü tibiaya oranla içe dönmeye yada aksi söylenirse tibia femura göre dışa doğru dönmeye başlar. Bu dönme hareketi ekstansiyonun son derecelerinde daha belirgin bir hal alır ve tam ekstansiyonda femur ve tibia adeta birbirine vidalanmış gibi olur. Bu dönme gözle görülebilir. Fleksiyonda tüberositas tibia, patella orta hattında olmasına rağmen ekstansiyonda dış taraftadır. Hareketin bu şekilde olmasında çapraz bağların, femur kondillerinin yapısının ve menisküslerin rolü büyüktür. Menisküsler ve çapraz bağın yapısı adeta 8 harfini andırır ve çapraz bağların gerilmeleri tibiayı rotasyona zorlayıcı bir etki gösterir. Ayrıca femur iç kondilinin arka kısmı dış kondil ile aynı hizada olduğu halde ön kısmı bir çıkıntı gösterir ve ekstansiyona doğru gelerek femur iç kondili ön kısmı tibia ile ilişki kumaya başladığında femur içe doğru dönmeye zorlanır.

Dizin hiperekstansiyonuna iki yan ve iki çapraz bağ, kapsülün arkası, oblik popliteal bağ, menisküslerin ön kısmı ve kondilin yapısı engel olur. Hiperfleksiyona çapraz bağlar, menisküslerin arka kısmı, kapsülün arkada femura yapışıklığı ve femur kondillerinin yapısı engel olur. Diz ekstansiyon durumunda iken hem eklem yüzlerinin hem de

bağların durumu rotasyon için elverişli değildir. Ancak 30 derece fleksiyondan sonra rotasyon mümkün olabilir. Dönme hareketi için en uygun durum dizin 90 derece fleksiyon vaziyetidir. Çapraz bağların durumu ancak 10- 15 derece iç rotasyona müsaade eder. Dış rotasyonda bağlar birbirinden ayrıldığı için 40-50 dereceye kadar dış rotasyon yapılabilir. Rotasyon hareketinin eksenini daha ziyade iç kondile yakın olduğu için dış kondil daha geniş bir hareket eksenini gösterir. Menisküsler bu hareketi kolaylaştırmak için öne, arkaya ve içe doğru imkanları dahilinde hareket ederler.

Bütün bu hareketlerde dizi pasif olarak stabil eden kapsül ve bağların yanında aktif olarak stabil eden adaleler arasında kuadriseps adalesinin rolü büyüktür. Kuadriseps adalesinin en önemli bölümü vastus medialis'tir. Bu kısım diz ekstansiyonunun son 10-15 derecesini sağlar. Bu 10-15 derecelik hareket anında da dizin stabilizasyonunda en önemli rol oynayan vidalanma hareketinin meydana gelmesi adalenin bu kısmının önemini belli eder.

Patellofemoral eklem de diz mekaniğinde önem taşımaktadır. Patellofemoral eklemden kötü bir uyum yüksek bası noktalarının oluşması ile sonuçlanır. Patella alt yüzeyine gelen basınç fazladır ve eklem kuadrisepsin kasılması ile büyük bir yük altındadır.

Patellanın medialinde tek eklem yüzü vardır ve vertikal yönde uzunluk gösterir. Aşırı fleksiyonda medialdeki vertikal eklem yüzü mediyal kondilin dış tarafında yarım ay şeklindeki eklem yüzüne oturur. Bu yarım ay şeklindeki

eklem yüzü, bacak ekstansiyona doğru hareket ettirildiğinde önce üst sonra orta ve daha sonra alt çift eklem yüzleri sırasıyla femurun patellar eklem yüzü ile temas eder. Tam ekstansiyonda ve m. kuadriseps femoris gevşek olduğu pozisyonda patella, patellar eklem yüzünün ön tarafında sıkı bir temas olmadan durur (24-28).

3. OSTEOARTRİT

Osteoartrit; kıkırdak, kemik ve sinovyal dokularda çeşitli travmatik, biomekanik enflamatuvar ve genetik faktörlerin etkisiyle meydana gelen kıkırdak yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile birlikte ortaya çıkan bir hastalıktır. Sinovyal eklemlerde ortaya çıkan kıkırdak destrüksiyonu, osteofit formasyonu ve subkondral skleroz ile karakterize kronik noninflamatuvar dejeneratif bir süreçtir (29-30).

Osteoartrit prevalansı yaşla birlikte artar. Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte osteoartritin toplum sağlığı açısından önemi artmıştır (31).

Patogenez:

Normal bir eklemden kıkırdak yapımı ve yıkımı arasında dinamik bir denge mevcuttur. Osteoartritli eklemlerde ise bu denge, yıkım lehine bozulmuştur (32). Osteoartrit patogenezinde rol oynayan temel faktör; kıkırdak ara maddesi olan matriksin bozulmasıdır. Kıkırdağın proteoglikan içeriği azalırken, su içeriği artar. Bu değişikliğe yanıt olarak normalde çoğalmayan kondrositler tamir olayı için proliferasyon olarak, yitirilen ara maddeyi yerine koymaya çalışır. Ancak uyarılan kondrositler parçalayıcı enzimleri de salgıladığından açığa çıkan enzimlerle ve belki de sinovyal enzimlerin de olaya karışmasıyla proteoglikanlarda sürekli bir kayıp olur ve matriks yıkımı hızlanır (32-38).

Osteoartrit patogenezinde enzimlerin rolü: Matriks elemanları olan kollajenlerin ve proteoglikanların

tahribinden sorumlu başlıca enzimler: metalloproteazlar, serinproteazlar, thiol proteazlar ve agregazlardır. Metalloproteazlar içinde; kollagenaz, stromelisin ve jelatinaz sayılabilir (39).

Kollagenaz; osteoartritte kollagen Tip-I'in oluşturduğu ağın yıkımında etkilidir. Kollagenaz I ve III osteoartritli kıkırdakta insutu olarak bulunmaktadır.

Stromelisin; asit PH' da varlığını sürdürür. Nötral ortamda jelatinaza dönüşür.

Osteoartritli kıkırdaktak stromelisin düzeyi ve aktivitesi artmıştır (34,35,39).

Osteoartritte; metalloproteazlar ile onları yıkan doku inhibitör metalloproteaz (TIMP) arasındaki dengesizlik patogenetik ek faktör olarak bildirilmektedir. İnsan dokusunda TIMP I,II ve III olmak üzere üç metalloproteaz inhibitörü tanımlanmıştır (32).

Osteoartrit kıkırdağında TIMP I ve III miktarları ile metalloproteazlar arasında bir dengesizlik mevcuttur. Bu durum inhibisyonda göreceli bir yetersizlik oluşturur ve aktif metalloproteaz düzeyindeki artışı açıklar.

Kıkırdak yetersizliğinde; stromelisin, plazmin kollagenaz, jelatinaz ve asit katepsinler ana rolü oynarlar (32, 39).

Stromelisin ve kollagenazlar kıkırdakta latent enzimler olarak sentezlenerek aktif şekillerine plazmin ile dönüşürler, bunlar kıkırdakta yıkım döngüsünün önemli elemanlarıdır.

Osteoartrit patogeneğinde sitokinlerin rolü: Osteoartrit gelişiminde rol alan sitokinlerden doku yıkımında en

önemli olanlar; IL-1 ve TNF- α başta metaloproteazlar ve plazminojen aktivatörden olmak üzere proteazların sentezini artırmak sureti ile etkili oldukları gösterilmiştir (34,35).

IL-1 proteaz aktivasyonuna ilaveten ekstraselüler matrikste Tip-II kollajen ve proteoglikan sentezi ile kondrosit replikasyonunu inhibe eder. Ancak sitokinlerden İnsülin Like Growth Faktör (ILGF-I), Transforming Growth Faktör-B (TGF-B), Fibroblast Growth Faktör (FGF) ile Platelet Derived Growth Faktör (PDGF); konnektif doku sentezinin stimülasyonunda rol alırlar ve anabolik etkilidirler. TGF-B; ekstraselüler matriks sentezini uyarır ve IL-1'in katabolik etkilerini inhibe eder (34,35,40).

Son çalışmalarda; osteoartrit dokularda IL-6 varlığı gösterilmiştir. IL-6'nın rolü tam olarak anlaşılammakla birlikte, TIMP sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir.

Osteoartrit kıkırdağın yapı elemanlarından proteoglikanların büyüklüğü, dağılımı, hyalüronik asit ile agregasyon kabiliyeti, normalden farklıdır (12,40).

Osteoartritin derecesiyle orantılı olarak eklem kıkırdağının total proteoglikan içeriği azalır, proteoglikanların glikozaminoglikan ile agregasyonu azalır, keratan sülfat oranı düşer, kondroitin-4 sülfatın kondroitin-6 sülfata oranı artar, hyalüronik asitin polimer çapı ve içeriği azalır.

Kollagenaz, kollagen liflerinde incelme yapar, kollagen ağını gevşetir ve matrikste şişmeye neden olur (40).

Proteoglikan kaybı, kıkırdağın yüzeye yakın bölgesinde lokal şişme ve yumuşama kıkırdak harabiyetindeki ilk bozukluktur.

Matriksteki suyun artmasıyla ve gerilme nedeniyle eklem boşluğundaki besleyici maddelerin diffüzyonu engellenerek kondrositlerin beslenmesi bozulur. Normal olarak Tip-II kollagen içeren eklem kıkırdağında bu kollagenin oranı artar.

Dayanıklılığını yitiren kıkırdak çatlamaya başlar. Derinlemesine çatlaklar yanında yatay yarılmalarda oluşur, önce yüzeysel tabakalarda olmak üzere kıkırdak yer yer kopar ve sinovyal sıvı içine dağılan kıkırdak parçalarının sinovyal membranın makrofajlara benzeyen hücreleri tarafından fagositozu ile inflamatuvar reaksiyon ortaya çıkar. Bu reaksiyon hücrelerden inflamatuvar mediyatörlerin salınımına ve siklooksijenaz II (Cox-II) aktivasyonuna yol açar. Sinovyal sıvıda oluşan inflamatuvar reaksiyon ise kıkırdak yıkımını arttıran sitokinlerin salımını arttırmakta, kondrosit üzerine direkt etki ile de matriks sentezini inhibe etmekte hatta rezorpsiyonunu artırmaktadır. Bu inflamatuvar reaksiyonlar neticesinde kapsül kalınlaşır ve altındaki deforme olmuş kemiğe yapışır (12,32,41,42).

Subkondral kemikte kortikal bölgede kalınlaşma, trabeküler stres hattında değişme meydana gelir. Karşıt kıkırdak yüzeylerinin maksimal basınçlı olduğu noktada skleroz görülür.

Subkondral kemikte osteoartritik kistler oluşur. Bunların sinovyal sıvının kemik içindeki küçük çatlaklara itilmesiyle veya koruyucu kıkırdaktan yoksun lokal kemik lezyonunun iyileşmemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Osteoartritik kistler genelde kapalı

bulunur ama bazen metafizer bölgeye dahi açılabilir. Kistin kenarlarının sklerotik olması onu romatit artrit kistinden ayırır (12,32).

Kıkırdak kaybından sonra subkondral kemikte değişik derecelerde hipervaskülarizasyon ve hücre artışı olur.

Kıkırdak örtüsü soyulmuş alanlarda subkondral kemikte proliferasyon oldukça belirgindir. Bu parlak sklerotik alanlar fildişi görünümündedir ve 'eburnasyon' olarak adlandırılır (12).

Osteofit tipik olarak yeni kemik oluşumunu ve aktif remodelingi gösterir. En sık rastlanan tipi eklem kenarı osteofitleridir (32,33,36-38).

3.1 GONARTROZ(DİZOSTEOARTROZU)-OSTEOARTROZ

Dünyada en sık görülen eklem hastalığı olan osteoartroz (OA), önemli fonksiyon kayıplarına neden olarak yaşam kalitesini bozar. Osteoartroz hareketli eklemlerin eklem kıkırdağının bozulması, eklem yüzeyi ve kenarlarında yeni kemik oluşumları ile karakterize yangısız bir hastalık olarak tanımlanır (43).

Diz osteoartrozunda (gonartroz), dizdeki 3 kompartmandan (medial femorotibial, lateral femorotibial ve patellofemoral) biri veya daha fazlası tutulabilir (30). OA'da, diz tutulumu %46'dır (44). Hastalığın sıklığı yaş ile artar. 65 yaşında veya üzerinde olanlarda hastalık anatomopatolojik olarak hemen daima vardır. Radyolojik ve patolojik değişiklikler hayatın üçüncü dekatından sonra bulgu vermeye başlar (45).

Risk Faktörleri

1.Yaş: Yapılan çalışmalarda, yaş ile osteoartroz sıklığında artış gösterilmiştir.

2. Obesite: Obesiteyle ilgili mekanik ve sistemik faktörler osteoartroz gelişiminde etyolojik olarak ilişkilendirilmiştir. Mekanik yük kondrositlerin metabolik aktivitesinin önemli bir düzenleyicisidir.

3. Heredite: Heberden nodüllerinin eşlik ettiği jeneralize osteoartroz kadınlarda daha sık görülür ve kadınlarda dominant, erkeklerde ise resesif olan otozomal bir genle taşınır. Heberden nodüllerinin eşlik etmediği jeneralize osteoartroz ise poligenik bir geçiş gösterir (46).

4. Cins: İki cinsi de tutar. Ancak sıklıkla primer osteoartroz kadınlarda daha sıktır (46). Çalışmalar, diz, el, ayak bileği ve ayaklarda osteoartroz sıklığı ve şiddetinin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu göstermiştir.(45)

5. Osteoporoz: Son zamanlarda OA ile OP arasında negatif bir ilişki olduğu söylenmektedir. Kemik kitlesi daha fazla olanlarda OA daha sık görülmektedir(48)

6. Hipermobilitate: Hipermobil eklem OA adayıdır (48).

7. Metabolik ve Endokrin Faktörler: OA semptomları sıklıkla menapoz döneminde başlar. Bu da menapoz döneminde östrojen seviyesinin azalmasına bağlıdır. Diabet ve hiperürisemi ile osteoartrozun ilişkili olduğu bildirilmiştir (45).

8. Travma: Eklemleri etkileyen akut ya da kronik travmalar dejeneratif eklem hastalığının yerleşmesini kolaylaştırır (45).

9. İklim Faktörleri: Soğuk ve nemli bölgelerde yaşayan insanlarda belirtiler daha barizdir (45). Ilık iklimlerde, semptomlar daha az şiddetlidir(49).

3.1.2 PATOGENEZ

OA'un patogeneğinde rol oynayan en önemli faktör, kondrosit aktivite bozukluğudur. Çok sayıda etyolojik faktörün kıkırdak hücresi hasarı yaptığı ve bunun sonunda matriks sentezi ve yıkımı arasındaki mevcut dengenin bozulduğu düşünülmektedir (22).

Kıkırdaktaki Morfolojik Değişiklikler

Başlangıçta değişiklikler kıkırdakta oluşur. Matrikste proteoglikanların kaybına bağlı olarak, kıkırdak yumuşar ve direnci azalır. Eklem yüzeyinde kollajen yapı yıkıldığı için kıkırdak parlak görünümünü yitirir ve düzensizleşir. Kıkırdak vertikal yönde yarılr ve aşınarak subkondral kemiği açığa çıkarır (22).

Biyokimyasal Değişiklikler

Kondrositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan enzimler ile ve belki de sinovyal enzimlerin de işe katılması ile matriks yıkımı hızlanır. Matriks yıkımına karşı oluşan doku cevabı, lokal olarak, kondrosit proliferasyonu ve matriks sentezini hızlandırır. Ancak yeni yapılan matriks olgun değildir ve yıkım yapımdan daha fazladır.

OA'un derecesi ile orantılı olarak eklem kıkırdağının

total proteoglikan içeriği azalır; keratan sülfat ve kondroitin 6-sülfatın, kondroitin-5-sülfata oranı küçülür, çekirdek proteini ve glikozaminoglikan zincir uzunluğu kısalır, hyaluronik asid polimer çapı ve içeriği azalır.

Kollajenin mikroçatısını teşkil eden çapraz bağların parçalanmasıyla kollajen ağ zayıflar. Böylece matrikse daha fazla su girer. Eklem kıkırdağının makro çatısını yapan tip II kollajen parçalanır. Normalde cildin ve kemiğin yapısında bulunan tip I kollajen, eklem kıkırdağında artar (22).

Metabolik Değişiklikler

Çeşitli çalışmalarda, matriks degrade edici enzimlerin kondrositler tarafından sentez ve sekresyonunun belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Bu enzimler, proteoglikanların kor (vücut) proteinine hücum eden asit ve nötral proteazlardır. Bu enzimler aktive olabilmeleri için bakır ve çinko elementlerine gereksinim göstermeleri nedeni ile metalloproteinazlar olarak isimlendirilirler. Eklem kıkırdağı için önemli olan metalloproteinazlar; stromelisin, kollajenaz, jelatinaz ve katepsinlerdir (50).

Eklem kıkırdağında, spesifik bir hyaluronidaz bulunamamıştır. Fakat, bir veya daha fazla lizozomal enzimin, HA ve kondroitin 6-sülfata yapışabildiğini gösteren kanıtlar vardır. Hastalığın başlangıcında, sinovyal sıvıdaki hyaluronidazın kartilaj içine diffüze olması ile, kartilajda, kondroitin sülfat zincir uzunluğunun azaldığı düşünülmüştür. Bu görüş, HA sentez hızının normalden fazla olmasına rağmen, OA'li kıkırdakta HA konsantrasyonunun düşük

olması ile uyumludur (51).

Eklem kıkırdağı, proteolitik enzimler dışında yine kondrositler ve sinoviyositlerce sentezlenen ve interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü gibi sitokinlerin etkisi altındadır (50).

Sinovyal Membran Değişiklikleri

OA'lu çoğu olguda belirgin sinovyal membran değişikliğine rastlanmaz. Hastalığın başlangıç dönemlerinde, sinovyal membran normaldir veya özellikle kemiğe yapışma yerlerine yakın bölgelerde hafif konjesyon ve villöz hipertrofi gösterebilir. Kıkırdak ve kemik değişiklikleri arttıkça sinovyal membran değişiklikleri büyük villöz çıkıntılar ile daha belirgin hale gelir (22).

Sinovyal Sıvı

Gonartrozda sinovyal sıvı nonenflamatuvar tiptedir. Viskositesi iyi, müsin pıhtısı normal, hücre sayısı milimetre küpte 500'den azdır. Sinovyal sıvıda fibriller ve debrisler görülebilir (22). ACR Tanı Kriterleri Alt Komitesi tarafından önerilen gonartroz tanı kriterleri (46, 49).

3.1.3 KLİNİK

1. Önceki ayın günlerinin yarısından fazlasında diz ağnsı olması,
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon varlığı,
3. Dizdeki sabah sertliğinin 30 dakika veya altında olması,
4. Yaşın 38 veya daha büyük olması,
5. Krepitasyon olması, dizde kemikte büyüme olması,

6. Krepitasyon yok, kemik genişlemesi olması.

1+2+3+4 veya 1+2+3+5 veya 1+6 gonartroz tanısı koydurur.

Klinik ve Radyolojik

1. Önceki ayın günlerinin yarısından fazlasında diz ağnsı olması,

2. Osteofit varlığı,

3. Osteoartrozun sıvı bulgulan (Şu bulgulardan en az 2 tanesi olmalıdır: Sıvı berrak, visköz veya lökosit; 2000 hücre/mlt'den az)

4. Sinovyal sıvı elde edilemiyorsa, yaşın 40 veya üzerinde olması,

5. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika veya altında olması,

6. Aktif eklem hareketlerinde krepitasyon varlığı.

1+2 veya 1+3+5+6 veya 1+4+5+6 gonartroz tamsı koydurur.

Klinik Belirti ve Bulgular

Ağrı en önemli semptom olup minimal sinovit ,venöz konjesyon subkondral kemikte mikrofraktür sonucu oluşur.

Yürümekle, özellikle merdiven inmekle artar, istirahat ile azalır. Ağrı sızlayıcı karakterdedir ve diz eklemi etrafında iyi lokalize edilemez veya dizin lateral, medial bölümlerine lokalizedir (52).

Ağrı ile birlikte fakat daha az sıklıkla olan ikinci yakınma eklem tutukluğudur. Tutukluk sabahları ve oturma gibi istirahat periyodlarından sonra ortaya çıkar. Aktivite ile kısa sürede geçer (22)

İlerlemiş olgularda eklem yüzlerinin düzensizliği ve kontraktürler nedeni eklem hareketleri kısıtlanır. Kısıtlılık daha çok ekstansiyondadır. Akut alevlenmelerde de hareketler atak sırasında kısıtlanır (22).

Diz eklemının hareketleri esnasında krepitasyon ve krakman duyulabilir. Nadiren, diz eklemi içine bir osteofit parçasının düşmesi, kartilajın veya sinovyumun tibia ile femur arasında sıkışması eklemın kilitlenmesine neden olacaktır (45).

Gonartrozun ilerlemesi ile kuadriseps kas atrofisi ve zayıflığı, fleksiyon kontraktürü gelişir. Sıklıkla genu varum, daha seyrek olarak genu valgum deformitesi gelişir. Hastaların yürüyüşü antalgik ve dizler hafif fleksiyondadır. Ligamantöz laksitenin ve kas zayıflığının gelişimi ile diz eklemının stabilitesi azalır (52).

İlerlemiş olgularda dizde düzensiz şişlik ve atrofi bulunur. Gonartrozda şişlik çoğu kez osteofitik çıkıntılardan kaynaklanır (22).

Laboratuar Bulguları:

Tanısal bir laboratuar bulgusu yoktur. Eritrosit ve sedimentasyon hızı, rutin kan sayımları, idrar tetkiki ve kan biyokimya testleri normaldir. RF ve ANA negatiftir(46).

Radyolojik Bulgular

Rutin olarak dizin anteroposterior ve lateral grafilerini incelemek çoğunlukla yeterli olmaktadır. Genellikle medial veya lateral femorotibial kompartmanın birinde olmak üzere eklem aralığında daralma, subkondral kemik sklerozu, osteofitler, subkondral kemik kistleri ve ileri dönemlerde

subluksasyonlar başlıca radyolojik bulgulardır. Patellofemoral eklem lateral grafide daha iyi incelenebilir. Dizin fleksiyonda iken alınan tünel grafisi interkondiler girintideki eklem farelerini intraartiküler osteofitleri görme imkanı verir. Ayakta alınan diz grafileri ile diz mekanik olarak incelenebilir (22) .

3.1.4 TEDAVİ

Gonartroz tedavisinde amaç hastanın ağrı ve tutukluğunun giderilerek hayat kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesidir (46).

1) Koruyucu Önlemler

Ağır yarış sporlarından, etkilenmiş eklem aşırı kullanılmasından sakınılmalıdır(47). Hasta şişmansa kilo vermelidir. Mümkün olduğunca çömelme ve diz çökmeden kaçınılmalıdır(53). Akut alevlenmelerde dizin istirahati gereklidir. Ağrı ve effüzyon azalınca kadar geçici olarak elastik bandaj, elevasyon ve buz tatbiki önerilir verilebilir. Yaşlılara ve devamlı ağrısı olanlara sürekli baston kullanmaları önerilmelidir (22).

2. İlaç Tedavisi

Gonartrozda ilaç tedavisi semptomatiktir (51).

a) Analjezikler

Asetaminofen gonartroz tedavisinde analjezik olarak faydalıdır. Kodein ve diğer narkotikler nadiren kullanılır. Düşük doz asetilsalisilikasid analji sağlamada etkin olur

(51). Fakat yaşlılarda salisilat düzeyi takip edilmelidir (53).

b)Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar(NSAİ)

Özellikle sinovitin eşlik ettiği vakalarda NSAİ'ların pür analjeziklerden daha etkili olduğunu bildiren klinik çalışmalar vardır. Gonartroz tedavisinde NSAİ'in yeri ile ilgili olarak önemli bir konu bu ilaçların kıkırdak metabolizması ve kıkırdak dekstrüksiyonu üzerine olan etkileridir.Fakat gonartrozda NSAİ kullanımının eklem zedelenmesini arttırdığına ilişkin yeterli kanıt yoktur(46).

c)Kondroprotektif Ajanlar:

Kıkırdak matriks yapımını uyaran veya matriks yapımını inhibe eden ilaçlara kıkırdak koruyucu (kondroprotektif) ilaçlar adı verilir.Bu maddelerden başlıcaları, negatif yüklü yüksek sülfatık protein molekülleri, SP-54,glukozaminoglikopolisülfat (ArteparonR) ve glukozaminoglikan peptid kompleksidir.(RumalonR)(46).

d)Steroidler:

Sistemik glukokortikoid tedavisi veya ACTH verilmesinin gonartroz tedavisinde yeri yoktur. İntraartiküler steroid enjeksiyonunu takiben semptomatik iyileşme geçici olmaktadır. Ağrıdaki azalma, snovyal permeabilityi azaltma yoluyla olabilir. Steroidler, kartilaj hasarına ve kondrosit kaybına neden olabilir (51).

e)Egzersiz:

Gonartroz tedavisinde egzersizden beklenen fayda hareket açıklığını, kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmaktır.Hastaya izometrik egzersizler verilir. Fleksiyon deformitesi germe egzersizleri ile düzeltilmeye çalışılır (54).

Hasta izometrik egzersizleri rahat yapmaya başlayınca ayak bileğine yarım kiloluk artışlarla ağırlık eklenir. Böylece kuadriseps kası için izometrik progressif dirençli egzersiz programı verilir(22).

3.1.5 VISKOSUPLEMENTASYON

3.1.6 HYALURONİK ASİT (HA)

Hyaluronan (HA)

1934'de sığır cinsi hayvanların vitröz hümöründen bir polisakkarit izole edilmiş ve hyaluronik asid olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, moleküllerin karboksil gruplarının tamamen fizyolojik pH'da ayrıldığı ve asidik özellik taşımadığı öne sürülerek hyaluronik asid terimi yerine bugün halen kabul görmekte olan hyaluronan (HA) ismi önerilmiştir. Mevcut hyaluronan ticari preparatları sodyum tuzu formundadır (55,56).

HA, 1.-3 ve β 1-4 glukozidik bağlarla bağlanmış glukuronik asid ve N-asetil glukozaminden oluşan iki tip disakkarit ünitelerinin yüzlerce ya da binlerce kez tekrarlanması ile meydana gelen uzun düz zincirli bir polisakkarittir.(57-60)

HA, deri, kıkırdak, umbilikal kord, vitröz humör, horoz ibiği ve sinovyal sıvı gibi dokuların ekstrasellüler matriksinde bulunmaktadır. Aynı zamanda bazı streptokok

türleri ekstrasellüler kapsülolarak HA üretirler (58,61,62).

1. BİYOLOJİK ROLLERİ

HA'nın biyolojik rolleri onun fiziksel özellikleri, kimyasal özellikleri ve membran reseptörleri aracılığıyla farklı hücrelerle etkileşime girebilme yetenekleriyle bağlantılıdır. HA'nın hücre hareketi, hücre farklılaşması, embriyonik gelişme, preteoglikan organizasyonu, doku hidrasyonu gibi birçok biyolojik işlemde hayati rol oynadığı gösterilmiştir (59,61).

HA, doğrudan veya dolaylı olmak üzere eklem hareketini etkileyebilir. Hücre hücre ve hücre-alt tabaka adezyonunu azaltabilir. Yapılan çalışmalarda hareketsizlik sonrasında oluşabilen eklem sertliğinin ve cerrahi işlem sonrasında tendon ve tendon kılıfları arasında oluşabilen yapışıklıkların eklem içine veya yara bölgesine HA enjeksiyonuyla azaldığı görülmüştür (61,63).

Hücre proliferasyonu HA'nın varlığından etkilenir ancak bu özellik hücre tipine ve HA'nın moleküler ağırlığına bağlıdır. HA, fibroblast ve kondrosit kültürlerine uygulandığında doza bağımlı olarak hücre proliferasyonu inhibe edilir. İnhibisyon özellikle yüksek molekül ağırlıklı HA varlığında belirgindir. OA'in ilk safhasında eklem kıkırdağı hipersellüler olur ve proteoglikan sentez oranı artar. HA, hücre artışını inhibe ettiğinden, OA sürecinin ilerlemesini durdurabilir (63,64).

Hücre agregasyonunda HA'nın rolü üzerine yapılan çalışmalarda, düşük konsantrasyonlarda HA'nın belli hücre

tiplerine ilave edilmesinin hücrelerin agregasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu olasılıkla HA'ın komşu hücrelerdeki HA reseptörlerine bağlanması ile ilişkilidir. Çünkü bu reseptörlerin doyması sonucunda yüksek konsantrasyonda HA ilavesiyle bu bağlanma inhibe olmaktadır.

HA, dokuya belirli fizikokimyasal özellikler veren su ve diğer makromoleküler componentlerle etkileşime girebilmektedir. Viskozite, lubrikasyon, steril etkileşim, su dengesi ve matriks düzenlenmesi HA'ın supramoleküler yapısıyla ilişkilidir. HA, hem kıkırdak matriksinde hem de sinovyal sıvıda bulunduğundan osteoartrit eklemlerde önemli rol oynar. Gerçekten de enflamatuvar işlemler sırasında HA'ın litik enzimler ve serbest oksijen radikalleri tarafından yıkımı sonucu sinovyal sıvıdaki HA'ın konsantrasyon ve molekül ağırlığında bir düşüşle sinovyal sıvının viskoelastik özellikleri azalır. Böylece sinovyal sıvının eklemi yağlama, kıkırdağa binen mekanik gücü emme, dağıtma gibi kıkırdak üzerindeki çeşitli koruyucu fonksiyonlarında bozulma sonucunda osteoartrit proçeste ilerleme meydana gelir (55,57,61,62,65).

2. BİYOSENTEZİ

HA'ın sentezi plazma membranında meydana gelir. Yapılan çalışmalarda, HA zincir uzamasının ekstrasellüler olduğu ve HA'ın diğer glikozaminoglikanlar gibi golgi organında sentezlenmediği gösterilmiştir. HA sentezini

düzenleyen moleküler mekanizmalar şimdilik bilinmemekle birlikte growth faktör ve eksojen HA, içeren bazı moleküllerin HA üretiminde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (61).

3. HA RESEPTÖRLERİ

Son yıllarda hiyaladerinsler olarak adlandırılan HA bağlı proteinlerin geniş bir yelpazesi tanımlanmıştır. Bunlar iki ana sınıfa ayrılmışlardır. Birincisi ekstrasellüler matriks içinde HA ile etkileşime giren proteinler, ikincisi ise hücrelerin plazma Membranlarında bulunan ve HA reseptörleri olarak adlandırılan HA bağlı proteinlerdir.HA reseptörleri, hücre davranışında HA'ın direkt etkisine aracılık etmede anahtar rol oynarlar (61).

4. EKLEMLERDE HA'IN FONKSİYONLARI

i. Yapısal ve Yağlama (Lubrikasyon) Fonksiyonları

Eklemlerde HA, kıkırdaktaki kondrositler ve sinoviositler olarak bilinen sinovyal lining tip B hücreleri tarafından sentezlenirler(61,66,67).

Kondrositler tarafından sentezlenen HA kıkırdak matriksinin yapısına katılırken sinoviositler tarafından sentezlenen HA sinovyal kaviteye salınır (61).

Pek çok proteoglikan molekülü HA zincirlerine bağlanarak büyük proteoglikan makromolekül agregatlarını oluştururlar. Bağlayıcı (link) proteinler, makromoleküler yapıları stabilize etmek üzere fonksiyon görürler. Bu makromoleküler yapılar kıkırdağın kollajen ağında

depolanmışlardır(64,68, 69, 70).

Proteoglikan yapısının sağlamlığı HA molekülünün sağlamlığıyla direkt olarak ilişkilidir. Kıkırdaktaki HA konsantrasyonu yaşla birlikte arttığı halde, moleküler ağırlığı daha küçük proteoglikan agregatları oluşturacak şekilde azalmaktadır. Bununla birlikte yeni sentezlenen HA'lar, yaşla birlikte küçük moleküler ağırlık değişiklikleri sergiler. Bu durum ekstrasellüler yıkımın başladığının habercisidir(61).

Benzer şekilde OA'de HA, proteoglikan agregat parçalanması ve dokunun mekanik özelliklerinde takip eden bir bozulma sonucunda depolimerize olur. Sonuçta şiddetli eklem disfonksiyonu belirir. Bu durum, eklem kıkırdağının sağlıklı ve hasta durumlardaki mekanik özelliklerini belirlemede HA'nın merkezi bir rol oynadığını göstermektedir(61,65).

OA'in patofizyolojisindeki önemli bir nokta HA'nın moleküler boyutu ile konsantrasyonunda azalmayla sonuçlanan sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerinin azalmasıdır. kavitenin sağlıklı ve hastalıklı durumlarında önemli rol oynamaktadır (62, 65,71,72).

HA'nın Sinovyal Kavite Hücreleriyle Etkileşimi

Çeşitli invitro çalışmalarda HA'nın sinovyal kavitenin sinoviosit ve kondrosit gibi normal hücresel komponentleri üzerine metabolik etkileri olduğu gösterilmiştir. Birçok araştırmacı OA'li eklemdaki sinoviositlerde HA'nın de-novo sentezinin, ortama molekül ağırlığı 5×10^5 Da'dan büyük olan HA kültürlerinin ilavesiyle uyarılabildiğini göstermişlerdir(61, 73, 74). Aksine normal eklemlerdeki sinoviositler, yüksek moleküler ağırlıklı HA'den

etkilenmemişlerdir. Yine 5×10^5 Da'dan daha düşük moleküler ağırlığa sahip HA'ın, bu hücrelerce sentezlenen HA'ı inhibe ettiği gözlenmiştir (61).

Eksojen HA, diğer sinoviosit fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir. invitro çalışmalar sonucunda interlökin-1a aracılı PGE2 sentezi, bradikinin sentezi ve OA'li hastaların sinoviositlerince etiketlenirilmiş araşidonik asit sentezinin, HA tarafından konsantrasyon ve molekül ağırlığıyla bağlantılı olarak inhibe edildiği gösterilmiştir (55,74).

HA'ın, kıkırdak yıkımının önemli düzenleyicileri olan prostromelizin ve metalloproteinaz enzimlerinin doku inhibitörlerinin üretimini etkilediği gösterilmiştir. Sığır eklem kıkırdağındaki kondrositler, yüksek moleküler ağırlıklı HA'a tabi tutulduğunda doku metalloproteinaz inhibitör (TIMP-1) sentezi uyarılmıştır. Ayrıca bu çalışmada sığır kondrositlerinde IL-1 tarafından prostromelizin sentezinin artırılması ve TIMP-1 sentezinin azaltılmasının eksojen HA tarafından ayarlanabileceği de gösterilmiştir (61).

Invitro çalışmalarda, lökositlerin ve aktive olmuş makrofajların proliferasyon, migrasyon, kemotaksis ve fagositozunun yüksek konsantrasyon ve molekül ağırlıklı eksojen HA tarafından inhibe edilebildiği gösterilmiştir. Ayrıca HA'ın hücre ve dokuları serbest oksijen radikallerinin hasarından koruduğu bildirilmiştir(55,73, 74).

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 7×10^5 Da molekül ağırlığındaki HA'ın intraartiküler uygulanmasının

kıkırdak yıkımından sorumlu belirteç olduğu düşünölen keratan sülfatın sinovyal seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (61).

Yapılan invitro çalışmlar HA'in sinoviositler, kondrositler. ve OA esnasında sinovyal kaviteyi invaze eden enflamatuvar hücreler üzerinde geniş bir etki spektrumu oluşturduğunu göstermişlerdir. Hayvan modellerindeki çalışmlar ile insanlar üzerinde yapılan ön farmakolojik çalışmlar, HA'ın kıkırdak yapısını koruyabildiğini, enflamatuvar süreç üzerinde etkili olduğunu ve ağrıyı azalttığını göstermiştir (56,57, 61).

INTRAARTİKÜLER HA ENJEKSİYONUNUN ETKİLERİ

GA tedavisinde intraartiküler HA'a ait ilk terapötik çalışmlar 1970'li yılların başında yapılmış ve yüksek moleküler ağırlıklı HA'ın OA'in intraartiküler tedavisinde faydalı sonuçları olduğu rapor edilmiştir (56, 64, 75).

İlerleyen tarihlerde yapılan pek çok çalışmlar, OA'in intraartiküler tedavisinde HA'ın etkinliğinin çeşitli yönlerini ortaya koymuşlardır. HA'ın intraartiküler enjeksiyonun bir etkisi sinovyal sıvı (SF)'nın azalan viskoelastik özelliklerinin artırılması olarak görölmektedir. Bu yaklaşım "viskosuplementasyon" kavramını doğurmuştur(55,56, 65,74).

Ancak SF'nin viskoelastik özelliklerinin artırılmasının tek başına OA tedavisinde elde edilen uzun süreli

faydalardan sorumlu olmadığı kabul edilmektedir çünkü enjekte edilen HA molekülü eklem içinde çok kısa süre kalmaktadır. Bu durum, uzayan klinik etkileri açıklamada yetersiz kalmış ve eksojen HA'ın sinoviositler tarafından endojen HA sentezini uyarabileceği görüşünü gündeme getirmiştir(55,57,74).

İntraartiküler HA enjeksiyonunun etkileriyle ilgili yapılan çok sayıda hayvan çalışmalarında; deneysel olarak OA oluşturulan eklemlere molekül ağırlığı yaklaşık 7×10^5 Da olan HA'ın haftalık enjeksiyonlarıyla eklemlerde sinovyal hücre proliferasyonunun azaldığı, kıkırdak kondrosit canlılığının korunduğu, lezyon ilerlemesinin yavaşladığı veya önlendiği ve analjezik etki meydana geldiği görülmüştür (73, 74,76,).

İntraartiküler HA tedavisi sonrası hiçbir ciddi sistemik yan etki bildirilmemiştir. Yan etkilerin çoğu geçici ve enjeksiyon bölgesinde lokalizedir. Bunlar nadir görülen ve birkaç gün içerisinde kendiliğinden geçebilen enjeksiyon sonrası ağrılı reaksiyon, ciltte raş, şişlik, bazen baş ağrısı, effüzyon, tromboflebit, hemartroz, serum transaminaz enzimlerinde geçici orta derecede artma gibi yan etkilerdir. (45,57, 59,63, 64,68, 77-79).

İnsanlarda GA'da intraartiküler HA tedavisiyle ilgili yapılan pek çok çalışmadan elde edilen sonuç; HA enjeksiyonunun ağrıyı ve fonksiyonel statüleri önemli ölçüde düzelttiği ve belirgin istenmeyen yan etki oluşturmaması nedeniyle güvenli bir tedavi protokolü olduğu şeklindedir (56,57,68).

Yine çeşitli çalışmalarda elde edilen iyilik halinin ilk

enjeksiyondan itibaren 6 aya hatta bazen 1 yıla kadar uzadığı da bildirilmiştir (56,80,81).

Sonuç olarak intraartiküler HA OA tedavisinde oldukça etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

4.MATERYAL VE METOD

Ocak 2005 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı'na diz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalardan ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre klinik olarak osteoartrit tanısı konulmuş olan 75 hasta çalışmaya alındı. Laboratuvar incelemesi olarak tüm hastalara çalışmaya başlamadan önce tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeler, C reaktif protein, romatoid faktör bakıldı.

Gebe ya da gebelik şüphesi olan, emziren, ilaç allerjisi ya da hipersensitivitesi olan, ağır sistemik hastalığı olan, tedavi uygulanan dizin değerlendirilmesini etkileyecek hastalıkları olan, artritik bir komplikasyonun ortaya çıkabileceği enfekif bir durumla başvurmuş hastalar, çalışılan dize son üç ay içinde intraartiküler terapi uygulanan hastalar çalışmaya katılmadı.

Hastaların 52'i (% 69.3) kadın 23'ü (%30.6) erkekti. En genç hasta 40 yaşında, en yaşlı hasta 73 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 53,04 idi. 75 hasta, her grupta 15 hasta olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Gruplar, rastgele seçilme yöntemi ile oluşturuldu.

1.Grup 12 kadın 3 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 54.4 idi. gruba birer hafta arayla 3 kez 2 ml yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit hylan G-F 20 (Synvisc®) intraartiküler uygulandı.

2.Grup 11 Kadın 4 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 53.8 idi. birer hafta arayla 3 kez 2 ml yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit hylan intraartiküler G-F 20 (Synvisc®) ile birlikte günde tek doz 3 hafta 400 IU oral E vitamini (Grandpherol®) uygulandı.

3.Grup 12 Kadın 3 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 51.4 idi.Hastalara tek doz intraartiküler 20 mgr tenoxicam uygulandı.

4.Grup 9 kadın 6 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 52.6 idi. Birer hafta arayla 5 kez 2 ml düşük molekül ağırlıklı Na hyaluronat-hyaluronan (Hyalgan ®) intraartiküler uygulandı.

5. Grup kontrol grubu olup 8 kadın 7 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 52.9 idi. Diz eklemine ilaç yerine birer hafta ara ile intraartiküler 2 cc %0.9 luk serum fizyolojik uygulandı.

Tüm hastalar ilk muayenede ve 12. haftada WOMAC (McMaster Universities Osteoarthritis Index) indeksiyle değerlendirildi (15). WOMAC İndeksi için, ağrı eklem sertliği ve fiziksel fonksiyon için toplam 24 soruluk indeks kullanıldı. Bu sorular ekte verilmiştir. Her bir soruya verilen cevap; yok

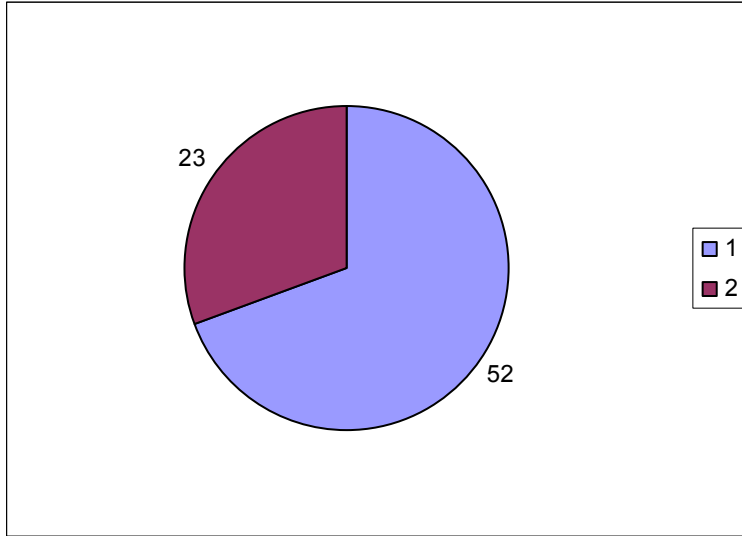
(0 puan), hafif (1 puan), orta (2 puan), ağır (3 puan). çok ağır (4 puan) olacak şekilde puanlandı. Bu skorlar toplandı. WOMAC indeksindeki ağrı bölümü esas alınarak her bir grubun ayrı ayrı ağrı ortalamaları hesaplandı. Veriler Student-T testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre dağılımı Tablo 1 de verilmiştir.

	Uygulanan İlaç	Erkek Hasta	Kadın Hasta	Yaş Ortalaması	Toplam Hasta
1. Grup	Hyalan G-F 20	3	12	54.4	15
2. Grup	Hyalan G-F 20 İle oral E Vit.	4	11	53.8	15
3. Grup	NSAI	3	12	51.4	15
4. Grup	Na hyaluronat	6	9	52.6	15
5. Grup	%0.9 SF	7	8	52.9	15

Tablo 1



Grafik1 Çalışmadaki Erkek ve Kadın Oranı

1-Kadın Hasta sayısı

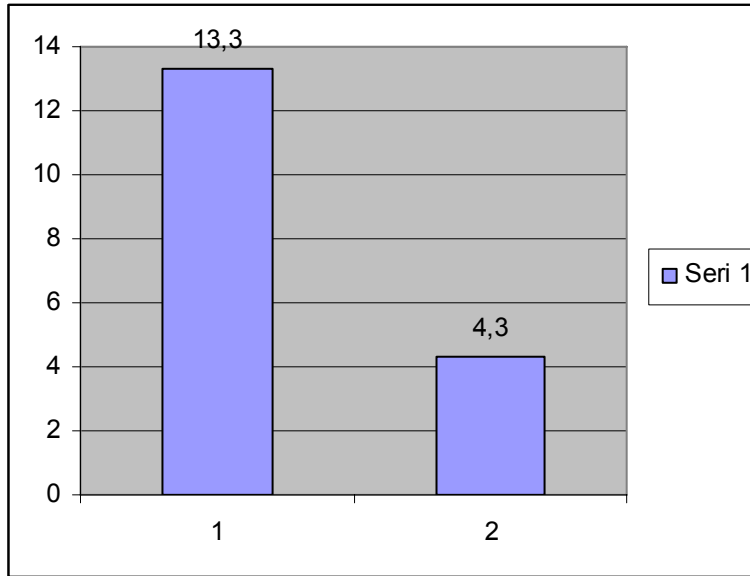
2-Erkek Hasta sayısı

1 grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

1. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	13,3	4,3
SD	2,160	1,759
Hasta sayısı	15	15

Tablo 2

Hyalan G-F 20(Synvisc®) uygulanan hastalarda $P<0,05$ olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.



Grafik2

1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması

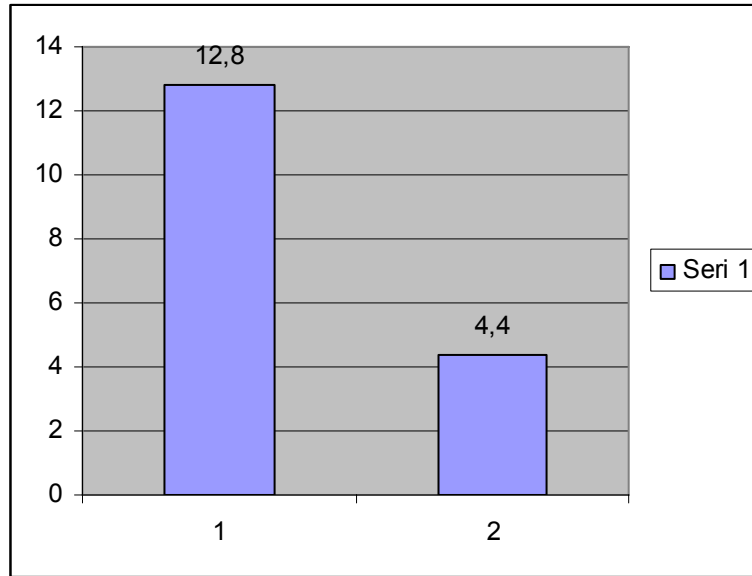
2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

2 grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

2. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	12,8	4,4
SD	2,134	1,404
Hasta sayısı	15	15

Tablo 3

Hyalan G-F 20(Synvisc®) uygulanan hastalarda $P < 0,05$ olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.



Grafik3

1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması

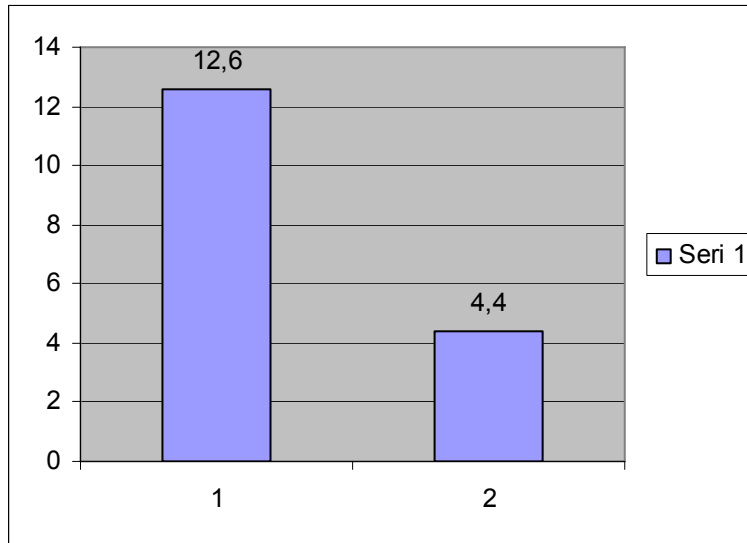
2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

3grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

3. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	12,6	4,4
SD	2,261	2,473
Hasta sayısı	15	15

Tablo 4

Hastalara tek doz intraartiküler 20 mgr tenoxicam uygulanan hastalarda $P < 0,05$ olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.



Grafik4

1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması

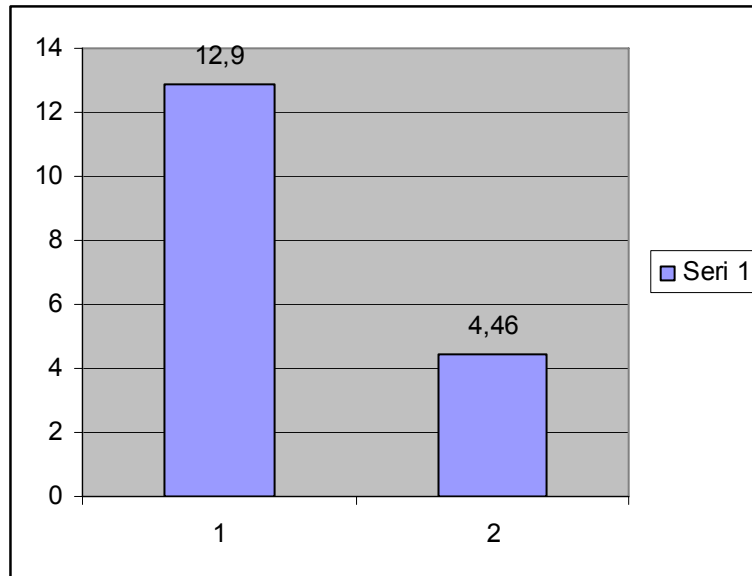
2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

4grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

4. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	12,9	4,46
SD	2,120	1,767
Hasta sayısı	15	15

Tablo 5

Na hyaluronat-hyaluronan (Hyalgan ®) intraartiküler uygulanan hastalarda $P<0,05$ olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur.



Grafik5

1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması

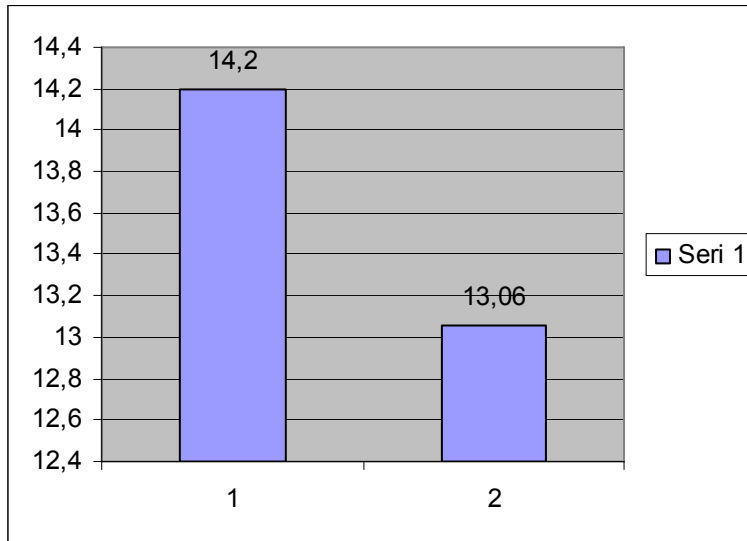
2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

5.grup hastaların WOMAC ağrı skor ortalamasının Student T testi ile istatistiksel analizi:

5. Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Mean	14,2	13,06
SD	3,278	3,127
Hasta sayısı	15	15

Tablo 6

%0.9 luk serum fizyolojik uygulanan hastalarda $P>0,05$ olup tedavi öncesine göre anlamlı bulunmamıştır.

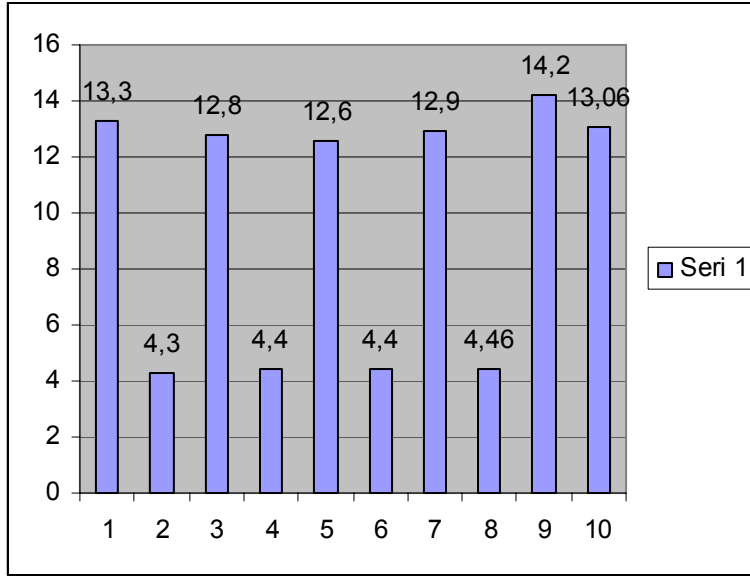


Grafik 6

1 Tedavi Öncesi WOMAC ağrı ortalaması

2 Tedavi Sonrası WOMAC ağrı ortalaması

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm grupların grafik değerleri



Grafik 7

- 1,2 - 1.grup hastalar
- 3,4- 2. Grup hastalar
- 5,6- 3.grup hastalar
- 7,8- 4. grup hastalar
- 9,10-5. Grup hastalar

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

OA'de ana semptom ağrıdır. Ağrı, dokularda metabolik artıkların ve doku debrislerinin birikimine, eklem çevresi ve eklem içi bağlarda, tendon, fasya gibi çevre dokularda gerilmelere, eklem çevresi kaslarda spazm ve kontraktürlere, koruyucu kıkırdaktan yoksun subkondral kemiğin aşırı basınç ve sürtünmeye uğramasına komşu sınırlar üzerine binen basınçlar gibi pek çok nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Bu nedenlerle OA'in tedavisinde yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır, intraartiküler HA tedavisi bu yöntemlerden birisidir.

Hyaluronan preparatı ilk olarak 1960'lı yıllarda E. A. Balazs tarafından tanımlanmış ve geliştirilmiştir. 1970'li yılların ilk yarısında ise, önce hayvanlarda ve daha sonra insanlarda olmak üzere denenmeye başlanmıştır. 1987 yılında ise, ilk defa osteoartrit tedavisinde kullanılmak üzere ticari olarak pazarlanmaya başlanmıştır(82,83).

Grecomoro, Dixon. Adams, Dougados Lohmander tarafından yapılan çalışmalarda Viskosuplementasyon uygulamasının dizdeki ağrı şikayetini azalttığı ortaya konulmuştur(63). Bu görüşü destekleyen örnekleri çoğaltmak mümkündür.

Çalışmamızda hasta seçiminde, çalışmaya alman dizin hastaya en çok rahatsızlık veren eklem olmasına dikkat ettik.

İntraartiküler HA uygulaması ve takip döneminde lokal ya da sistemik herhangi bir yan etkiye rastlanmaması, tedavi

yönteminin de güvenilir olduğunu düşündürdü.

Literatür incelendiğinde genellikle semptomlarda orta derecede iyileşme saptanmaktadır. Viskosuplementasyonla ilgili. 2001 yılında Brandt ve arkadaşları tarafından yayınlanan hasta üzerinde yapılan, çok merkezli bir çalışmada hastaların semptomlarında hafif-orta dereceli iyileşme saptanmıştır

Viskosuplementasyon. elimizde bugün için varolan yeni tedavi seçeneklerinden birisini oluşturmaktadır. Çalışmamızda, osteoartrit bağı şikayetleri olan hastaların farklı viskosuplementasyon ajanlarına verdikleri cevapların belirlenmesi ve bu cevapların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Literatürlerde de belirtildiği gibi tedavi süresince yapılan rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkiklerde patoloji saptanmadı.

Corrado, HA ile tedavi edilen hastalarda görülen klinik iyileşmenin, HA'in intraartiküler verimi sonrasında sinovyal sıvının artan viskoelastisitesinin sağladığı mekanik faydadan ziyade HA'in biyolojik aktivitesine ve özellikle de enflamatuvar süreci kontrol etme yeteneğine bağlı olduğunu belirtmiştir.(80) Carabba ilk 4 ayda terapötik etkinin doza bağlı olduğunu ve en uzun süren etkinin 5 doz uygulanan HA sonrası, maksimum etkinin ise 3. enjeksiyon sonrası ortaya çıktığını bildirmiştir (97)

Peyron, belirgin süregen bir etki için en az 3 enjeksiyon olması gerektiğini çalışmalarında saptamıştır. Peyron, semptomları bir yıl ve daha az süreli, az ya da hiç efüzyonu olmayan, 50 yaşın altında, orta radyolojik seviyeye sahip hastaların tedaviye daha iyi cevap verdiğini gözlemiştir (75) .

İntraartiküler HA'in; sinovyal sıvının azalan viskoelastik

özelliklerini restore ettiği, kırıkta yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturarak kırıkta yıkımını önlediği, yüksek moleküler ağırlıklı ve daha fonksiyonel HA'ın endojen sentezini arttırdığı, ayrıca eklem yüzeyine gelen travmalarda travmatik enerjiyi emme ve dağıtma görevi yaparak kırıkta ve yumuşak dokuları koruduğu bildirilmektedir(84-87).

Suzu ve Hirasawa 1990'da 15 hastada ilacın etkisinin ortalama 12.6 ay sürdüğünü tarifledi (65).

Bragantini ve arkadaşları(13) tarafından 55 GA'lu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmada, spontan ağrı, yürümekle ağrı ve dirence karşı ağrı değerlerinde tedavinin 21. gününde HA grubu lehine istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmiş ve iki aylık izleme periyodu sonuna kadar bu anlamlılığın devam ettiği bildirilmiştir. HA'ın eklem fonksiyonlarını düzelterek ve sinovyal sıvının normalizasyonunu sağlayarak OA'in patofizyolojik mekanizmasında etkili olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca literatürde belirtildiği gibi ilacın faydalı etkilerinin uzun vadeli olduğu bildirilmiştir (60).

Yapılan benzer bir çalışmada ise ağrı parametrelerinde en erken birinci haftanın sonunda HA lehine anlamlı istatistiksel farklılıklar gözlenmiş ve etkinin iki aylık izlem periyodunca devam ettiği bildirilmiştir (53). Biz bu çalışmamızda, OA'lu hastalarda farklı grup intraartiküler HA tedavisinin, ağrı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Farklı gruplarda intraartiküler hyaluronik asit preparatları tedavi öncesi ve tedavi sonrası OA de belirgin semptom olan ağrıyı azalttığını istatistiksel olarak saptadık. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını gözledik.

7.ÖZET

Bu çalışma, OA 'li hastalara intraartiküler olarak verilen yüksek ve düşük ağırlıklı Hyalüronik asit, NSAİ, Oral E vitamini ile birlikte intraartiküler Hyalüronik asit etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Amerikan Romatoloji Koleji Diz Osteoartriti kriterlerine göre OA tanısı konan 75 hasta çalışma programına alındı. Hastalar rastgele seçilerek 15'şer kişilik beş gruba ayrıldı.Yalnızca %0.9 luk serum fizyolojik verilen 5. grup kontrol grubu olarak alındı.1. gruba yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit 2 ml hylan G-F 20 (Synvisc®) 3 hafta ara ile intraartiküler uygulandı. 2. Gruba birer hafta arayla 3 kez 2 ml yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit hylan intraartiküler G-F 20 (Synvisc®) ile birlikte günde tek doz 3 hafta 400 IU oral E vitamini (Grandpherol®) uygulandı.3. grub hastalara tek doz intraartiküler 20 mgr tenoxicam uygulandı. 4. grup hastalara birer hafta arayla 5 kez 2 ml düşük molekül ağırlıklı Na hyaluronat-hyaluronan (Hyalgan ®) intraartiküler uygulandı.

WOMAC ağrı indeksi değerleri hastalara uygulanarak veriler student T testi ile istiksel olarak analiz edildi.Tedavi öncesi ve tedavi sonrası analiz edilen veriler anlamlı bulundu.

8. SUMMARY

The aim of this study is to investigate the effects of intraarticularly applied high and low molecular weight hyaluronic acid, NSAID and vitamin – E on patients with osteoarthritis. 75 patients who have been diagnosed as having osteoarthritis according to the criteria of American Romatology College Knee Osteoarthritis Scale were included in this study. There were five groups consisting of randomly selected 15 patients. Only the patients who were given 0.9 % saline were in control group. While 2 milliliters of hylan G-F 20 (Synvisc®) with high molecular weight hyaluronic acid content was administered intraarticularly to patients in Group – I once a week for 3 weeks, patients in Group – II were administered intraarticular injection of 2 milliliters of hylan G-F 20 (Synvisc®) with high molecular weight hyaluronic acid content once a week with 400 IU of oral vitamin – E (Grandpherol®) once a day for three weeks. Patients in Group – III were administered one dose of 20 mg Tenoxicam intraarticularly. Patients in Group – IV were applied intraarticular injection of 2 ml of hyaluronan (Hyalgan ®) containing low molecular weight sodium hyaluronate once a week for 5 weeks. WOMAC Pain Scale values were applied to patients and Student's t-test was used in statistical analysis of the data. We have found

statistically significant difference between the data picked before and after the treatment.

10. KAYNAKLAR

- 1- Tüzün Ş : Diz Ağrıları: Hareket Sistemi Hastlıkları. Edit. Tüzün F. Eryavuz M, Akarırmak Ü, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 279-288, 1997
- 2- Oğuz H (yazar). Diz ağrıları içinde Romatizmal Ağrılar, Konya: Atlas Kitabevi, 1992: 275-318
- 3- Dere F:Anatomi Ders Notları. Okullar Pazarı Kitabevi.Adana.1990
- 4- Cailliet R, Kayhan Ö : Diz Ağrısı. Yumuşak Doku Ağrıları ve Fonksiyon Kaybı. Editör Kayhan Ö, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 241-281,1992.
- 5- Çakmak M:Ortopedik Muayene. Nobel Tıp Kitapevi,198-216,1989.
- 6- N. Sprague: Artroskopik debridment for degenerative knee joint disease. Clin Orthop 160: 118-123, 1981
- 7- Cannon GW. Caldwell JR, Holt P: Rofecoxib. a specific inhibitor of cyclooxygenase. with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: Results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 study group. Arthritis Rheum 43: 978-987. 2000
- 8- Pruett RC, Schepens CL, Swann DA: Hyaluronic acid vitreous substitute. A six year clinical evaluation. Arch Ophthalmol 97 (12): 2325-2330, 1979

- 9- Peyron JG: A new approach to the treatment of osteoarthritis: Viscosupplementation. Osteoarthritis Cartilage 1 (2): 85-87, 1993
- 10- Altman R: Development of clinical criteria for osteoarthritis. J Rheumatol 14 (supplement 14):3-6, 1987
- 11- Kaplan-Machlis B, Klostermeyer BS: The cyclooxygenase -2 inhibitors: Safety and effectiveness. Ann Pharmacother 33: 979-988, 1999
- 12- Sisk TD: Knee Injuries In: Campbells Operative Orthopaedics. Edited by Crenshaw AH, Mosby Year Book, St.Louis, 1487-1732, 1992.
- 13- Cailliet R Kayhan Ö, Diz Ağrısı .Yumuşak Doku Ağrıları ve Fonksiyon Kaybı, ,Nobel Tıp Kitapevi,İstanbul,241-281,1992.
- 14- Wilson SA, Vigorita VJ, Scott WN: Anatomy In: The Knee. Edited by Scott N, Mosby Years Book, St. Louis, 15-54, 1994.
- 15- Köstekci M :Diz Osteoartritin tedavisinde Viskosuplementasyon Rolü uzmanlık tezi Ankara 2002.
- 16- Alparslan B. Omuz ve diz ekleminin anatomi ve biomekaniği. İçinde Cerrahoğlu L (yazar). Kas Iskelet Sistemi Rehabilitasyonunda Yeni Görüşler. Doğu Anadolu Rehabilitasyon Sempozyumu. İstanbul: Güncel Tıp Yayınları, 1996: 147-177

- 17- Odar iv (yazar). Anatomi Ders Kitabı. Hareket, Sinir Sistemleri ve Duyu Organları,1984: 103-234
- 18- Schenck RC, Heckman JD. Injuries of the knee. Clin Symp 1993; 45(1):1-32
- 19- Tuna Hakan primer Diz osteoartritinde Fizik Tedavi ve Hyaluronik Asit tedavisinin Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi Edirne 1997
- 20- Soames RW.: Gray's Anatomy. Thirty-Eighth Ed. Churchill-Livingstone. 1995, 484-500.
- 21- Turek SL.: Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları, Türkçeleştirme Editörü: Ege R Yargıçoğlu Matbaacılık, Cilt: 2. Ankara. 1980, 1190-1299.
- 22- Oğuz, H.: Romatizmal Ağrılar, Atlas Tıp Kitabevi, 1992.
- 23- Akoğlu, P: Eklernlerin Yapı ve Fonksiyonlan, Klinik Romatoloji, Medikomat Basım Yay. San., Ankara, 1996.
- 24- Hohl M, Larson RL, Jones D.: Fractures and Dislocations of the Knee. in: Rockwood CA, Gren DP. Ed. Fractures in Adults JB Lippincott Company. vol: 2. 1984, 1429-1491.
- 25- Miller RH.: Knee İnjuries. in: Campbell's Operative Orthopaedics. Ninth Ed.ledited by S. Terry Canale. Mosby Company. vol: 2. 1998, 1113-1281.
- 26- Nordin M: Biomechanics of the Knee. İn.: Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System. 2 rd. Ed. Lea. Febıger. 1989, 115-135.
- 27- Kaymak Ö.: Diz Biomekaniği. Artroplasti ve Artroskopi Dergisi. 1991,40-53
- 28- Meşe F Gonartroz Tedavisinde İntraartiküler Hyaluronik

Asit ile Fizik Tedavinin Etkinliğinin tek K r Yöntem ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi İstanbul 1997

29- Mankin HJ: Clinical Features of Osteoarthritis In: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly, Herris, Rudd, Stage, 4'th Edit. WB Saunders Company, Philedelphia: 1374-1399,1993.

30- Aydın R: Osteoartritin Etyopatogenezi. Hipokrat Lokomotor Dergisi: 1 (2): 4-11,1997

31- Karaaslan Y: Osteoartrit. Klinik Romatoloji. Editör Karaaslan Y, Hekimler Yayın Birliđi, Ankara, 198-210, 1996.

32- Brandt KD,Mankin HJ: Osteoarthritis and Polycondritis In: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly-Harris-Ruddy-Sledge, Fourth Edition,WB Saundres Company, Philadelphia. 1355-1373,1993.

33-Atay-Birol M: Osteoartrit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Editör Beyazova M. Güneş Kitabevi 2000. Ankara; 1805-1826.

34- Mankın HJ, Brandt K.D: Biochemistry and Articular Cartilage in osteoarthritis. In; Moskowitz R. W, Howel D.S,Goldberg V.M , Mankın HJ.(Edit) osteoarthritis. W.B. Saunders Company U SA. 109- 154, 1992.

35-Mankın HJ, Brandt K. D: Osteoarthritis and Polycondritis (pathogenezis ofosteoarthritis) In: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly-Harris-Ruddy-Sledge.Fourth Edition,WB Saundres Company, Philadelphia, 1469-1479,1989.

- 36-Altman R,Asch E, Bloch D: Developement of Criteria For the Classification and Reporting of Osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism,29(8): August,1039-1049,1986.
- 37- Aurbery J: Pathology of Osteoarthritis. Ed. William J. Koopman. Arthritis and Allied Conditions. Textbook of Rheumatology. 14 th.ed. 2001, Philadelphia: 2167-2194.
- 38- Pelletier JP: Etiopathogenesis of Osteoarthritis. Ed. William J. Koopman. Arthritis and Allied Conditions. Textbook of Rheumatology. 14 th.ed. 2001, Philadelphia: 2195-2215.
- 39- Hasselbacher P: Joint Phisyology In: Klippel JH.Dieppe P.A(Ed). Rheumatology. Mosby Year Book Europa Ltd. Philadelpma, 1.3.1- 1 .3. 6 1994
- 40- Tuna N: Çevresel eklemlerin ve omurganın Dejeneratif Hastalıkları. Romatizmal Hastalıklar (3. baskı) Hacettepe Taş Kitapçılık. Ankara; 535-579, 1994.
- 41- Aksoy C: Osteoartritin Etyopatogenezinde Yeni Görüşler. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi,Özel Sayı.55-59.1998.
- 42- Kılınç Şerif İleri Dönem Gonartrozlu Hastalarda intraartiküler Hyaluronik Asit Ve Fizik Tedavi Etkinliği ve Güvenirliliği. Uzmanlık Tezi Diyarbakır 2002
- 43- Hough, A.J.: Pathology of osteoarthritis, Arthritis and Allied Conditions, Mc Carty, D. J., Koopman, W. J., (eds), Vol. II, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, p. 1699-1721.
- 44- Akarırmak, Ü: Osteoartroz, Hareket Sistemi Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri, 1997.

- 45- Önel,D :Osteoartroz Romatizmal Hastalıklar, İstanbul,Atlas Ofset Matb. ,2. baskı 1987
- 46- Karaarslan, Y: Osteoartrit, Klinik Romatoloji, Medikomat Basım Yay. San., Ankara, 1996.
- 47- Davis, A M., Ettinger, W. H., Neuhous, J. M., Hauck, W. W: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, Am. J.Cpidemiol., 1988; Vol. 127 No: 59 10-19-1030.
- 48- Tuna,N:Romatizmal Hastalıklar ,3. Baskı ,Ankara, Hacettepe Taş,1994.
- 49- Moskowitz, R. W: Clinical and laboratory findings in osteoarthritis, Arthritis and Allied Conditions, Mc Carty, D. J., Koopman, W. J. (eds), Vol. II, 12 th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, p. 1735-1760.
- 50- Taşkiran E,Taşkiran D, Kutay Z.F Lök,V Sinovyal sıvıdaki Kıkırdak Matriks Yıkılım Ürünlerini Osteoartrit Olgularını erken Tanı ve İzlenimindeki Önemi, Act.Ortop.Travmatol. Turc. 1995;29,455-458
- 51- Brandt, D.K, Mankin, H.J: Pathogenesis of osteoarthritis (Chapter 78) Osteoarthritis and polychondritis, Textbook of Rheumatology, Kelley, W.N., Hamis, E.D., Ruddy, S. Slecige, C. B. (eds) Vol. 2, 4th Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Comp, 1993; p. 1385-1399.
- 52- Tüzün,Ş: Diz Ağrıları,Hareket Sistemi Hastalıkları,Nobel Tıp Kitapevleri, 1997
- 53-Quinet,R.J:Osteoarthritis Increasing mobility and reducing disability,Geriatrics,1986;Vol.41 No:2,36-50
- 54- Oğuz, H.: Romatizmal hastalıkların rehabilitasyonu,

- Tıbbi Rehab. Ed: 4. Oğuz, Nobel Tıp Kitabevleri, 1995
- 55- Huskisson EC, Donnely SM. Editorial. Eur J RheumatolInflamm 1995; 15(1):1-2
- 56- Maheu E. Hyaluronan in the knee osteoarthritis: A review ~f the clinical trials with Hyalgan ~ Eur J Rheum Inflamm 1995; 15(1): 17-24
- 57- Carrabba M, Paresee E, Angelini M, Re KA, Torchiana EEM, Perpellini A. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. Eur J Rheumatol Inflamm 1995; 15(1): 25-31
- 58- Murray RKı Keeley FW. The Extracellular Matrix. *In* Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). Harpes's Biochemistry. London: Appleton & Lange, 1996: 667-685
- 59- Sala SF, Miguel RE. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. A- short term study. Eur J RheumatolInflamm 1995; 15 (1): 33-38
- 60- Scott JE. Hyaluronan, multum in parvo. Eur J RheumatolInflamm 1995; 15 (1):3-8.
- 61- Abatangelo G, O'Regan M. Hyaluronan: Biological role and function in articular joints. Eur J RheumatolInflamm 1995; 15 (1): 9-16
- 62- Peyran JG. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: State-of the-art review. J Rheumatol1993; 20 (suppl 39): 10-15
- 63- Dixon AJ, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EBD. Clinical

trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1988; 11 :205-213

64- Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Theurapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharma.col Ther Toxicol*1982; 20:501-597

65- 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(suppl 39): 19-23

66- Akoğlu T. Eklemlerin yapı ve fonksiyonları. *İçinde* Karaaslan Y (yazar). Klinik

Romatoloji. Ankara: Hekimler Yayın Birliđi, 1996: 6-12

67- Karamehmetođlu ŞS. Eklemlerin yapı ve fizyolojisi. *içinde* Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü (yazarlar). Hareket Sistemi Hastalıkları.Nobel Tıp Kitabevleri, 1997:1-7

68- Dahlberg L, Lohmander LS, Ryd L. Intra-articular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 521528

69- Gardner OL. The nature and causes of osteoarthrosis. *Br Med J* 1983; 286: 418 424

70- Poole AR, Ionescu M, Swan A, Dieppe PA. Changes in cartilage metabolism in arthritis are reflected by altered serum and synovial fluid levels of the cartilage proteoglycan aggrecan. *J Clin Invest* 1994; 94:25-33

71- Goldberg RL, Huff JP, Lenz ME, et aL. Elevated

plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 799-807

72- Bragantini A, Cassini M, De Bestlani G, Perbellini A. Controlled single-blind trial of intra-articularly injected hyaluronic acid (hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Clin Trial J* 1987; 24: 333-340

73- Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, et al. The effects of intra-articular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A clinical study with immunological and biochemical evaluations. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15(1):47-56

74- Leardini G, Mattara L, Franceschini M, Perbellini A. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 375-381

75- Schnitzer T J. Management of osteoarthritis. *In* Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1761-1769

76- Kolarz G, Kotz R, Bröll H, et al. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee joint: Interim results of a comparative clinical study. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1995; 15 (1): 39-45

77- Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20 (suppl39): 16-18

78- Leardini G, Franceschini M, Mattara L. Intra-articular

sodium hyaluronate in

gonartrosis. Clin Trial J 1987; 24:341-350

79- Scali JJ. Intra-Articular Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis of the

Knee: A long Term Study. Eur J RheumatolInflamm 1995; 15 (1): 57-62

80- Karaaslan Y. Osteoartrit.içinde Karaaslan Y (yazar).

Klinik Romatoloji. Ankara:

Hekimler Yayın Birliđi, 1996: 198-209

81-Tuna, N. çevresel eklemlerin ve omurganın dejeneratif hastalıkları. içinde Tuna N (yazar).Romatizmal Hastalıklar.

Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılıkı 1994: 535-579

82-Joseph A,Buckwalter MD. James Martin: Osteoarthritis. Clinical Symposia:47(2):1995

83-Ergun K.V Osteokondral defekt tedavisinde hyalüronik asitin etkisi İzmir 2002 uzmanlık tezi

84-Hatipođlu F :Fizik tedavi uygulanan gonartrozlu hastalarda intra artiküler sodyum hyaluronanın etkileri Erzurum 1999

85- Üzümcü A.U diz patolojilerinde klinik muayene ile artroskopik muayene bulgularının karşılaştırılması Konya uzmanlık tezi

86-Coşkuner İ. Diz içi patolojilerde klinik muayene bulgularının artroskopi ile karşılaştırılması Ankara uzmanlık tezi

87-Karatosun V. Kış okulu sunum 2005