

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ AD.**

**GRADE 2-3 GONARTROZU OLAN HASTALARDA
İNTRAARTİKÜLER UYGULANAN HYALÜRONİK
ASİT İLE İNTRAARTİKÜLER UYGULANAN
TENOKSİKAMİN AĞRI VE DİZ EKLEM
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Recai ÖZKILIÇ
BOLU-2013**

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ AD.**

**GRADE 2-3 GONARTROZU OLAN HASTALARDA
İNTRAARTİKÜLER UYGULANAN HYALÜRONİK
ASİT İLE İNTRAARTİKÜLER UYGULANAN
TENOKSİKAMİN AĞRI VE DİZ EKLEM
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Recai ÖZKILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Cengiz IŞIK

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesini sağlayan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım; A.D. Başkanı Prof.Dr. Fuat AKPINAR’a, Doç.Dr. Hüsamettin ÇAKICI’ya, Doç.Dr. Kutay Engin ÖZTURAN’a , Yrd.Doç.Dr. Cengiz IŞIK’a ve şu an kliniğimizde olmayan Doç.Dr. Melih GÜVEN’e çok kısa bir sürede çalışma imkanı bulduğum Yrd.Doç.Dr. Hakan SARMAN’a teşekkür ederim. Tezimle ilgili her aşamada yardımcı olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışman hocam Yrd.Doç.Dr.Cengiz IŞIK’a ayrıca teşekkür ederim.

Beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca titizlikle, hep birlikte çalıştığımız değerli mesai arkadaşlarım Dr.Yasin Emre KAYA , Dr.Tolgahan KURU, Dr.Abdullah Alper ŞAHİN, Dr. Yasin DURUKAN,Dr Hasan KIZILAY ve kliniğimizden uzmanlık eğitimini tamamlamış olan Uzm.Dr.Emrah CEVİZ, Uzm.Dr.Serdar İPEK, Uzm.Dr.Murat Toygar GÜLER ve Uzm.Dr.Sadullah KARA ‘ ya ayrıca teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen ortopedi hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve tüm mesai arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yardım ve desteklerini yanımda hissettiğim, bugünlerime gelmemde en büyük pay sahibi olan geniş aileme, tanıdığım günden bu yana hayatıma anlam katan, her zaman yanımda olan, iyi ve kötü günlerimizde sevinç ve hüznümüzü paylaştığımız değerli eşim Nurcan ÖZKILIÇ’a sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Recai ÖZKILIÇ

İÇİNDEKİLER

sayfa

• TEŞEKKÜR.....	I
• İÇİNDEKİLER.....	II
• KISALTMALAR.....	III
• TABLO LİSTESİ.....	IV
• ŞEKİL LİSTESİ.....	V
• ÖZET.....	VI
• SUMMARY.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
3.MATERYAL VE METOD.....	42
4.BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ.....	65
7.KAYNAKLAR.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.İ.B.Ü.....	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
A.D.....	Anabilim Dalı
Ark.....	Arkadaşları
H.A.....	Hyalüronik asit
O.A.....	Osteoartrit
EHA.....	Eklem hareket açıklığı
VAS.....	Vizüel analog skala
NSAİİ.....	Nonsteroid antiinflatuar ilaç
AAOS.....	American Academy of Orthopaedics Surgeons
PMNL.....	Polimorfonüveli lökosit
T.Prot.....	Total protein
TIMP.....	Doku inhibitör metalloproteaz
ILGF-1.....	İnsülin Like Grovth Faktör
TGF-B.....	Transforming Growth Faktör-B
FGF.....	Fibroblast Growth Faktör
PDGF.....	Platelet Derived Growth Faktör
IL -1.....	İnterlökin-1
COX-II.....	Siklooksijenaz II
ACR.....	American College of Rheumatology
MMP.....	Matriks Metalloproteinaz
TNF-a.....	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
Au198.....	Altın
Re186.....	Renyum
Er169.....	Erbium
IC50.....	İnhibitor Konsantrasyonun % 50'si

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Normal Sinovyal Sıvı Değerleri

Tablo 2: Kellgreen-Lawrence Radyolojik Evrelendirmesi

Tablo-3: OA tedavisinde kullanılan fizik tedavi yöntemleri

Tablo 4: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Fleksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Ekstansiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Tenoksikam Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: Tenoksikam Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Fleksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 9: Tenoksikam Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Ekstansiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10: İlaçların VAS Etkilerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: İlaçların Fleksiyon Etkilerinin Karşılaştırılması

Tablo 12: İlaçların Ekstansiyon Etkilerinin Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Femoral kondillerin önden görünümü
- Şekil 2:** Menisküs ve çapraz bağların tibia platosunda dizilimi
- Şekil 3:** Diz eklemine yandan görünümü
- Şekil 4:** Diz eklemine arkadan görünümü
- Şekil 5:** Menisküslerin kanlanması ve çapraz bağlarla ilişkisi
- Şekil 6:** Ön çapraz bağın anteromedial ve posterolateral bandı
- Şekil 7:** Arka çapraz bağın anterolateral ve posteromedial bandı
- Şekil 8:** Meniskofemoral bağlar ve arka çapraz bağ ile olan ilişkisi
- Şekil 9:** Diz eklemi anteriorunda yer alan yapılar
- Şekil 10:** Dizin posteriomedial ve posterolateralindeki yapılar
- Şekil 11:** Diz eklemine kanlanması
- Şekil 12:** Diz eklemine üç plandaki hareketleri
- Şekil 13:** Bağlaşık dört bar sistemi
- Şekil 14:** Femoral kayma ve yuvarlanma hareketi
- Şekil 15:** Diz fleksiyonu ile patellafemoral temas noktalarının değişimi
- Şekil 16:** Alt ekstremitenin anatomik ve mekanik aksları
- Şekil 17:** Koronal ve sagittal planda alt ekstremitenin dizilimi
- Şekil-18:** Ayakta basarken diz AP grafisi
- Şekil 19:** Tenosikamın kimyasal yapısı

ÖZET

Osteoartrit(OA) özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz ile karakterize noninflamatuvar kronik dejeneratif bir hastalıktır. Eklem ağrısı, eklem hareketlerinde kısıtlanma ve sonuç itibariyle fonksiyon kaybına yol açan bu hastalık nedeniyle her yıl çok sayıda hasta doktora başvurmaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız Grade II-III gonartroz tanısı olan hastalarda, intraartiküler tenoksikam uygulanması ile intraartiküler HA uygulanmasının semptomatik tedavide etkinliklerini birbiri ile kıyaslamaktır.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniği'ne diz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalardan klinik olarak Grade II ve Grade III osteoartrit tanısı konulmuş 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 30'arlı iki gruba ayrıldı. Grup I (n:30) de bulunan hastalara intraartiküler hyalüronik asit haftalık tek doz olarak 3 hafta uygulandı. Grup II (n:30) de bulunan hastalara intraartiküler tenoksikam tek doz olarak uygulandı. Hastalar tedavinin öncesi ve sonraki 1. ve 15. günler ile 1,2 ve 3. aylar olmak üzere toplam 6 kez görüldü. Tedavinin etkinliği eklem hareket açıklığı (EHA) ve vizüel analog sakalasına (VAS) göre değerlendirildi.

Verilerin analizleri için SPSS 15.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması amacı ile Wilcoxon Test tekniği kullanıldı. Ayrıca farklı ilaç verilen hastaların farklı periyotlarda ölçülen VAS, fleksiyon ve ekstansiyon değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Yapılan inceleme sonucunda Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan sonraki iki aylık periyotta VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ($p<0,05$). Hyalüronik Asit kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan sonraki iki aylık periyotta VAS değerleri daha yüksektir. Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0,05$). EHA açısından bakıldığında Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan sonraki ilk 15 günde EHA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Tenoksikam kullanan hastalarda bu değerler daha yüksekti. 15 günlük

dönemden sonraki dönemde ise Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların EHA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamızda Tenoksikam grubunda enjeksiyon sonrası erken dönemde hasta memnuniyetinin daha fazla olduğu hyaluronik asit grubunda ise geç dönemde hasta memnuniyetinin enjeksiyon öncesine göre daha iyi olduğu gösterildi. Gruplar arasında ise erken dönemde Tenoksikam grubunun üstünlüğü görülürken 3. ay sonrasında her iki grupta hasta memnuniyeti açısından fark olmadığı görüldü.

Sonuç olarak enjeksiyon sonrası erken dönemde HA ile kıyaslandığında tenoksikam ile daha iyi EHA ve ağrı skorları elde edilebilir. İntraartiküler uygulanan tenoksikam enjeksiyonunun güvenli, düşük maliyetli, hızlı etkili, iyi tolere edilen, aşırı NSAİİ kullanımını ve buna bağlı oluşan yan etkileri azaltan iyi bir semptomatik tedavi alternatifi olduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

OA is a non inflammatory chronic degenerative disease characterized by progressive destruction of cartilage, osteophyte formation and subchondral sclerosis especially on load bearing joints. So many patients consult a doctor every year because of joint pain, decrease of ROM and consequently loss of function.

In our study we aimed to compare symptomatic therapeutic efficacy of intraarticular tenoxicam and intraarticular HA application on patients with a diagnosis of Grade II-III gonarthrosis.

We chose 60 patients for our study with a diagnosis of clinically Grade II-III gonarthrosis to our study, who came to AIBU medical faculty , Orthopedics and Traumatology clinic with knee pain. patients were divided into two groups consist of 30 patients. For 3 weeks long we have applied intraarticular HA 1 dose per week to the patients in Group I (n:30). We applied only 1 dose intraarticular tenoxicam to patients in Group II (n:30). We examined patients before treatment and 1.-15. days and 1. , 2. and 3. months after treatment.

We evaluated ROM and VAS for therapeutic efficacy . To analyze the data we used SPSS 15.0 statistical analysis program. To compare pre and post-treatment data, we used wilcoxon test technique. And also we used mann whitney u test to compare flexion and extension datas and VAS datas of patients who had used different drugs in different periods.

In 2 months period after treatment we found statistically significant difference between VAS datas of Group I and Group II ($p<0.05$). VAS datas were higher in Group I in first 2 months period after treatment. 3 months after treatment there wasnt any statistically significant difference between vas datas of Group I and II ($p>0.05$). In first 15 day period after treatment we found statistically significant difference between rom datas of Group I and Group II ($p<0.05$). rom datas were higher in Group II . 15 days after treatment there wasnt any statistically significant difference between rom datas of Group I and II ($p>0.05$).

In our study patient satisfaction was higher in Group II in early period of study and it was higher in Group I in late period of study when compared with pre-treatment period. In early period tenoxicam group was superior about patient satisfaction, but 3 months after treatment there was no difference between two groups.

As a result in early period after injection when compared with HA , Tenoxicam can provide better rom and pain scores. We think that intraarticular Tenoxicam injection is a safe,

low cost, fast-acting, good tolerable symptomatic treatment alternative which reduces NSAID usage and their complications.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA); 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 (19,20).

OA'ın semptomatik olarak en sık görüldüğü eklem diz eklemidir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki kişilerin %10-30'unda semptomatik diz OA'i görüldüğü bildirilmiştir (1,2).

Diz OA tedavisinde amaç ağrıyı azaltmak, mevcut eklem hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak ve sekonder fonksiyonel yetmezliği azaltmaktır. Bu amaçla analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), fizik tedavi ajanları ve intraartiküler enjeksiyonlar (Hyalüronik asit (HA), glukokortikoidler, radyoaktif maddeler (Au198, Re186, Er169 vb...), sentetik glukokortikoidler, NSAİİ (fenilbutazon, tenoksikam), somatostatin ve çeşitli metabolitleri.), bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda çeşitli cerrahi girişimler uygulanmaktadır (42,44,45,48,49,50,51,52,53).

Bazı NSAİİ insan ve hayvan kartilaj dokusunda kondrosit biyosentezini azaltma ve kartilaj yıkımına sebep olmaktadır. Bunun aksine piroksikam grubundan NSAİİ olan tenoksikamın yapılan invitro çalışmalarda OA'lı kartilaj dokusunda faydalı olabileceği ve kıkırdaktan ziyade sinovyumda biriktiği gösterilmiş ve yine yapılan bir çalışmada tenoksikamın kondroprotektif etkili olduğu ve proteoglikanaz ve kollagenaz enzimlerini inhibe ederek, kıkırdak yıkımını azaltarak dejenerasyonun ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (3,109).

AAOS (American Academy of Orthopaedics Surgeons) tarafından 2009'da oluşturulan OA'lı dizlerde cerrahi dışı tedaviler rehberinde HA kullanımının önerilmesi için yeterli kanıt olmadığı söylenmektedir (110).

Bizim bu çalışmadaki amacımız Grade II-III gonartroz tanısı olan hastalarda, intraartiküler tenoksikam uygulanması ile intraartiküler HA uygulanmasının semptomatik tedavide etkinliklerini birbiri ile kıyaslamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZ EMBRİYOLOJİSİ

İnsan embriyosunda alt ekstremité tomurcukları embriyolojik dönemin 4.haftasında 3. ve 5. lomber omurlar seviyesinde gelişmeye başlar. Bu tomurcuklar içte mezenkim hücreleri ve dışta ise onu saran ektodermal kılıftan oluşmaktadır. Dıştaki ektoderm deri ve ilişkili yapıları, içteki mezoderm ise kemik, kas ve bağ dokusunu oluşturacaktır. Ektoderm kaynaklı sinir ağı ve mezoderm kaynaklı vasküler sistem ise gövdeden büyüyerek ekstremité taslağının içine penetre olurlar. 6. haftanın sonunda ekstremité taslağı içinde kemiklerin hyalin kıkırdak modelleri oluşmaya başlar. 8.haftada diz eklemi, eklem boşluğu dışında erişkindeki biçim ve yapısına benzer görünüm kazanır. 8.-10. haftalarda ekstremité tomurcuğu içinde tüm yapılar taslak olarak oluşumunu tamamlar. 12. haftada primer ossifikasyon merkezleri (diafiz) oluşmaya başlar. Eklem gelişim sürecinde 10.-12. haftalarda sinovyal villus kalıntıları, 3.-4. ayda bursalar ve 4.-5. aylarda ise ekleme ait yağ yastıkçıkları farklılaşır. 34. ve 38. haftalarda ise sekonder ossifikasyon merkezleri (epifiz) ilk olarak dizde tibia proksimali ve femur distalinde görülmeye başlar (4).

2.2. DİZ EKLEMİ ANATOMİSİ

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemdir. Diz eklemi femur, tibia ve patella olmak üzere üç kemikten oluşmaktadır. Tek bir boşluk içerisinde femur ve tibia arasında iki kondiler tip ve patella ile femur arasında sellar tip olmak üzere üç ayrı eklem içerir. Bir bütün olarak ginglimus (menteşe) tipi eklemdir (5,6).

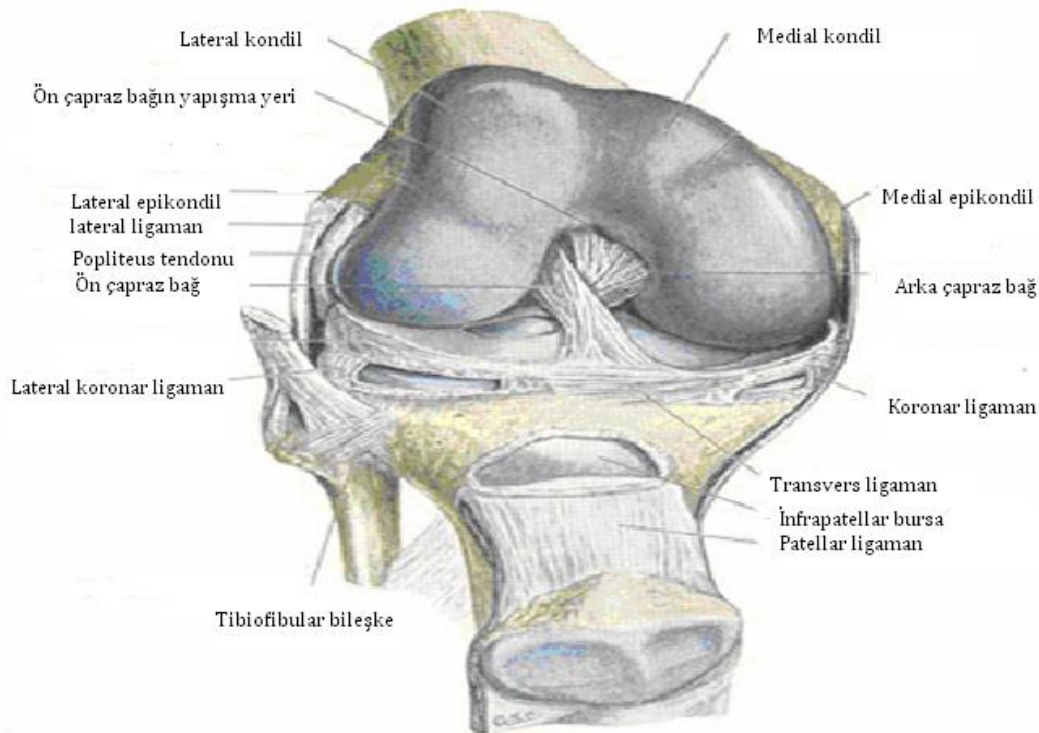
Diz ekleminde kemik yapıların uyumu stabilizeyi sağlamak için yeterli değildir. Diz eklemi vücutta hareket açıklığı en geniş olan eklemdir ve uygun fonksiyonu ile stabilitesi ligament bütünlüğü ile sağlanır. Kemik yapılar, kapsül, menisküs ve bağlar diz ekleminde statik stabilizeyi sağlarken, kas ve tendonlarda dinamik stabiliteden sorumludur. Tüm bu yapılar dize altı ayrı hareket özgürlüğü tanır. Femur kondillerinden geçen transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılır. Diz fleksiyon da iken abdüksiyon ve addüksiyon, aynı zamanda internal ve eksternal rotasyon hareketleri yapılır (5,7,8).

2.2.1. Kemik Yapılar

Diz ekleminin konveks yüzü femur kondillerine, konkav yüzü tibia'nın üst ucuna aittir. Her iki femur kondilinin önünde ve arasındaki troklear oluğa patella oturarak eklemin yapısına katılır (5,6).

Femur kondillerinin ön yüzleri oval, arka yüzleri ise sferiktir. Ön yüzdeki oval yapı ekstansiyonda stabiliteyi arttırırken, arka yüzdeki sferik yapı sayesinde hareket açıklığı artmakta, fleksiyon ile birlikte rotasyon hareketi de yapabilmektedir. Frontal planda lateral kondil medial kondilden daha yüksektir ve bu da tibia'nın anatomik valgusunu açıklar. Femur kondilleri büyüklük ve şekil açısından asimetrik yapı gösterir (Şekil 1).

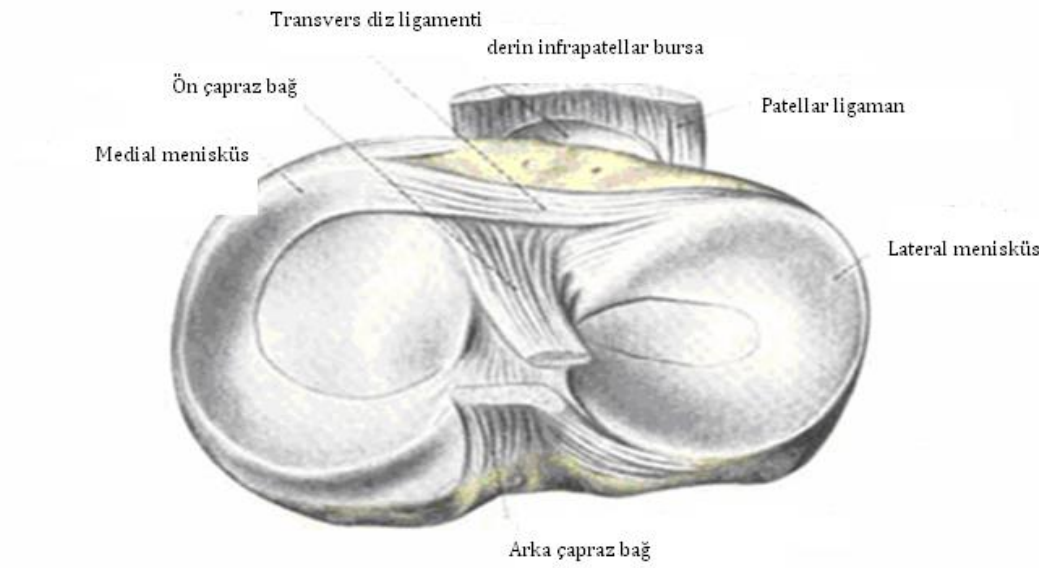
Medial kondil daha büyük ve kurvatürü daha simetriktir. Lateral kondilin kurvatürü arkaya doğru artar. Lateral kondilin uzun aksı mediale göre daha uzundur ve sagittal planda yerleşmiştir. Medial kondil aksı ise sagittal plan ile 22°'lik açı yapmaktadır. Sagittal planda kondillerin eksantrik yerleşmesi "mil desteği" denilen mekanizmayı oluşturmaktadır böylece ekstansiyonda kollateral ligamanların gerginliği artarken fleksiyonda da azalmaktadır (5,6).



Şekil 1: Femoral kondillerin önden görünümü (9)

İki kondil arasında patellanın kaydığı oluğa “troklea” denir. Bu oluk her iki yanında bulunan lateralde daha geniş ve yüksek olmak üzere medial ve lateral dudaklara sahiptir. Kondillerin arasında arkada interkondiller çentik vardır. Ön ve arka çapraz bağlar buraya yapışır (5,7) (Şekil 1).

Tibial eklem yüzeyi, medial ve lateral tibia platosu ile bunları birbirinden ayıran eminensiya interkondillaristen oluşur. Yükün daha fazla taşındığı medial tibia platosu daha büyük ve düze yakındır. Lateral tibia platosu ise hafif konkavdır. Tibia platolarının posterioara doğru yaklaşık 7-10°'lik bir eğimi vardır. Eminensia interkondilarisin anteriorundaki fossada, anteroposterior planda sırası ile medial menisküs ön boynuzu, ön çapraz bağ ve lateral menisküsün ön boynuzunun yapışma yeri bulunur. Posterior fossa ise sırası ile medial menisküs arka boynuzu, lateral Meniküs arka boynuzu ve arka çapraz bağın yapışma yeri bulunur (5,7) (Şekil 2).



Şekil 2:Menisküs ve çapraz bağların tibia platosunda dizilimi (10)

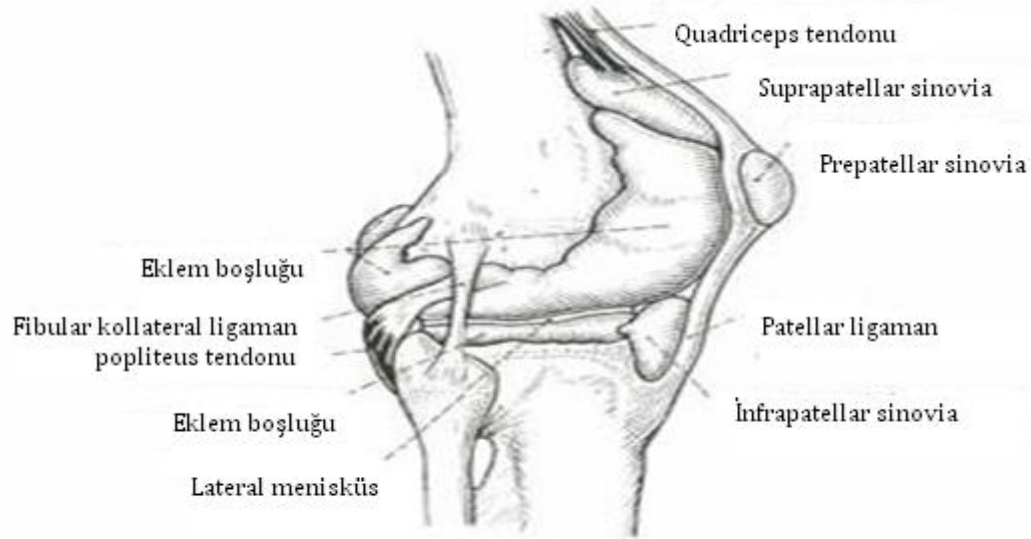
Patella dizin ekstansör mekanizması içerisinde kuadriceps ve patellar tendon arasında yer alan vücudun en büyük sesamoid kemiğidir. Kuadriceps kasının kaldıraç kolunu uzatarak ekstansör mekanizmayı güçlendirir. Proksimal kısmı distale göre daha geniştir. Patellar eklem yüzeyi vertikal bir çıkıntı ile medial ve lateral fasetlere ayrılmıştır. Medial eklem yüzeyi daha küçük ve konvektir. Lateral yüzey patellanın 2/3'ünü oluşturur. Patellanın tanımlanmış beş temas yüzeyi mevcut olup hiçbir zaman hepsi birden femur ile temas etmezler. Eklem yüzeyi teması dizin fleksiyonu ile değişir ve maksimum temas diz 45° fleksiyonda iken olur. Temas alanı hiçbir zaman patellanın 1/3'ünden fazla değildir. Patella 45° diz fleksiyonun üzerinde laterale açılarak internal rotasyona uğrar (5,6).

2.2.2.Kemik dışı yapılar

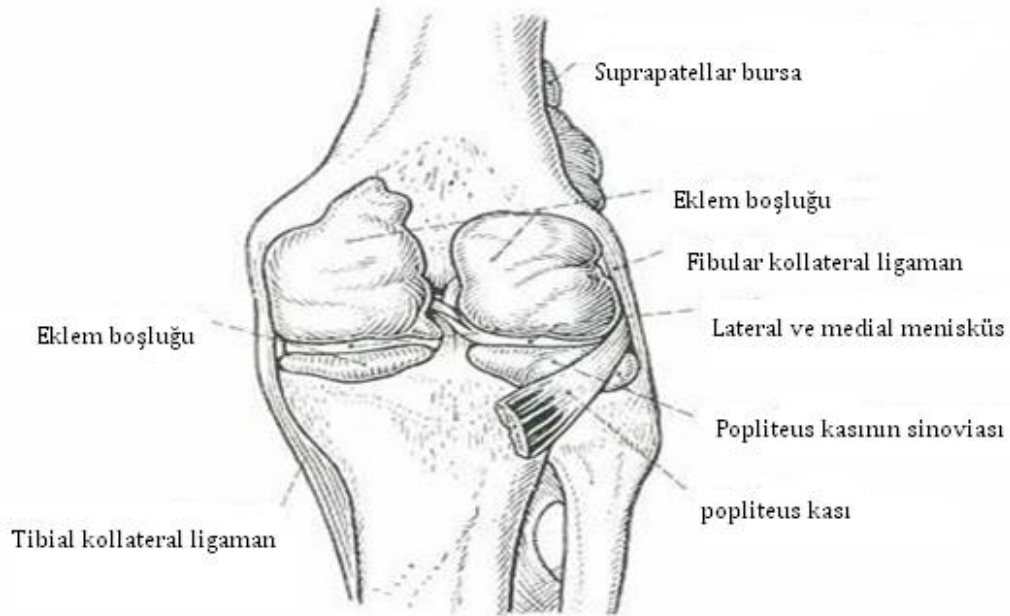
Sinovya

Diz eklemi vücuttaki en büyük sinovyal boşluktur. Sinovyal membran proksimalde kuadriceps kası ile femur alt ucu arasında kalan boşluğu örterek suprapateller bursayı oluşturur (Şekil 3).

Sinovyal membran tibial platonun merkezinde uzanan çapraz bağların etrafını kılıf gibi sarar (Şekil 4). Bu nedenle çapraz bağlar eklem içi olmasına rağmen sinovya dışıdır. Menisküslerde yine sinovyal membran tarafından örtülmez (5,6).



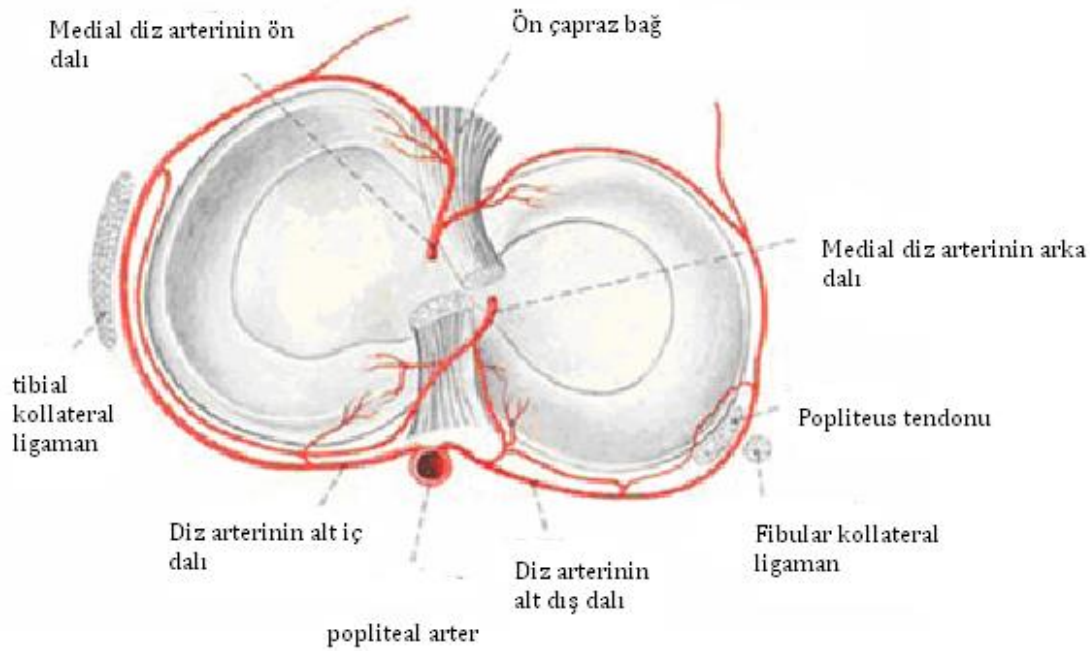
Şekil 3:Diz eklemine yandan görünümü (10)



Şekil 4:Diz eklemine arkadan görünümü(10)

Menisküsler

Femur kondilleri ile tibia platosu arasındaki uyumsuzluk fibrokartilaj yapıdaki menisküsler aracılığıyla giderilmektedir. Menisküsler tibial eklem yüzeyinin 2/3'lük periferik kısmını kaplarlar. Meniskülerin kesitleri üçgen şeklinde olup periferik kısmı kalındır. Proksimal yüzeyleri femur kondillerine uyacak şekilde konkav ve tibial yüzeyleri ise düzdür. Her iki menisküsü anteriorda birbirine bağlayan “ Ligamentum Transversum Genu” bulunur (5,6) (Şekil 2).



Şekil 5:Menisküslerin kanlanması ve çapraz bağlarla ilişkisi (10)

Lateral menisküs medial menisküse göre sirküler yapıdadır ve daha hareketlidir. Lateral menisküsün arka boynuzundaki oluktan popliteus tendonu geçmektedir. Medial menisküs semisirküler yapıdadır ve orta hatta medial kollateral bağa yapışık olduğundan daha az hareketlidir. Medial menisküs posteromedialde eklem kapsülü ve semimembranosus tendonu ile ilişkidir (5,6) (Şekil 5).

Menisküsler eklem stabilitesine katkıda bulunurken yük taşıma alanını artırarak birim alana düşen yüklenmeyi azaltmaktadırlar. Eklem kayganlığının sağlanması, şok absorpsiyonu ve eklem kıkırdığının beslenmesi diğer fonksiyonlarıdır (5,6).

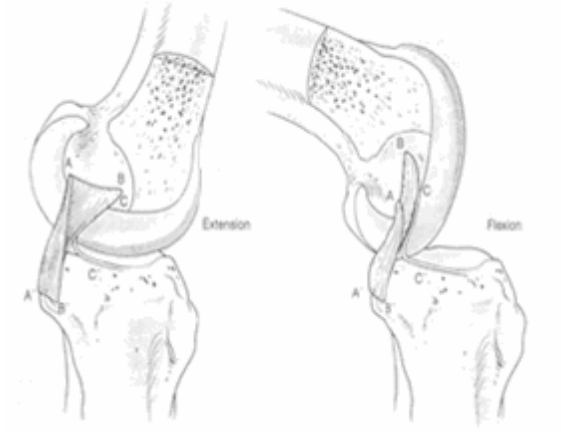
Menisküslerin %30'luk periferik kısmı superior ve inferior geniküler arterlerin medial ve lateral dalları tarafından oluşturulan kapiller pleksustan beslenirken, merkezi kısım direkt eklem sıvısından beslenir (5,6) (Şekil 5).

Çapraz Bağlar

Dizin fonksiyonel anatomisinde çapraz bağların önemi büyüktür. Ön ve arka çapraz bağlar rotatuar stabilitede değişen derecelerde rol alırlar. Çapraz bağlar tibia eminentia interkondilarise yapışma yerine göre adlandırılır. Çapraz bağlar aynı zamanda ağrı ve proprioepsiyonda da rol alır (5,6,8).



Şekil 6: Ön çapraz bağın anteromedial ve posteroteral bandı (6)



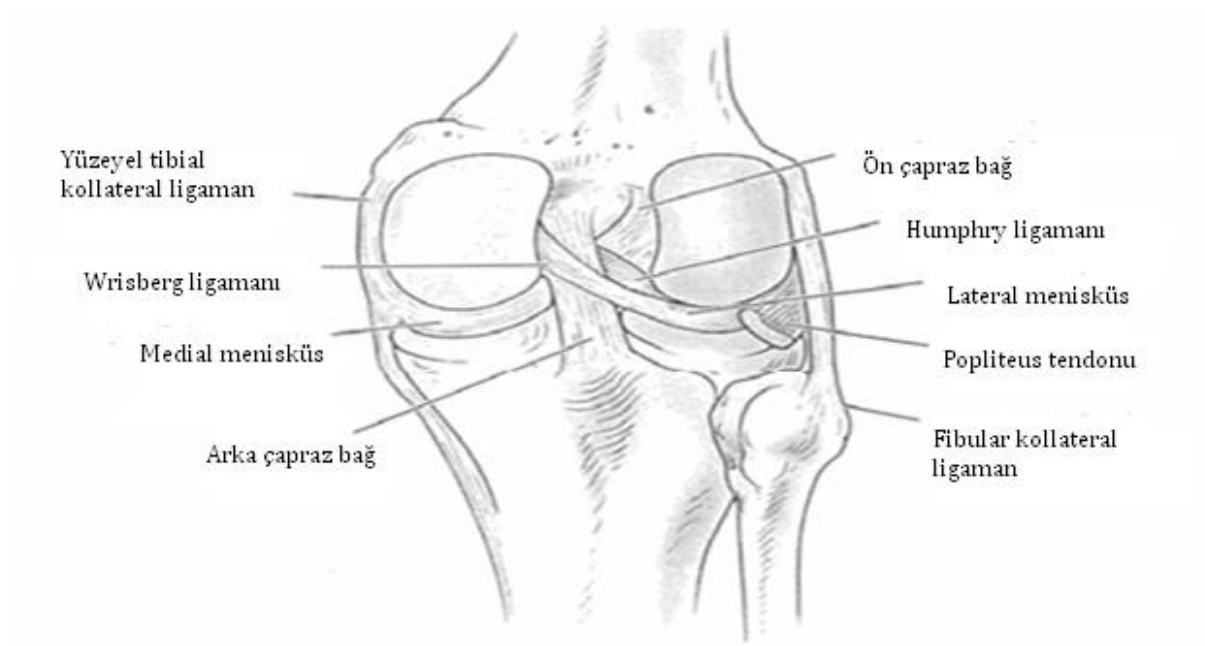
Şekil 7: Arka çapraz bağın anterolateral ve posteromedial bandı (6)

Ön çapraz bağ lateral femoral kondilin medial yüzünün posteriorundan başlayıp tibia eminensinin anterior ve lateraline yapışır. Ortalama uzunluğu 38 milimetre ve ortalama genişliği 11 milimetredir. Primer fonksiyonu tibianın öne deplasmanını engellemektir. Fonksiyonel olarak anteromedial ve posterolateral olmak üzere iki banttandır. Fleksiyonda anteromedial bant gerilirken, ekstansiyonda posterolateral bant gerilir (Şekil 6). Ön çapraz bağ varus-valgus kuvvetlerine engel olurken aynı zamanda internal rotasyon streslerine de karşı koyar (5,6,8).

Daha kuvvetli olan arka çapraz bağ dizin anteroposterior planda primer stabilizatörüdür. Medial femoral kondilin lateral yüzeyinden başlayıp tibianın posteriorunda intraartiküler üst yüzeyin arkasına yapışır. Eklem içinde daha horizontal seyreder. Ortalama uzunluğu 38 milimetre ve ortalama genişliği 13 milimetredir. Anterolateral ve posteromedial olmak üzere iki banttandır. Anterolateral bant fleksiyonda gerilirken, posteromedial bant ekstansiyonda ve 100° üzerindeki fleksiyonda gerilir (Şekil 7). Primer fonksiyonu tibianın arkaya deplasmanını engellemektir. Aynı zamanda eksternal rotasyon streslerine karşı koyar. Dizin fleksiyonu esnasında, femurun tibia üzerinde kayarken yuvarlamasından yani femoral rollback'ten sorumludur (6,8).

Meniskofemoral Bağlar

Lateral menisküs arka boynuzundan medial femoral kondiline uzanan meniskofemoral bağlar tibianın stabilizasyonunda rol oynar ve öne anormal hareketi engeller. Meniskofemoral bağlar arka çapraz bağ ile olan ilişkisine göre adlandırılır. Arka çapraz bağın önünde seyreden anterior meniskofemoral bağ “Humphry bağı” olarak adlandırılır. Posterior meniskofemoral bağ ise arka çapraz bağın posteriorunda seyreder ve “Wrisberg bağı” olarak adlandırılır (Şekil 9). Meniskofemoral bağlar popliteus kasının kontraksiyonu ile oluşan tibia internal rotasyonuna karşı lateral menisküsü mediale doğru çeker (5,8).

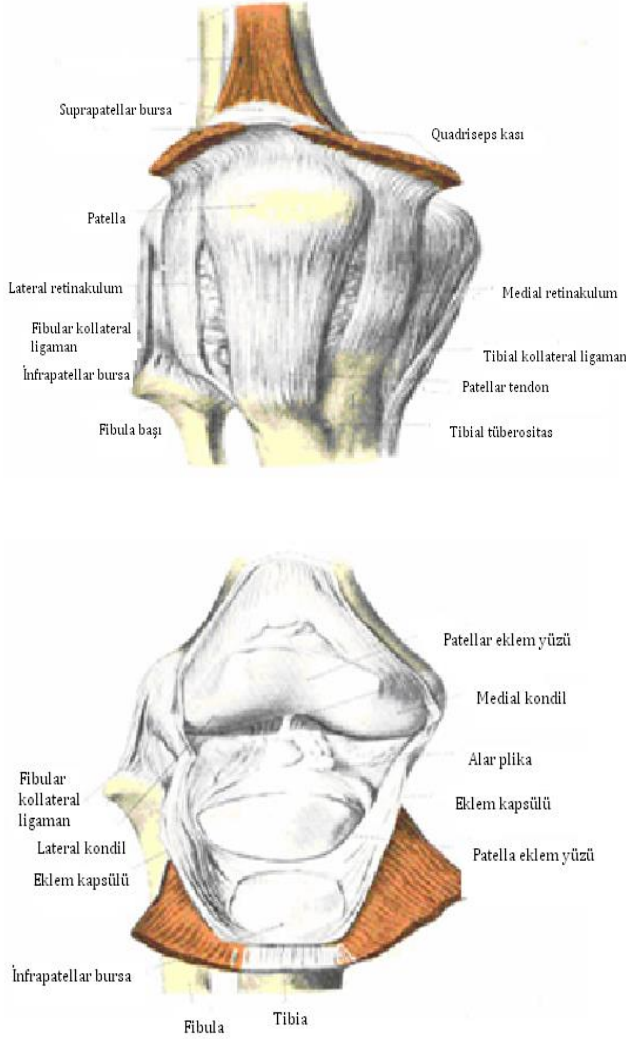


Şekil 8:Meniskofemoral bağlar ve arka çapraz bağ ile olan ilişkisi (6)

Kollateral Bağlar ve Muskulotendinöz yapılar

Diz eklemi anteriorundaki en önemli ligamentöz yapı ligamentum patelladır. Kuadriceps femoris kasının ortak tendonu olup patelledan tüberositas tibiaya uzanır. Ortalama 6 santimetre uzunluğundadır ve arka yüzündeki infrapatellar bursa ve yağ yastıkçığı (Hoffa fat pad) ile eklem sinovyal membranından ayrılır. Ligamentum patellanın her iki yanında medial

ve lateral retinakulum uzanarak anteromedial ve anterolateraldeki zayıf kapsülü destekler. Medial retinakulum vastus medialisin oblik aponevrozunun distal uzantısıdır. Lateral retinakulum vastus lateralisin distal aponevrozundan oluşmaktadır. Diz ekleminin fibröz kapsülü medial ve lateralde kalınlaşarak kollateral bağların yapısına katılmaktadır (6) (Şekil 9).



Şekil 9:Diz eklemi anteriorunda yer alan yapılar (10)

Dizin medialindeki destek yapıları; Warren ve Marshall'a göre üç tabaka şeklinde incelenmektedir. İlk tabaka sartorius kasının derin fasya tabakasıdır. Medial retinakulumdan posteriora gastroknemius kasına dek uzanan bu tabaka distalde tibia periostunda sonlanmaktadır (6).

İkinci tabaka medial kollateral bağın yüzeysel tabakasıdır. Yüzeysel tabakanın öndeki lifleri femur medial epikondilinden pes anserinusa uzanır ve valgus streslerine karşı primer stabilizasyondan sorumludur. Arkadaki oblik lifler femur epikondilinden posterior tibial eklem yüzeyinin inferioruna doğru uzanır ve kapsülün yapısına katılarak medial menisküse yapışır. Dizin fleksiyonu esnasında yüzeysel bağın ön kenarı, ekstansiyon esnasında ise arka kenarı gerilir (6).

Üçüncü tabaka medial kollateral bağın derin lifleri ve eklem kapsülü tarafından oluşturulur. Eklem kapsülü bu mesafede menisküse sıkıca yapışmıştır. Posteromedialde eklem kapsülü, medial menisküs, semimembranosus tendonu ve kılıfı “semimembranoz kompleksi” oluşturarak posteromedial köşenin stabilizasyonunu sağlarlar (5).

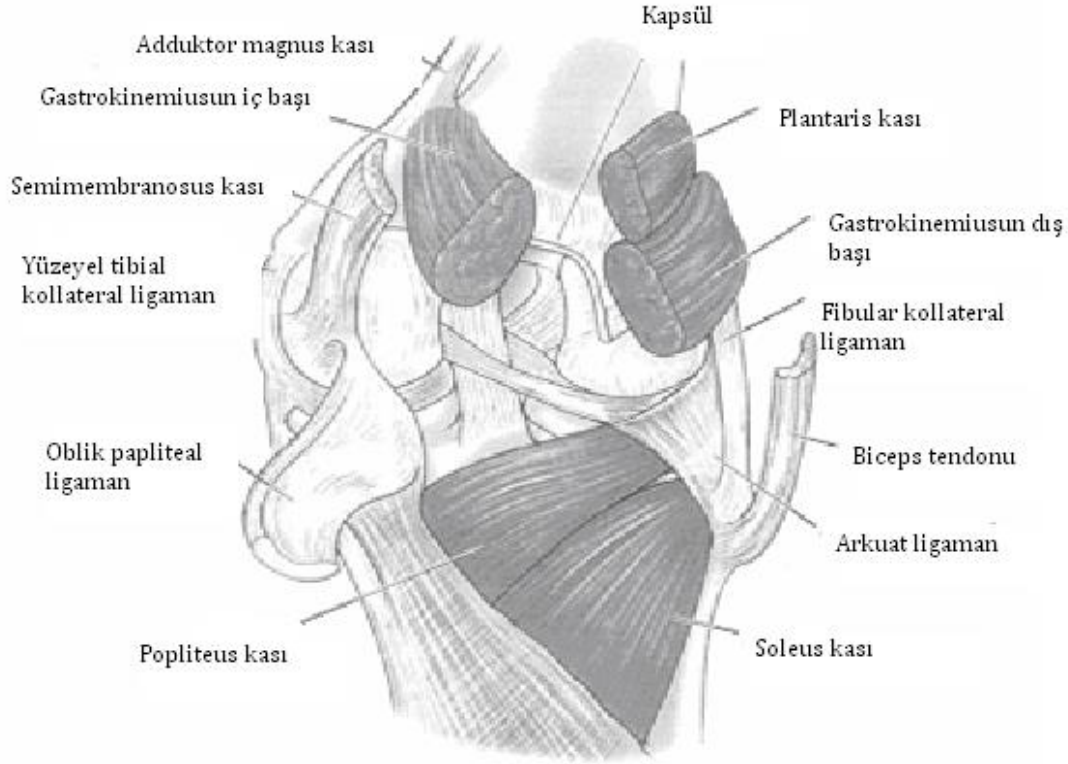
Medial kollateral bağ valgus streslerinin yanında ikincil olarak eksternal rotasyon kuvvetlerine de karşı koyar (6).

Dizin lateralindeki destek yapılarında üç tabakada incelenir. İlk tabakada lateral retinakulum ile iliotibial banttan uzanan lifler bulunur. İkinci tabakada lateral kollateral bağ, fabellofibuler bağ ve arkuat bağ bulunur. Lateral kollateral bağ tek katmandan oluşur. Femur lateral epikondilinden fibula başına uzanır ve varus streslerine karşı primer stabilizasyondan sorumludur. Arkuat bağ fibula başından başlayıp popliteus tendonuna ve lateral femoral kondile doğru uzanır (Şekil 10).

Fabellofibuler bağ lateral kollateral bağ ile arkuat bağ arasındaki liflerin kalınlaşmasından oluşur. Popliteus kası femur lateral kondilinden başlayıp popliteus tendonunu oluşturarak tibia posterior yüzeyine yapışır. Popliteus tendonu lateral menisküsteki oluktan geçerken menisküse tutunur ve arkuat bağın altından geçerek ilerler (6) (Şekil 10).

Üçüncü tabaka eklem kapsülü tarafından oluşturulur. Eklem kapsülü posteriorda lateral kondilden semimembranosus tendonuna doğru uzanan popliteal oblik bağ tarafından kuvvetlendirilir (Şekil 10).

Lateral kollateral bağ, posterolateral kapsül, popliteus tendonu ve arkuat bağ eklem posterolateral köşesinde varus ve eksternal rotasyon kuvvetlerine karşı koyan fonksiyonel üniteyi oluştururlar (6).



Şekil 10:Dizin posteriomedial ve posterolateralindeki yapılar (6)

Popliteal bölgede medialde semimembranosus tendonu, lateralde biceps femoris tendonu ve inferiorde gastroknemius kasının medial ve lateral başları sınırladığı alana popliteal fossa adı verilir (Şekil 10).

Popliteal fossanın tabanı derin fasya tarafından döşenmiştir. Posteromedial köşede stabilizasyondan primer sorumlu olan semimembranosus tendonu tibiaya yapışmadan önce semitendinosus tendonunu çaprazlar. Semitendinosus tendonu, gracilis ve sartorius tendonları ile birleşerek pes anserinusu oluşturur ve tibia anteromedialine geniş bir yelpaze şeklinde yapışır. Pes anserinusu oluşturan kaslar valgus ve eksternal rotasyon kuvvetlerine karşı koyar. Lateralde pesanserinusu karşı iliotibial traktus ve biceps femoris vardır. Fibula başına yapışan biceps femoris dize fleksiyon ve tibiaya eksternal rotasyon yaptırırken varus ve internal rotasyon kuvvetlerine karşı koyar (5,6).

2.2.3.Diz Ekleminin Kanlanması

Arteria Femoralis adduktor (Hunter) kanaldan çıktıktan sonra popliteal arter adını alır. Popliteal fossada ilerledikten sonra distalde popliteus kasının alt kenarında ikiye ayrılır, anterior ve posterior tibial arter olarak devam eder.

Popliteal fossada popliteal arter beş dal verir.

1-Superior medial ve lateral genikuler arterler

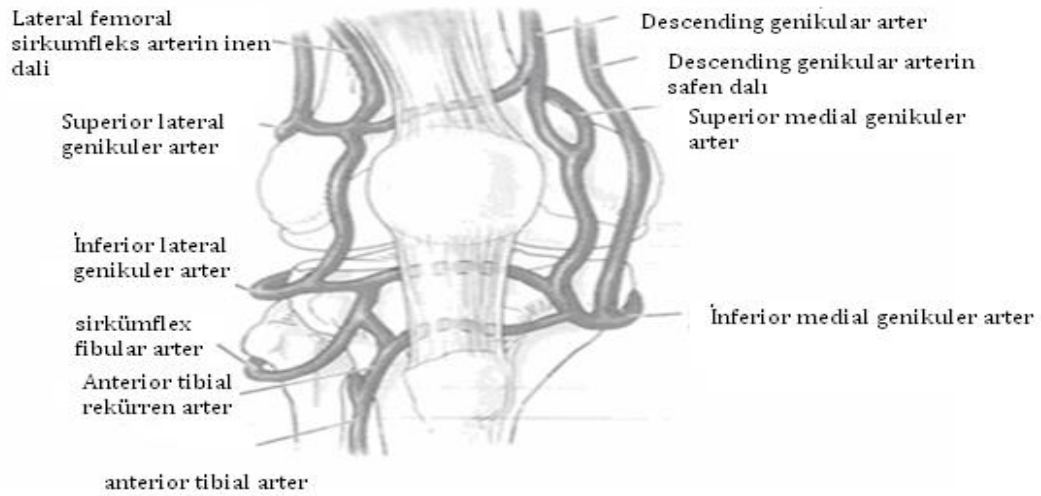
2-İnferior medial ve lateral genikuler arterler

3-Anterior ve posterior tibial rekürren arterler

4 -Lateral femoral sirkumfleks arterin inen dalı

5-Arteria genu media

Superior medial ve lateral genikuler arterler femoral kondil seviyesinde ayrılarak eklemi besler. Arteria genu media posterior oblik bağı kanlandırdıktan sonra çapraz bağları besler. Bunların dışında lateral femoral sirkumfleks arterin inen dalı, femoral arterin inen genikuler dalı ve fibuler sirkumfleks arter bu geniş anastomoz yapısına katılarak eklemi besler (5,6) (Şekil 11).



Şekil 11:Diz ekleminin kanlanması (6)

2.2.4. Dizin innervasyonu

Dizin innervasyonunu femoral, tibial, peroneal ve obturator sinirler sağlamaktadır. Tibial sinir siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal fosaysa girer. Burada gastroknemius, soleus, plantaris ve popliteus kaslarına motor dal verir. Peroneal sinir ise siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal mesafede biceps femoris kası boyunca yakın komşulukta ilerler. Fibula başının posteriorundan dolanarak distale uzanır (5,6).

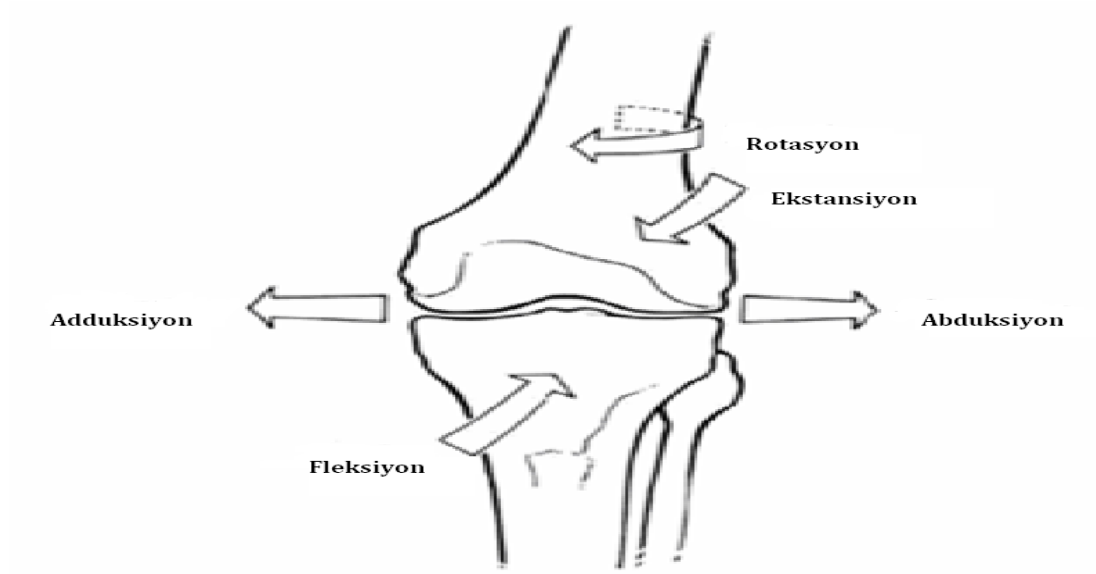
Patella çevresindeki nöral pleksus uyluğun lateral, intermedia ve medial femoral kutanöz siniriyle, femoral sinirin posteriorundan ayrılan safen sinirin infrapatellar dalları arasındaki sayısız anastomoz ile oluşur. Safen sinirden sartorius ile gracilis kasları arasındaki fasyayı delerek ayrılan infrapatellar dal, sartoriusu çaprazlayarak anteromedial kapsül, patellar tendon ve anteromedialindeki cildin innervasyonunu sağlar. Safen sinir ise dizin medialinden distale doğru uzanır (5,6).

2.3. DİZ EKLEMİ BİYOMEKANİĞİ

Diz eklemi menteşe tipi bir eklem olsa da 3 ayrı planda ve çeşitli akslarda hareket eder. Diz, sagittal planda transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon yaparken, frontal planda abduksiyon ve addüksiyon, medial-lateral planda ise iç ve dış rotasyon yapar (11) (Şekil 12).

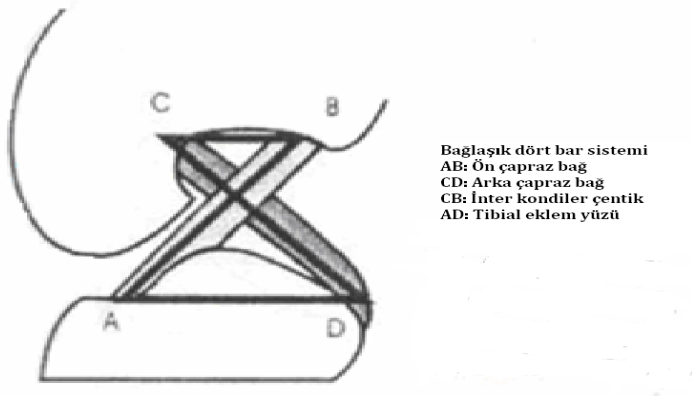
Normal dizde aktif 140°, pasif 160° fleksiyon hareket açıklığı vardır. Kalça ekstansiyon iken; diz fleksiyonu 120°, kalça fleksiyonda iken 140° dir. Ayak sabitken; kalça fleksiyona getirilirse, diz fleksiyonu 160° kadardır. Diz ekleminde ekstansiyon 5-10° hiperekstansiyon

şeklindedir(11).



Şekil 12:Diz ekleminin üç plandaki hareketleri (12)

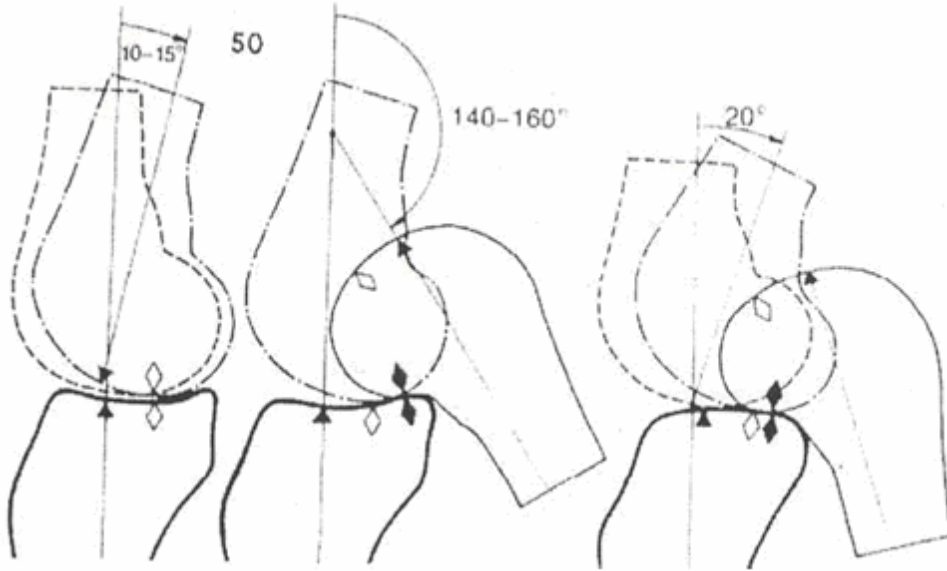
Normal yürüme için 0-75° ve koşma hareketi için 0-90° hareket açıklığı yeterlidir. Kettlekamp bu değerleri normal yürüme için 63°, merdiven çıkmak için 83°, merdiven inmek için 90° ve sandalyeden doğrulabilmek için 93° olarak tariflemiştir (12).



Şekil 13: Bağlaşık dört bar sistemi (11)

Dizin fleksiyon-ekstansiyon kinematiki bağlaşık dört bar sistemi ile açıklanmıştır. Bu sistemde dört bar, ön ve arka çapraz bağların nötral lifleri ile bağların femoral ve tibial insersiyonlarını birleştiren çizgilerdir (Şekil 13). Femur ve tibia eklem yüzlerinin geometrik yapısı ve bağlaşık dört bar sistemiyle diz ekstansiyondan fleksiyona gelirken tibianın femur üzerindeki hareketine rotasyonla birlikte kayma hareketi de eşlik eder. Böylelikle femur üzerindeki dönme merkezi de sürekli değişir. Bu kayma ve yuvarlanma hareketlerinin kombinasyonuna “femoral rollback” adı verilir (Şekil 14). Femoral rollback’ten birinci derecede arka çapraz bağ sorumludur. 90° fleksiyona gelene dek femoro-tibial temas noktası ortalama 14 milimetre geriye doğru kayar. Bağlaşık dört bağ sistemi ile geriye kayma esnasında femurun tibianın posteioruna düşmesi engellenir (11).

Eğer femur tibia üzerinde sadece yuvarlanırsa 45° fleksiyonda tibia platosunun dışına çıkar. Eger femur tibia üzerinde sadece kayarsa, 130° fleksiyonda femur medullası tibia platosu arka kenarına çarpacağından fleksiyon 130° ile sınırlı kalır. Yuvarlanma ve kayma hareketlerinin dizin değişik fleksiyon derecelerindeki kombinasyonu ile eklem dar bir hacim içinde geniş açısal sınırlara ulaşır (11) (Şekil 14).



Şekil 14:Femoral kayma ve yuvarlanma hareketi (11)

Dizin fleksiyonu ile birlikte önce kayma olmaksızın sadece yuvarlanma hareketi gözlenirken, 20° fleksiyondan sonra yuvarlanma hareketine kayma hareketi de katılır.

Fleksiyon ilerledikçe yuvarlama hareketi azalır, kayma hareketi daha ön plana çıkar ve fleksiyon sadece kayma hareketi ile tamamlanır. Femur kondillerinin asimetrik yapısı nedeniyle medial ve lateral kondillerin hareketleri birbirlerinden farklıdır. Medial kondil fleksiyonun ilk 10-15 derecesinde sadece yuvarlanırken, lateral kondilde bu hareket 20° fleksiyona kadar devam eder. Böylece lateral kondil medial kondilden daha fazla yuvarlanır. Ekstansiyon ilerledikçe femur lateral kondilinin artiküler yüzeyi biter ve hareket ön çapraz bağ ile sınırlanır. Bu sırada daha büyük ve daha az eğri olan medial kondil hareketine devam eder. Bu asimetri nedeniyle dizin lateral kompartmanı önce ekstansiyona gelir. Ekstansiyon sonunda femur mediale döner, tibia dış rotasyon yapar ve lateraldeki bağların gerilmesine yol açar. Buna “screw-home” (vida-yuva) hareketi denir. Çapraz bağların yokluğunda vida-yuva hareketi gözlenmez (11, 12,13).

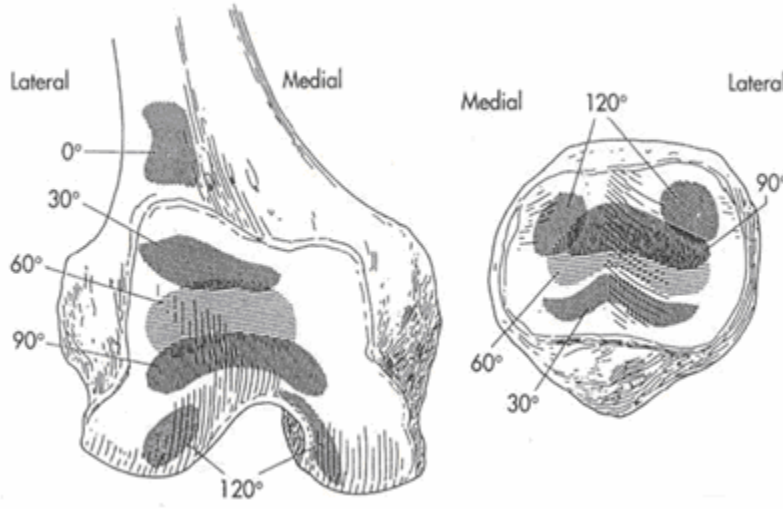
Dizin ikinci önemli hareketi rotasyondur. Rotasyon, ancak diz fleksiyonda iken mümkün olabilmekte ve fleksiyon derecesine paralel olarak rotasyon kabiliyetide artmaktadır. 90° fleksiyonda rotasyon kabiliyeti maksimuma çıkmakta, 90° dereceden sonra yumuşak doku gerginliği nedeniyle tekrar azalmaktadır. Tam ekstansiyonda tibia tüberkülleri femur interkondiller oluğa oturduğundan rotasyon gözlenmez (11,12,13).

Dizin diğer bir hareketi olan abduksiyon ve addüksiyon 30° fleksiyonda maksimuma ulaşmakta, 30° fleksiyondan sonra yumuşak doku gerginliği nedeniyle azalmaktadır. Tam ekstansiyonda abduksiyon ve addüksiyon gözlenmez. Normal yürüme esnasında maksimum abduksiyon ve addüksiyon miktarı ortalama 11° kadardır (7,11,12).

Çeşitli pozisyon ve aktiviteler sırasında diz eklemine etki eden kuvvetler farklıdır. Diz eklemünde tibiofemoral eklem özellikle kompresif yükleri taşıırken, patellofemoral eklem kuadriceps kuvvetinin tibiaya aktarılmasında ekstansör mekanizma içinde rol alır. Her iki ayak üzerinde duran birinde her iki diz eklemi vücut ağırlığının %43’ünü taşır. Tek ayak üzerinde durulduğunda ise dengeyi sağlamak için lateral bağ gerilmesi ile oluşan kuvvetler vücut ağırlığının iki katına ulaşır (13,14).

Patellofemoral ekleme etki eden kuvvetler tibiofemoral ekleme etki eden kuvvetlerden farklıdır. Patellanın ana mekanik fonksiyonu kuvvetin yönünü değiştirmektir. Patella, kuadriceps kasının kuvvet kolunu artırır ve ekstansör mekanizma içinde kuadriceps kasının kuvvetini tibiaya aktarır. Patellaya, kuadricepsin çekme kuvveti, patellar tendonun çekme kuvveti ve patellofemoral yüzeydeki baskılayıcı kuvvetler etki etmektedir. Fleksiyonun

artması ile bu baskılayıcı kuvvetler de artar. 60°-90° arasında baskılayıcı kuvvetler maksimum iken, ekstansiyonda patella eklem yüzüne gelen kuvvet en azdır (7,12).

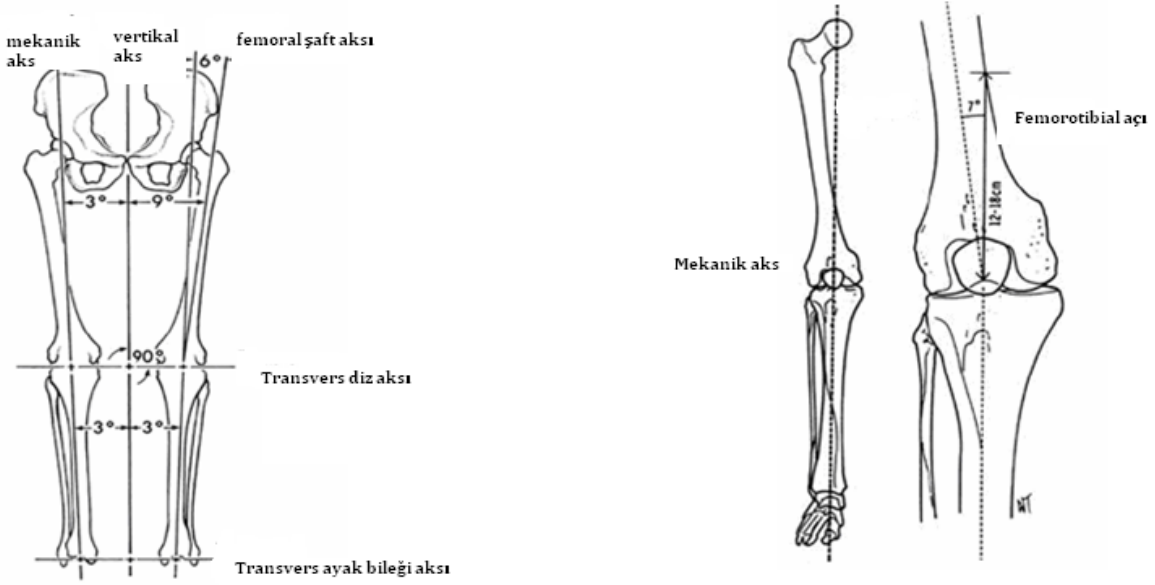


Şekil 15:Diz fleksiyonu ile patellafemoral temas noktalarının değişimi (12)

Aglietti ve arkadaşları diz fleksiyonu esnasında patellanın troklea ile ilişkisi incelemişlerdir. Patellanın inferior eklem yüzeyi, ilk olarak 20° fleksiyonda troklea ile temas eder. Patellanın orta eklem yüzeyi 60° fleksiyonda ve süperior eklem yüzeyi 90° fleksiyonda troklea ile temas eder. 120° üzerindeki fleksiyonda, kuadriceps tendonu troklea üzerinde kayar ve patella sadece medial ve lateral fasetleri ile femur kondillerine temas eder (12) (Şekil 15).

Diz ekleminde patellofemoral stabilite, eklem yüzey geometrisi ile yumuşak doku dengesinin kombinasyonu ile sağlanmaktadır. Hvid tarafından tanımlanan kuadriceps açısı (Q açısı); spina iliaca anterior süperiordan patella merkezine çizilen hat ile patella merkezinden tüberositas tibiaya uzanan hattın arasında kalan açıdır. Erkeklerde ortalama 14°, kadınlarda ise ortalama 17° kadardır (6) .

Q açısı büyük olanlarda patella laterale sublukse olmaya meyillidir. Kuadriceps kasını oluşturan vastus medialisin oblik lifleri patellaya ortalama 55°'lik açıyla yapışırken, vastus lateralisin lifleri ortalama 14°'lik açıyla yapışır. Patella, fleksiyonun başlangıcında troklea ile temas etmediğinden, laterale sublukse olmasını engelleyecek tek kuvvet, vastus medialisin oblik lifleri tarafından sağlanır. Fleksiyon arttıkça troklea devreye girerek laterale subluksasyonu engeller (12).



Şekil 16:Alt ekstremité anatomik ve mekanik aksları (12)

Dizin tüm bu fizyolojik yüklenmelerden kaynaklanan streslere karşı koyabilmesi için alt ekstremitenin nötral dizilimde olması gerekmektedir. Alt ekstremité nötral mekanik aksı ayakta duran bir kişide femur başı merkezinden ve talusun domunun merkezinden geçen akstır (Şekil 16). Bu aks diz ekleminin merkezinden geçer (12).

Paley, mekanik aksın eklem merkezinin 8 ± 7 milimetre medialinden geçtiğini belirtir (15).

Mekanik aks vücut ağırlık merkezinden geçen vertikal aksa göre 3° valgustadır (12).

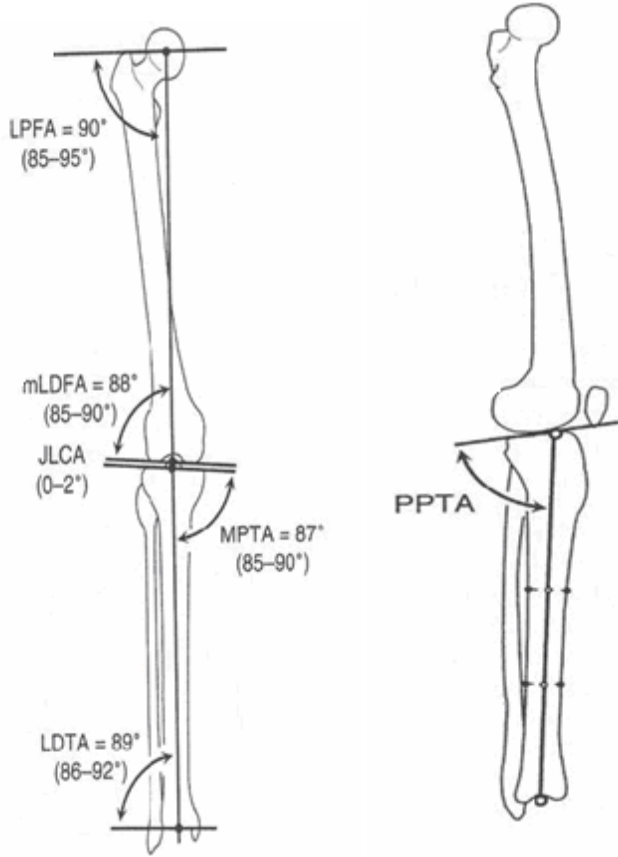
Femur anatomik aksı fossa piriformis ile diz eklemi merkezinden geçen akstır. Mekanik aks, femur anatomik aksına göre 5° - 9° (ortalama 7°) valgustadır. Femur anatomik aksı ile vertikal aks arasında da 9° açı vardır (12) (Şekil 16).

Frontal planda femur kondillerine teğet çizilen çizgi ile mekanik aks arasındaki açıya mekanik lateral distal femoral açı (mLDFA) denir (Şekil 17).

Tibia kondillerine teğet çizilen çizgi ile tibia anatomik aksı arasındaki açıya anatomik medial proksimal tibial açı (aMPTA) denir (Şekil 17).

LDFA ile MPTA normal değeri $87,5^\circ \pm 2^\circ$ dir. Femur kondillerine teğet çizilen çizgi ile tibia kondillerine teğet çizilen çizgi arasındaki açı eklem çizgisi konverjans açısıdır (JLCA) ve normal değeri $0-2^\circ$ dir (Şekil17).

Tibiada mekanik aks ile anatomik aks aynı düzlemde dir. Tibia platosu da sagital planda $5-10^\circ$ posteriora eğimlidir. Sagital planda tibia kondillerine teğet çizilen çizgi ile tibia anatomik aksı arasındaki açıya posterior proksimal tibial açı (PPTA) denir (Şekil 17). PPTA normal değeri $80^\circ \pm 3,5^\circ$ dir (15).



Şekil 17:Koronal ve sagital planda alekstremite dizilimi (15)

2.4. 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 (16).

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. Yüzeysel tabakada sinovyal astar hücreler bulunur. Bunlar 1-3 hücre kalınlığında bir tabaka oluştururlar. Sinovyal astar hücreler elektron mikroskopik görünüşleri 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 (17).

2.5. SİNOVYAL SIVI

Tüm sinovyal eklemlerde az miktarda sinovyal sıvı bulunur. Normal şartlarda diz eklemde 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 renğinde, 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 immünglobülinler, makroglobülinler vb. sinovyal sıvıda çok az miktarda bulunur. Bunun yanında glukozun bu sıvıya transferinde özel bir durum vardır. Ayrıca lipidler içinde eriyebilen maddelerin sinovyal sıvıya kolayca geçebildiği bilinir. Elektrolitler, oksijen ve karbondioksit de kolaylıkla geçebilen maddelerdir (17).

Sinovyal sıvıdaki hyaluronik asid düzeyi değişik teknikler ile ölçülebilmese rağmen, kalitatif müsin pıhtı testi en kolay olanıdır. Sinovyal sıvı üzerine glacial asetik asit damlatılması ile yapılır (18).

Tablo 1. Normal Sinovyal Sıvı Değerleri(18)

	Üst ve alt sınır	Ortalama
PH	7.3-7.43	7.38
Lökosit(/cm)	13-180	63
PMNL	0-25	7
Lenfosit	0-78	24
Monosit	0-71	48
Klasmatosit	0-26	10
Sinovyal kenar hücreler	0-12	4
T.Prot C (g/dl)	1.2-3	1.8
Albümin (%)	56-63	60
Globülin (%)	37-44	40
Hyaluronat (g/dl)	0.1-0.9	0.3

2.6. EKLEM LUBRİKASYONU

Eklemlerin lubrikasyonu büyük bir glikoprotein molekülü olan hyaluronat içeren sinovyal sıvı ile sağlanır. Buna rağmen ekleme hyaluronidaz verilmesi ile sürtünme katsayısının değişmediğinin gösterilmesi, hyaluronatın lubrikasyondaki rolü konusunda kuşklar doğurmuştur. Sinovyal eklemlerin lubrikasyonunda rol alan an az oniki farklı mekanizma olmasıyla 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 hyoluronat, kıkırdak yüzeyine tutunarak yüzlerin birbirine temas etmelerini engeller. Günlük aktiviteler sırasındaki hem büyük, hem düşük yüklenmelerde, hızlı ve yavaş hareketlerde, bu lubrikasyon mekanizmalarından bir kaç birlikte rol oynar (16).

2.7. OSTEOARTRİT

Osteoartrit; kıkırdak, kemik ve sinovyal dokularda çeşitli travmatik, biomekanik, enflamatuar 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 noninflamatuar dejeneratif bir süreçtir (19,20).

Osteoartrit prevalansı yaşla birlikte artar. Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte osteoartritin toplum sağlığı açısından önemi artmıştır (21).

2.7.1. Patogenez

Normal bir eklemden kıkırdak yapımı ve yıkımı arasında dinamik bir denge mevcuttur. Osteoartritli eklemlerde ise bu denge, yıkım lehine bozulmuştur (22).

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 enzimler ile birlikte sinovyal enzimlerin de olaya karışmasıyla proteoglikanlarda sürekli bir kayıp olur ve matriks yıkımı hızlanır (22,23).

Osteoartrit patogenezinde enzimlerin rolü:

Matriks elemanları olan kollajenlerin ve proteoglikanların tahribinden sorumlu başlıca enzimler: metalloproteazlar, serinproteazlar, tiol proteazlar ve agregazlardır. Metalloproteazlar içinde; kollagenaz, stromelisin ve jelatinaz sayılabilir (24).

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

Stromelisin; Asit PH'da da varlığını sürdürür. Nötral ortamda jelatinaza dönüşür. Osteoartritli kıkırdakta stromelisin düzeyi ve aktivitesi artmıştır (24,25,26).

Osteoartritte; metalloproteazlar ile onları yıkan doku inhibitör metalloproteaz (TIMP)arasındaki dengesizlik patogenetik faktör olarak bildirilmektedir. İnsan dokusunda TIMP I,II ve III olmak üzere üç metalloproteaz inhibitörü tanımlanmıştır (22).

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 (22,24).

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

Osteoartrit patogenezinde sitokinlerin rolü:

Osteoartrit gelişiminde rol alan sitokinlerden doku yıkılımında en önemli olanlar; IL-1 ve TNF- başta metalloproteazlar ve plazminojen aktivatörü olmak üzere proteazların sentezini arttırmak sureti ile etkili oldukları gösterilmiştir (25,26).

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 (25,26,27).

Son çalışmalarda; osteoartrit dokularında IL -6 varlığı gösterilmiştir. IL -6'nın rolü tam olarak anlaşılamamakla birlikte, TIMP sentezini stimule ettiği düşünülmektedir. Osteoartrit kıkırdağın yapı elemanlarından proteoglikanların büyüklüğü, dağılımı, hyalüronik asit ile agregasyon kabiliyeti, normalden farklıdır (27,28).

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 inceltme yapar, kollagen ağını gevşetir ve matrikste şişmeye neden olur (27).

Proteoglikan kaybı, kıkırdığın 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 kıkırdığında bu kollagenin oranı artar. Dayanıklılığını yitiren kıkırdak çatlamaya başlar. Derinlemesine çatlaklar yanında yatay yarılmalarda oluşur, önce yüzeyel 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 salınımını 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 (22,28,29).

2.7.2. O.A.'de sinovyal sıvının visko-elastisitesindeki değişikliklerin rolü:

Bu hastalığın seyri boyunca sinovyal sıvının visko-elastik özelliklerinin kaybı O.A.'in fizyopatolojisine katkıda bulunan önemli faktördür. Sinovyal sıvının normalde kayganlığını sağlayanlar; glikozaminoglikanlar ve hyaluronik asittir. O.A.'in seyri boyunca hyaluronik asitin koruyucu etkisinin azalması en az 2 faktöre bağlıdır. Birincisi lokal olarak miktarının azalması, ikincisi hyaluronik asitin moleküler ağırlığının azalması olabilir. Bu değişikliklerle eklemdeki şok absorban sistem kapasitesinde ilerleyici bir azalma oluşabilir ve O.A.'in daha da kötüleşmesine neden olabilir. Artritlik eklemlerin sinovyal sıvılarının viskozitesi ve elastisitesi normal eklemden daha düşük bulunmuştur. Bu düşüş, sinovyal sıvının moleküler hacminin ve hyaluronik asitin konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır. Hyaluronik asit bir polisakkarittir, inflamasyonla oluşan serbest radikallerle parçalanır ve geniş lineer bir molekül olduğundan molekül yapısında küçük bir yıkım moleküler hacimde derin bir azalmayla sonuçlanır (18).

2.7.3. Gonartroz(Diz Osteoartrozu) –Osteoartroz:

Dünyada en sık görülen eklem hastalığı olan osteoartroz (OA),önemli fonksiyon kayıplarına neden olarak yaşam kalitesini bozar. Osteoartroz hareketli eklemlerin eklem kıkırdığının bozulması, eklem yüzeyi ve kenarlarında yeni kemik oluşumları ile karakterize yangısız bir hastalık olarak tanımlanır (31).

Diz osteoartrozunda (gonartroz), dizdeki 3 kompartmandan (medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral) biri veya daha fazlası tutulabilir (20).

En sık tutulan komponent medial tibiofemoral (%75), ikinci sıklıkta tutulan patellafemoral (%50) komponenttir. Tek başına lateral tibiofemoral komponent tutulumu ise oldukça nadirdir (32).

Daha sık görülen ise medial tibiofemoral ve patellafemoral OA’ın birlikte bulunmasıdır (33).

OA'de, diz tutulumu %46'dır (34).

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 (35).

Risk Faktörleri

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

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

3. Heredite: Haberden nodüllerinin eşlik ettiği jeneralize osteoartroz kadınlarda daha sık görülür ve kadınlarda dominant, erkeklerde ise resesif olan otozomal bir genle taşınır. Haberden nodüllerinin eşlik etmediği jeneralize osteoartroz ise poligenik bir geçiş gösterir (36).

4. Cins: İki cinsi de tutar. Ancak sıklıkla primer osteoartroz kadınlarda daha sıktır (36).

Çalışmalar diz, el, ayak bileği ve ayaklarda osteoartroz sıklığı ve şiddetinin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu göstermiştir (35).

5. Osteoporoz: Son zamanlarda OA ile OP arasında negatif birilişki olduğu söylenmektedir. Kemik kitlesi daha fazla olanlarda OA daha sık görülmektedir (37).

6. Hipermobilete: Hiper mobil eklem OA adayidir (37).

7. Metabolik ve Endokrin Faktörler: OA semptomları sıklıkla menapoz döneminde başlar. Bu da menapoz döneminde östrojen seviyesinin azalmasına bağlıdır. Diyabet ve hipertansiyon ile osteoartrözün ilişkili olduğu bildirilmiştir (35).

8. Travma: Eklemleri etkileyen akut ya da kronik travmalar dejeneratif eklem hastalığının yerleşmesini kolaylaştırır (35).

9. İklim Faktörleri: Soğuk ve nemli bölgelerde yaşayan insanlarda belirtiler daha barizdir (35). Ilık iklimlerde, semptomlar daha az şiddetlidir (38).

Klinik

Diz OA'unun klinik sınıflaması ACR (American Collage of Rheumatology) kriteri olarak kabul gormektedir (39).

ACR Kriterleri

Gerekli kriterler:

Klinik:

1. Son ay içinde pek çok gün diz ağrısı olması
2. Eklem hareketi ile krepitasyon olması
3. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
4. 38 yaş ve üzerinde olmak
5. Muayenede eklemde büyümesinin gözlenmesi

1,2,3,4 veya 1,2,5 veya 1,4,5

Klinik ve radyoloji :

1. Önceki ayın pek çok gününde diz ağrısı olması
2. Radyolojik olarak eklem kenarı osteofitleri
3. OA için tipik snoviyal sıvı bulguları
4. 40 yaş ve üstü olmak
5. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
6. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon alınması

1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6

Lokalizasyondaki bu farklılığın sebebi, her komponentin farklı risk faktörlerine maruz kalmasıdır. Tibiofemoral komponent için şişmanlık, diz yaralanması ve menisektomi; patellofemoral komponent için posttravmatik olaylar, patella subluksasyonu ve genu valgus gibi risk faktörleri sayılabilir (26).

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 (40).

Ağrı ile birlikte fakat daha az sıklıkla olan ikinci yakınma eklem tutukluğudur. Tutukluk sabahları ve oturma gibi istirahat periyotlarından sonra ortaya çıkar. Aktivite ile kısa sürede geçer (16).

İlerlemiş olgularda eklem yüzlerinin düzensizliği ve kontraktürler nedeniyle eklem hareketleri kısıtlanır. Kısıtlılık daha çok ekstansiyondadır. Akut alevlenmelerde de hareketler atak sırasında kısıtlanır (16).

Diz eklemının hareketleri esnasında krepitasyon ve krakman duyulabilir. Nadiren, diz eklemi içine bir osteofit parçasının düşmesi, kartilajın veya sinovyumun tibia ile femur arasında sıkışması eklemının kilitletlenmesine neden olacaktır (35).

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 (40).

İlerlemiş olgularda dizde düzensiz şişlik ve atrofi bulunur. Gonartrozda şişlik çoğu kez osteofitik çıkıntılardan kaynaklanır (16).

Laboratuar Bulguları

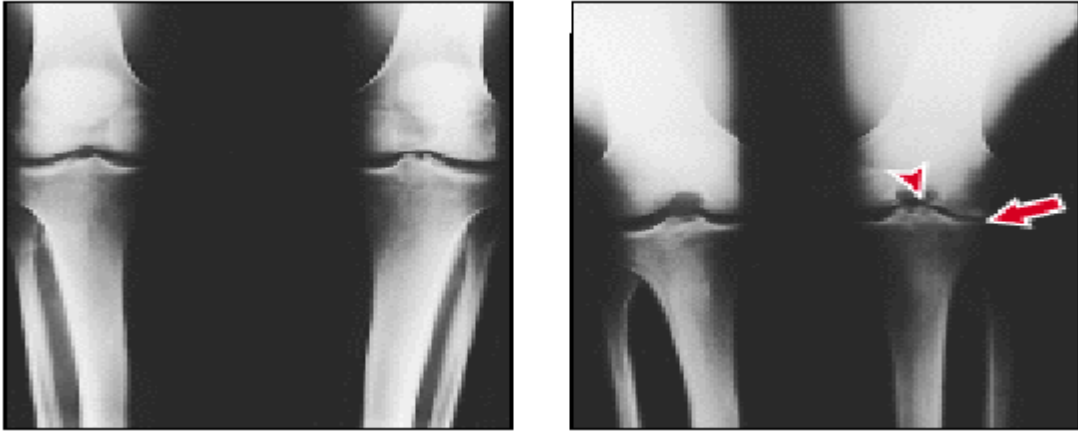
Tanısal bir laboratuar bulgusu yoktur. Eritrosit ve sedimentasyon hızı, rutin kan sayımları, idrar tetkiki ve kan biyokimya testleri normaldir. RF ve ANA negatiftir (36).

Radyolojik Bulgular

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

ve ileri dönemlerde ilerlemiş olgularda eklem yüzlerinin düzensizliği ve kontraktürler nedeni ile eklem hareketleri kısıtlanır. Kısıtlılık daha çok ekstansiyondadır. Akut alevlenmelerde de hareketler atak sırasında kısıtlanır (16).

Erken dönem tibiofemoral dejenerasyonu değerlendirmek için ışının açılması ve hafif diz fleksiyonu yöntemi uygulanır. Patellofemoral değişiklikler için “skyline”projeksiyonu kullanılır. Rutin filmlerde saptanamayan kartilaj kaybı ve osteokondral lezyonları görüntülemek için diz fleksiyonda tutularak “tünel” projeksiyonu kullanılır. Patellanın ön yüzünde kuadriseps tendonunun yapışma yerinde dejenerasyon gelişebilir. Oluşan hiperostotik görünüm “diş belirtisi” olarak adlandırılır (41).



Şekil-18: Ayakta basarken diz AP grafisinde lateral eklem aralıkları korunmuş görünürken, 2. şekilde aynı hastanın 45 derece fleksiyonda AP diz grafisinde sağ lateral eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve interkondiler notchda osteofit formasyonu görülmektedir.

OA’de radyolojik evreleme yapılırken Kellgreen-Lawrence Radyolojik Evrelendirmesi kullanılmaktadır (76).

Tablo 2. Kellgreen-Lawrence Radyolojik Evrelendirmesi.

Evre 0	Normal
Evre 1	Eklem aralığında şüpheli daralma, osteofit olasılığı
Evre 2	Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma veya daralma olmaması
Evre 3	Orta derecede osteofit, kesin daralma, bir miktar skleroz, deformite olasılığı
Evre 4	Geniş osteofit, belirgin daralma, şiddetli skleroz, kesin deformite

2.8. TEDAVİ

Günümüzde OA'de oluşmuş olan yapısal değişiklikleri (kıkırdak kaybı, yeni kemik oluşumu vb.) geri döndüren veya önleyen, etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olmamasına karşın, hastalığı tedavisi olmayan bir hastalık gibi görmek doğru değildir. Uygun tedavi ile OA'li hastalar büyük ölçüde rahatlatılabilir ve hayat kaliteleri ile fonksiyonel durumları düzeltilebilir (22).

OA tedavisinde amaç hastanın ağrılarını kontrol altına almak, fonksiyonel yetersizlikleri gidermeye çalışmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir. Bunları gerçekleştirirken tedavilerin yan etkilerinden mümkün olduğu kadar hastayı korumak gerekir. Osteoartritli hastalarda tedavi seçiminde eklem tutulumu ve hastalığın şiddeti yanında hastanın özel koşulları ve eşlik eden hastalıklarının da göz önüne alınması gerekir (22).

OA'de kullanılan tedavi seçenekleri şunlardır:

- 1) Eğitim ve koruyucu önlemler
- 2) Fizik tedavi ve egzersiz
- 3) Sistemik ilaç tedavileri
- 4) İntra-artiküler ilaç tedavileri
- 5) Topikal ilaç tedavileri
- 6) Yardımcı aletler (ortez, ayakkabı ve yürüme cihazları)
- 7) Cerrahi tedavi

2.8.1. Eğitim ve Koruyucu Önlemler

Hastalar çeşitli grup eğitim programlarına katılmaları için cesaretlendirilmeli, osteoartritte kendi kendilerine bakım öğretilmelidir. Bu tür programlara katılan hastaların eklem ağrılarının şiddetinin ve sıklığının azaldığı, fiziksel aktivitelerin arttığı ve genel yaşam kalitesinin iyileştiği belirlenmiştir (42).

Osteoartritte bazı risk faktörleri giderilebilir türdendir. Bunlar aşırı kiloların verilmesi, kazaya veya hasara uğramış eklemün korunması, mesleki olarak sık kullanılan eklemlerin korunmasıdır. Vücudun aktiviteleri sırasında vücut ağırlığının yaklaşık 3 katına kadar ağırlık diz ve kalçalara yüklenmektedir. Diz OA'nin vücut ağırlığıyla ilişkisi kalça OA'ine göre daha fazladır. Kilo kaybetmenin OA riskini azaltacağı ve kilo almanın OA riskini arttıracığı literatürde belirtilmektedir (43).

2.8.2. Fizik Tedavi ve Egzersiz

OA tedavisinde vazgeçilmez bir yöntem olan fizik tedavi ile ağrı ve sertlik azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, paraatiküler yapılar güçlenmektedir. Böylelikle hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir.

Tablo-3: OA tedavisinde kullanılan fizik tedavi yöntemleri

Termal Yöntemler	Analjezik Akımlar	Diğer Yöntemler
-Yüzeyel ısı: Hotpack, Parafin, İnfraruj -Derin ısı: Ultrason Kısa dalga diatermi Radar -Soğuk uygulama: Cold pack Spreyleme -Hidroterapi -Kaplıca tedavisi	-Alçak frekanslı akımlar: -TENS -Diadinamik akım -İnterferans vb.	- Pulsatil elektromanyetik alan - Akupunktur - Manipulasyon - Masaj - Yoga - Lazer - Ultraviyole

2.8.3. Sistemik İlaç Tedavileri

Osteoartriti önleyen herhangi bir ilaç tedavisi bugüne kadar olmamasına rağmen, eklem hasarını veya yan etkilerinin gelişimini yavaşlatacak yöntemler denenmektedir. Bununla ilgili olarak yapılan semptomatik tedavilerle eklem ağrısının azaltılması, eklem hareket açıklığının iyileştirilmesi ve fonksiyonel yetersizliğin azaltılması amaçlanmaktadır. Ağrı dindirmek için verilen ilaç tedavisi, ilaç-dışı tedaviyle kombine edildiği zaman daha etkilidir. OA tedavisinde ilk seçilmesi gereken ilaç tam doz asetaminofendir (parasetamol). Oksikodon ve tramadol gibi analjezikler santral etkili p-opioid agonistleri de OA’de ağrıyı dindirmede etkilidirler (44).

Asetaminofen (Parasetamol):

OA tedavisinde NSAİ’lar önemli rol oynasalar bile, yan etkilerinden dolayı kullanımları kısıtlıdır. OA’li hastaların birçoğunun yaşlı hastalar olduğunu düşünürsek yan etkileri daha da artacaktır. Asetaminofen gibi ağrı kesicilerin birçok plasebo-kontrollü çalışmalarda önemli yan etkiler gözlenmemiştir (44).

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar(NSAİİ):

NSAİİ'lerin en önemli etki mekanizmaları siklo -oksigenazı inhibe ederek PG sentezini baskılamalarıdır. İnflamatuvar reaksiyonlarda, salınan sitotoksik mediyatörlerden birisi de serbest oksijen radikalleridir. Aktif oksijen radikalleri, iltihap odağında polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar tarafından üretilir. NSAİ ilaçların iltihaplı dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını inhibe ettikleri veya oluşmaları bağlayarak inaktive ettikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmektedir (45).

American College of Rheumatology (ACR)" nin osteoartritin ilaç tedavisi sıralamasında COX-2 spesifik ürünler asetaminofenden sonra ikinci sırada yer almaktadır (45).

Kondroprotektif Ajanlar:

1.NSAİİ: Hayvan deneylerinde bazı NSAİİ'lerin kıkırdak koruyucu özelliği olduğu gösterilmesine karşın insanlarda bunu destekleyen veriler yetersizdir. Ancak indometazinin kıkırdak hasarını arttırdığına dair çalışma ve klinik gözlemler mevcuttur ve indometazinin uzun dönem kullanımından kaçınılması önerilmektedir (36).

2. Tetrasiklinler: Hayvan modellerinde bu grupta yer alan antibiyotiklerden minosiklin ve doksisisiklinin matriks metalloproteinaz (MMP),kollajenaz, jelatinaz ve stromelisini inhibe ettiği gösterilmiştir (36).

3.Tenidap: Siklooksigenaz ile IL -1, IL-6 ve TNF-a gibi bazı sitokinleri inhibe eden bir ilaçtır. Hastalığı tedavi edici bir ilaç olarak kabul edilmektedir (36).

4.Hidroksiklorokin: Kıkırdak koruyucu etkisi ile ilgili olarak yeterli çalışma yoktur.

5.Pentazon polisülfat: İskelet yapı bitkisel kökenlidir ve kayı ağacından elde edilmektedir. Osteoartritteki etkileri ile ilgili olarak üzerinde durulan mekanizma kıkırdak bütünlüğünü koruması ve kondrositlerin anabolik aktivitesini desteklemesidir (36).

6.Kondrotin ve glukozamin sülfat: Glukozamin vücuda kıkırdak formasyonu ve tamiri için kullanılan glikozaminoglikan molekülünün prekürsörüdür. Kondrotin sülfat kıkırdakta daha fazla bulunur ve esnekliğini sağlar. OA'de bunların kullanılmasının temel anlayışı dışarıdan verildiklerinde kıkırdağın formatif ve rejeneratif reaksiyonlarını artırabilirler hipotezidir. Kıkırdağa etkileri tam bilinmemekle beraber kullanılan OA'li hastalarda ağrının ve fonksiyonun iyileşmesine yol açtığı izlenimi vardır (46,47).

2.8.4. İntra-artiküler İlaç Tedavileri

OA’de eklem içi ilaç tedavisi çeşitli yöntemlerle uygulanmaktadır. Bunlar kabaca erken ve geç semptomatik etkili ilaçlardır.

Glukokortikoidler

Araştırmalarda eklem içi yapılan glikokortikoid(örn; triamsilon heksasetat) enjeksiyonlarında ağrı ve fonksiyonel yarar 1 hafta süreyle sağlanmış, 4-6 hafta sonra semptomlar placebo grubuyla aynı olmuştur. Glukokortikoid enjeksiyonlarında bazı komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Özellikle diabetik olanlarda ve immun sistem savunması düşük olanlarda bu enjeksiyon sonrası enfeksiyon görülme sıklığı artabilir (48).

Hyalüronik Asit Tedavisi (Viskosuplementasyon)

Hyaluronan eklem hemostazisinde ve normal eklem fonksiyonunun sürdürülmesinde etkili olan eklem dokuları ve sinovyal sıvı için önemli bir maddedir. Osteoartritte hyaluronan molekül ağırlığı ve konsantrasyonu azalmaktadır. Eklem içine hyaluronan etken maddeli ilaçların enjekte edilmesi sinovyal sıvıda hyaluronan konsantrasyonunu ve kalitesini arttıracak böylece hyaluronan viskoelastik, antinosiseptif, antiinlamatuvar ve otheregülatör fonksiyonlarının yeniden yapılandırılmasını sağlayacaktır (49).

Diğer intraartiküler ilaçlar

Diz OA’inde çok çeşitli intraartiküler ilaçlar kullanılmıştır. Bunlar bazı radyoaktif maddeler (Au198,Re186,Er169 vb...),sentetik glukokortikoidler, NSAİİ (fenilbutazon, tenoksikam),somatostatin ve çeşitli metabolitleridir (50,51,52,53).

2.8.5. Topikal ilaç tedavileri

Çeşitli nedenlerden dolayı oral ilaç alımı riskli ve kontrendike olan hastalarda topikal tedavi uygulanabilir (44).

2.8.6. Yardımcı Aletler (ortez, ayakkabı ve yürüme cihazları)

Ortez; breys, splint ve korselerin hepsine birden verilen genel bir isimdir. OA’de ortez kullanmanın belli başlı amaçları şunlardır; ekleme binen yükü azaltarak ağrının azaltılması, ağırlı eklemlerde hareketin kısıtlanması, stabilitesi bozuk eklemlerde stabilizasyonun sağlanması ve hareket paternlerinin düzeltilmesidir (42).

2.8.7. Cerrahi Tedavi

Şiddetli semptomatik OA'li hastalar medikal tedaviye yanıt vermemişlerse ve günlük yaşantıları çok kısıtlanmışsa cerrahi müdahale açısından ortopedistlerce değerlendirilmelidir (11).

Artroskopik Tedavi

Girişimsel bir yöntem olan artroskopik debridman, özellikle genç hastalarda artroplasti öncesi vakit kazanmak açısından bir seçenek olarak sunulmaktadır. Debridman sırasında eklem içi lavaj yapılır, serbest cisimler varsa çıkartılır, dejenere menisküs yırtıkları stabil çepere kadar eksize edilir, instabil kıkırdak parçaları traşlanır, bazı bölgelere sinovektomi yapılır ve hareketi kısıtlayan osteofitler temizlenir (54).

Eklem Lavajı

Diz ve omuz OA'li olan hastalarda serum fizyolojikle eklem lavajı uygulanmalıdır. Bu yöntemle eklem içi kıkırdak parçacıklarının ortamdan uzaklaştırılması amaçlanmakta ve böylece kısa süreli semptomatik iyileşme beklenmektedir (54).

Artroplasti ve Osteotomi

OA'li hastaları daha fonksiyonel duruma getirmek için bu ameliyatlar yapılabilir. Artroplasti aşamasına gelmemiş hastalarda osteotomi ağrıyı dindirecek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatacaktır. Total eklem artroplastisi hastaların büyük çoğunluğunda ağrıyı ve fonksiyonu belirgin olarak iyileştirecektir (55,11).

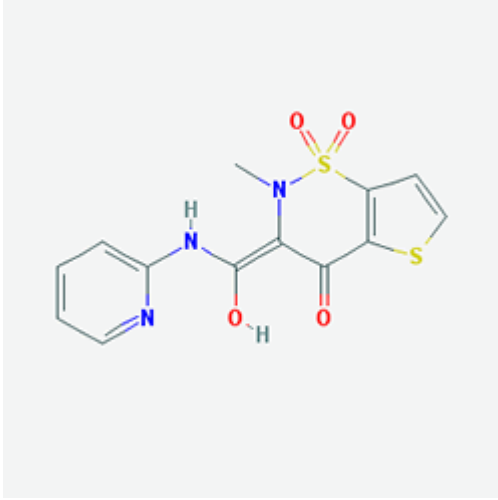
2.9. Tenoksikam

Tenoksikam NSAİİ grubunun tipik ilacıdır. Tenoksikam; piroksikam ile ilişkili, NSAİİ'lerin oksikam grubuna ait bir tioroniyazin türevidir. İntravenöz uygulanabilen nonselektif bir NSAİİ'dir. Günde bir kez uygulamaya izin veren uzun yarılanma ömrü vardır (56).

Bu ilacın IC50 (inhibitor konsantrasyonun % 50'si) COX-2/ COX-1 oranı 1.34'tür. Parenteral veya enteral olarak uygulanabilir. Bazı avantajlar sunan fakat aynı zamanda yan etki riskini artıran uzun bir yarı ömrü (60-75 saat) vardır. Perioperatif ortamda analjezik etkinliği birçok çalışmada bildirilmiştir (57).

Tenoksikam antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik özellikleri olan ve aynı zamanda platelet agregasyonu da yapan bir ilaçtır. Prostaglandin sentezini hem in vivo hem de in vitro

olarak inhibe eder. İnsan hücrelerinden hazırlanan siklooksijenaz izoenzimi üzerinde yapılan araştırmalarda tenoksikamın COX-1 ve COX-2 izoenzimlerini yaklaşık aynı oranda inhibe ettiği, COX-2/COX-1 oranının 1,34'e eşit olduğunu göstermişlerdir. Lökosit peroksidazın in vitro testleri tenoksikamın inflamasyon bölgesinde aktif oksijen için bir süpürücü gibi davranabileceğini gösterir. Tenoksikam kartilaj yıkımını indükliyen insan metalloproteinazlarının (stromelysin, kollojenaz) güçlü bir in vitro inhibitörüdür (58).



Şekil 19. Tenoksikamın kimyasal yapısı

2.9.1. Farmakokinetik Etkinliği

Tenoksikamın oral emilimi hızlı ve tamdır (mutlak biyoyararlanımı % 100 dür) rektal uygulamadan sonra yaklaşık % 80'i emilir. Oral veya rektal uygulamadan sonra tepe plazma konsantrasyonlarına 2 saat içinde ulaşılır. Yemekle birlikte alındığında tenoksikam aynı etkinlikte emilir, ancak tepe konsantrasyona ulaşmak için geçen zaman uzar. İntramusküler uygulananımdan sonra biyoyararlanımı tamdır, oral uygulamadan ayırtedilmez. İntramusküler enjeksiyon sonrası maksimum konsantrasyonun % 90'ına 15 dakika sonra ulaşılır. Önerilen doz rejimi günde bir kez 20 mg olmakla beraber kararlı duruma birikim olmadan 10 ila 15 gün içinde ulaşılır. Günlük 20 mg oral dozlarda verildiğinde tenoksikamın ortalama kararlı durum konsantrasyonu 11 mg/ml'dir. Tek doz kinetiğinden de anlaşıldığı gibi kararlı durumda plazma konsantrasyonları tek doz uygulamasında elde edilenden altı kat daha fazladır. Tenoksikamın intravenöz uygulamasını izleyen ilk iki saat boyunca ilacın plazma düzeyleri hızla düşer. Bu kısa zaman diliminden sonra intravenöz ve oral uygulamalar açısından plazma konsantrasyonlarında hiçbir fark görülmemiştir. Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 10-12 litredir. Kanda ilacın % 99 undan fazlası albumine bağlıdır.

Tenoksikam sinoviyal sıvıya iyi geçer ancak tepe konsantrasyonlarına plazmada olduğundan daha geç ulaşır. Tenoksikam farmakolojik olarak inaktif metabolitlerine tamamen biyotransformasyon gösterdikten sonra atılır. Oral dozun 2/3'ü idrarla (esas olarak inaktif metaboliti 5-hidroksi tenoksikam olarak) geri kalan kısmı safra ile atılır (belirgin bir kısmı glukoronidat bileşikleri formunda). Uygulanan dozun % 1'inden daha azı ise idrarda ana bileşik olarak atılır. Tenoksikamın ortalama eliminasyon yarı ömrü 72 saat (59-74 saat). Total plazma klirensi 2mililitre/dakikadır. Tenoksikamın farmakokinetiği incelenen 10-100 mg doz aralığında lineerdir (58).

2.9.2. Teropatik Potansiyel

Tenoksikam kas iskelet sisteminin ağırlı inflamatuvar ve dejeneratif hastalıkların izleyen semptomatik tedavi için endikedir. Romatoid artrit, OA, artroz, Ankilozan Spondilt, tendinit bursit gibi eklem dışı bozukluklar, post operatif ağrı tedavisinde kullanılır (58).

2.9.3. Tolerabilite ve ilaç Etkileşimleri

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı en sık görülen yan etki dispepsidir. Dispepsi dışında gastroduodenal ülser ve komplikasyonları, gastrointestinal kanama da görülebilmektedir (59,60).

Gastrointestinal hasarın mekanizmasında prostoglandin sentez inhibisyonu ile oluşan mukozal hasar epitelyumal mukus miktarının, bikarbonat salınımının, mukozal kan akımının ve epitelyumal proliferasyonun azalması ve mukozanın hasara karşı direncinin düşmesi rol oynamaktadır (59).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar prostoglandin oluşumunun inhibisyonuna bağlı olarak renal perfüzyonu azaltıp akut intertisyel nefrit ve nefrotik sendroma yol açabilirler. Bu yan etkiler özellikle kalp yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer hastalığı olanlarda daha önemlidir (61).

Önceden varolan renal hastalık, diabetteki bozulmuş renal fonksiyon, hepatik siroz, konjestif kalp yetmezliği, volüm depleksiyonu veya potansiyel nefrotoksik ilaçlar, diüretikler ve kortikosteroidler ile tedavi gibi renal yetmezlik gelişim riskini artıran durumları olan hastalara tenoksikam verilirken, hastanın kardiyak ve renal fonksiyonlarının uygun olması gereklidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların bir diğer etkileri de hemostaz mekanizması üzerinedir. Tromboksan A2 ve prostoglandin endoperoksidazları etkileyerek trombosit agregasyonunu baskırlar. Bunun sonucunda hemostaz ve koagülasyonu bozarlar (62).

Tenoksikam trombosit agregasyonunu inhibe edebilir; aktive tromboplastin zamanını, protrombin zamanını, koagülasyon zamanını ve koagülasyon faktörlerini kayda değer şekilde etkilemez (58).

Baş ağrısı, yorgunluk, konfüzyon, aseptik menenjit, epileptik nöbet, vertigo, tinnitus NSAİİ 'ların kullanımıyla birlikte görülebilir. İleri yaştaki hastalar kognitif fonksiyon bozukluğu ve diğer santral sinir sistemi etkilerine karşı daha duyarlıdır.

Alan ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada; baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, somnolans, konfüzyon, depresyon, halusinasyon, anksiyete ve delirium tenoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda gözlenmişse de; yukarıdaki olaylar NSAİİ alan hastalarda plasebo alan hastalardan daha sık bulunmamıştır. Aynı zamanda tenoksikamın bulantı, kusma ve dispepsiyi etkilemediği sonucuna varılmıştır (57).

2.9.4. Kontrendikasyonları

Tenoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerjisi olanlarda, salisilat veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

2.9.5. Doz ve Kullanım şekli

Klinik değerlerde kullanılan en yaygın tenoksikam dozları artrit, bel ağrısı ve Ankilozan Spondilit tedavisi için günde tek doz 20 mg, her gün aynı saatte verilmelidir. Primer dismenore için günde tek doz 20-40 mg. Postoperatif ağrılar için günde tek doz 20-40 mg'dır. Kronik bozukluklarda günde 20 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır.

2.10. HYALÜRONİK ASİT(HA)

Karl Meyer tarafından, N-asetil glukozamin ve glukuronik asiden oluşan polisakkaride "hyaluronik asid" ismi verilmiştir. Hyaluronan, glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir. Balazs ve arkadaşları, bu polisakkaride hyaluronan ismini önermişlerdir (63).

Hyaluronan, N-asetil glukozamin ve glukuronik asidin meydana getirdiği disakkarit ünitelerinden oluşan bir polisakkariddir. Organizmada her yerde dağılmış olmasına rağmen, en yüksek oranda bağ dokusunda bulunur (64).

HA'in doku hidrasyonu, proteoglikan organizasyonu, embriyonik gelişme, hücre değişimi ve hücre hareketi gibi pek çok biyolojik olayda hayati rol oynadığı gösterilmiştir (65).

HA, eklem yüzeylerinin kayganlığında (lubrikasyonunda) önem taşır (66).

Hyaluronan, hücre membranında sentez edilir. Biyosentez hızı, büyüme faktörleri, hormonlar, inflamatuvar mediatörler gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenir (64).

HA bağlayan proteinler “hyaladherinler” olarak isimlendirilir. Bunlar 2 büyük gruba ayrılır. Ekstrasellüler matrikste HA ile etkileşime giren ve HA bağlayan proteinler ilk grubu, hücre plazma membranlarında bulunan HA reseptörleri diğer grubu oluşturur. HA reseptörleri birkaç sınıfa ayrılmıştır; çeşitli hücre fonksiyonlarına aracılık eden, çok sayıda izoforma sahip olan CD 44 ailesi, HA aracılığı ile motiliteye etki eden RHAMM reseptörleri, dolaşımdan HA’ın temizlenmesinde fonksiyonu olan karaciğer endotel reseptörleri (HARLEC) HA’ın polimer uzunluğu arttıkça, reseptörlerine bağlanması da artar (65).

2.10.1. Artiküler Eklemlerde Hyaluronan Rolü

HA, artiküler eklemlerde; kartilajda kondrositler tarafından, sinovyumda sinoviositler veya tip B hücreleri tarafından sentezlenir (65,67).

Artiküler kıkırdakta HA’ın önemi, agregan yapısını sağlamadaki önemli rolüne bağlıdır. Agregat moleküllerinin hidrasyonu, kartilaja esneklik ve elastik güç verir. Böylece kıkırdağın yük taşıma fonksiyonu kolaylaşır. Proteoglikan agregat bütünlüğü direkt olarak HA molekülünün bütünlüğüne bağlıdır. Kıkırdaktaki HA konsantrasyonu yaş ile birlikte artar, moleküler ağırlığı azalır ve bunun sonucu olarak daha küçük proteoglikan agregatları meydana gelir (65).

OA’un patofizyolojisinde önemli bir nokta, HA’ın hem moleküler hacmi, hem de konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olarak hastalık süresince sinovyal sıvının viskoelastik yapısının kaybıdır. Sinovyal sıvının viskoelastisitesinin azalması, kıkırdağın aşındırıcı etkilere karşı hassasiyetini artırır (65).

Birçok invitro çalışmada, HA’ın eklemi infiltre eden enflamatuvar hücreler yanında sinovyal kavitenin normal sellüler komponentlerine de (sinoviositler ve kondrositler) metabolik etkileri gösterilmiştir (65).

Eksojenöz HA, diğer sinoviosit fonksiyonlarını da etkileyebilir. Invitro çalışmalar, HA’ın PGE2 sentezini indükleyen IL -la’yı, bradikinin ve arachidonic asit serbestleşmesini, konsantrasyon ve moleküler ağırlığına bağlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir (65,67).

HA, polimorfonükleer hücrelere immun komplekslerin yapışmasını inhibe eder, konnektif dokunun iyileşmesini artırır, lökosit ve makrofaj migrasyon ve agregasyonunu inhibe eder (68).

İntraartiküler verilen HA'nın, artritli hastalarda, sinovyal sıvıda, Prostoglandin E2 ve siklikAMP düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (67).

HA'nın, hücre ve dokuları, reaktif oksijen çeşitlerinin hasarından koruduğu da gösterilmiştir. Son zamanlardaki invitro ve invivo çalışmalar, eksojen verilen HA'nın, fibronektin fragman ile oluşan kıkırdak yaralanmasını kısmen önlemede etkili olduğu da göstermiştir (65).

Hyaluronik asit'in (HA) antienflamatuvar, antioksidant, proliferasyon ve fibrin oluşumunu engellemesi, yüksek viskozitesinden dolayı eklemleri mekanik ve biokimyasal yıkımlara karşı koruma etkilerinin saptanmasından sonra, normal sinovial sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunması nedenleriyle bir çok araştırmada kullanılmıştır (69,70,71).

Yeni bir medikal yaklaşım olan viskosuplementasyon, OA'li eklemlerdeki gibi patolojik yapılarda, reolojik homeostazisin yeniden düzeltilmesi esasına dayanır (72).

Yüksek derecede saflaştırılmış doğal hyaluronan (noninflamatuvar fraksiyonu) veya türevleri, viskosuplementasyon amacı ile kullanılmıştır (73).

İntraartiküler HA enjeksiyonunun yararları OA'li hayvan modellerinde yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir. Hyaluronanın insan diz OA'undaki ilk terapötik incelemeleri, 1970'lerin başlarında Rydell ve Balazs, daha sonra da Peyron ve Balazs tarafından gerçekleştirilmiştir (65).

Yapılan çalışmalarda, klinik etkinliğin genellikle 2-4 haftada başladığı ve 6 ay veya daha fazla sürdüğü gösterilmiştir. Carabba optimal dozaj programını incelediği çalışmasında, 3 ve 5 kezlik HA enjeksiyonunun istatistiksel olarak üstünlüğünü göstermiştir (74).

HA'nın intraartiküler enjeksiyonundan sonra önemli yan etki gözlemlenmemiştir. Az sayıda vakada hafif lokal ağrı, eklem şişliği, eklemde sıcaklık bildirilmiştir. Bu vakalarda, rahatsızlık, enjeksiyon yerinde olmuştur ve 3 ila 36 saat sürmüştür (75).

2.11 Vizüel Analog Skala (VAS):

2.11.1 Testin amacı ve uygulanması:

Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi

üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.

2.11.2 Geçerlilik:

Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır.

2.11.3 Değerlendirme:

Hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alınır.

2.11.4 Sonuç ve Yorum:

Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir (77,78,79,80,81,82).

3. MATERYAL VE METOD

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2012/72 no'lu izni ile prospektif randomize çift kör çalışma yapıldı. Mayıs 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniği'ne diz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalardan ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre klinik ve radyolojik olarak Grade II ve Grade III osteoartrit tanısı konulmuş 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamızda iki grup oluşturuldu.

Grup I (n:30): İntraartiküler hyalüronik asit (20mg 2ml synocrom, Nobel ilaç) haftalık tek doz olarak 3 hafta uygulandı.

Grup II (n:30): İntraartiküler tenoksikam (20mg 2ml oksamen L, Mustafa Nevzat ilaç) tek doz olarak uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar konu 3.1'de ki kriterlere göre dışlanan hastalar ise konu 3.2'de ki kriterlere göre seçildi.

3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

1. ACR kriterlerine göre idiopatik gonartroz tanısı konması
2. 38 yaş üzerinde olma
3. Röntgende Kellegren-Lawrence evrelendirilmesine göre tedaviye alınacak dizin Grade II veya Grade III düzeyinde olması
4. Çalışmanın başlangıcından önceki bir hafta içinde, analjezik, kas gevşetici ve NSAİİ kullanmamış olması
5. Son 1 ay içinde oral/IM steroid almamış olması
6. Son 3 ay içinde intraartiküler ilaç uygulanmamış veya travmaya maruz kalmamış olması
7. Herhangi bir nedenden dolayı diz cerrahisi hikayesi olmaması
8. Çalışmaya alınan dizde varikoz genişlemeler veya cilt lezyonu olmaması
9. Alt ekstremitte hemiparezisi olmaması
10. Enflamatuar, enfeksiyöz, endokrinolojik, tümoral veya ciddi dekompanse sistemik hastalığının olmaması

3.2.Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Gebe ya da gebelik şüphesi olanlar,
2. Çocuk emziren kadınlar,
3. İlaç alerjisi ya da hipersensitivitesi olanlar,
4. Ağır sistemik hastalığı olanlar,

5. Tedavi uygulanan dizin değerlendirilmesini etkileyecek hastalıkları olanlar,
6. Artritlik bir komplikasyonun ortaya çıkabileceği enfekif bir durumla başvurmuş hastalar,
7. Alt extremitede açısal deformitesi olanlar,
8. Çalışılan dize son üç ay içinde intraartiküler terapi uygulanan hastalar çalışmaya katılmadı.

3.3.Çalışma başlangıcında dikkat edilen hususlar

Çalışmaya alınan tüm hastalara başlangıçta sedimentasyon ve C-reaktif protein, rutin biyokimya, tam kan sayımı ve idrar tahlili yapıldı. Hastaların AP ve lateral radyografileri ile ortoröntgenografileri çekildi.

Tüm hastalar aynı muayene odasında değerlendirildi ve demografik verileri kayıt altına alındı. Hastalara yapılacak intraartiküler enjeksiyon hakkında anlayacakları tarzda bilgi verildi. Hastaların ağrıları Vizüel analog skala (VAS) skoru ile değerlendirildi(0=Ağrı yok 10= Şimdiye kadar hissedilen en şiddetli ağrı deneyimi). Hastalar enjeksiyon öncesi ve takiplerde aynı hekim tarafından hemşire eşliğinde muayene edildi. Kliniğimizdeki farklı bir hekim tarafından hemşire eşliğinde tüm enjeksiyon işlemleri yapıldı.

3.4.Enjeksiyon tekniği:

Tüm hastalar diz 90° fleksiyonda oturur pozisyonda anterolateral portal giriş yerinden intraartiküler enjeksiyon yapıldı. Diz anterolateral portal giriş yeri elle patella palpe edildikten sonra patellanın inferolateral kenarı patellar tendonun laterali ve tibia lateral platosunun süperioru arasında kalan alan işaretlendikten sonra iğnenin ucu diz ekleminin medial ve posterioruna doğru ilerletildi. Eklem kapsülü geçildikten sonra rezistansın yokluğu hissedildiğinde enjeksiyon materyali eklem içine yavaş biçimde verildi. Enjeksiyon için 21Gauch x 1.(0.8x40 mm) yeşil uçlu iğne kullanıldı (111).

3.5.Değerlendirme Parametreleri :

Hastalar tedavinin öncesi ve sonraki 1. ve 15. günler ile 1,2 ve 3. aylar olmak üzere toplam 6 kez görüldü. Tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere göre değerlendirildi.

3.5.1. Eklem Hareket Açıklığı: Her kontrolde ağrısız diz fleksiyon ve ekstansiyon derecesi gonyometre ile ölçüldü.

3.5.2. Radyolojik değerlendirme: Hastaların AP ve lateral radyografileri Kellegren-Lawrence radyolojik evrelendirmesine göre değerlendirildi (tablo-3).

Her kontrolde enjeksiyon yerinde ağrı, ısı artışı, şişlik, kızarıklık veya başka bir yan etkinin olup olmadığı sorgulandı.

3.5.3. Vizüel Analog Skala (VAS):

Hastaların her kontrolünde VAS'a göre ağrı değerleri kaydedildi.

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



3.4.İstatistiksel Yöntem:

Verilerin analizleri için SPSS 15.0 istatistiksel analiz paket programı kullanılmıştır. Aynı hasta için öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında uygun test tekniğini belirlemek amacı ile normallik testi yapılmış ve değişkenlerin normal dağılım göstermediği belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması amacı ile Wilcoxon Test tekniği kullanılmıştır. Ayrıca farklı ilaç verilen hastaların farklı periyotlarda ölçülen VAS, fleksiyon ve ekstansiyon değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Çalışmada anlamlılık düzeyi (α) 0,05 kabul edilmiş ve analizler sonucu elde edilen p değerleri 0,05 anlamlılık düzeyi ile karşılaştırılmıştır.

4.BULGULAR

Hastalar uygulanan tedavi yöntemine göre gruplara ayrıldı. Grupların demografik özelliklerine bakıldığında Grup I de yer alan hastalardan 20'si(%66.6) kadın 10'u(%33.3) erkek ve yaş ortalaması 59.6 (yaş aralığı 45-75) idi. Bu hastalardan (Kellgreen-Lawrence radyolojik evrelendirmesine göre tablo 3) 12'sine(%40) Grade II, 18'ine(%60) Grade III gonartroz tanısı konuldu. Grup II de yer alan hastalardan 24'ü(%80) kadın 6'sı(%20) erkekti ve grubun yaş ortalaması 61.5(yaş aralığı 45-75) idi. Bu hastalardan (Kellgreen-Lawrence radyolojik evrelendirmesine göre tablo 3) 11'ine(%36.6) Grade II, 19'una(%63.3) Grade III gonartroz tanısı kondu.

Hastalara yapılan tedaviler ve bu tedaviler sonucu oluşan istatistiksel bulgular aşağıdaki gibi olmuştur.

4.1.HYALÜRONİK ASİT YAPILAN HASTALARA AİT BULGULAR

Tablo 4: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Hyalüronik Asit Grubu				Wilcoxon Testi			
	N	Ortalama	Ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	19	1	10	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değeri	30	4,20	2,75				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	21	1	8	0,000*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değeri	30	3,93	2,29				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	24	0	6	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değeri	30	3,30	2,09				

İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	24	0	6	0,000*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değeri	30	3,30	2,04				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	24	0	6	0,000*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değeri	30	2,87	2,37				

*p<0,05

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 gün sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür. 10 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 4).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 15 gün sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür. 8 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 4).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 ay sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür. 6 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 4).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 2 ay sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür. 6 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 4).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 3 ay sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür. 6 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 4).

Tablo 5: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Fleksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Hyalüronik Asit Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,33	9,73	1	13	16	0,008*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksiyon değeri	30	129,67	7,76				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,33	9,73	0	14	16	0,001*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksiyon değeri	30	130,33	7,65				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,33	9,73	0	17	13	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksiyon değeri	30	132,00	4,66				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,33	9,73	0	17	13	0,000*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksiyon değeri	30	132,50	4,10				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,33	9,73	0	16	14	0,000*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksiyon değeri	30	132,50	4,69				

*p<0,05

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). İlaç verildikten 1 gün sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir. 16 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 5).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 15 gün sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir. 16 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 5).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 ay sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir. 13 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 5).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 2 ay sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir. 13 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 5).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 3 ay sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir. 14 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 5).

Tablo 6: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Ekstansiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Hyalüronik Asit Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11	1	10	19	0,044*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değeri	30	-3,83	5,68				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11	0	10	20	0,004*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki	30	-3,50	5,44				

ekstansiyon değeri							
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11				
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-2,33	4,10	0	14	16	0,001*
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11				
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,50	3,51	0	16	14	0,000*
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11				
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,67	3,79	0	16	14	0,000*

*p<0,05

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 gün sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir. 16 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 6).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 15 gün sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir. 16 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 6).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 ay sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir. 13 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 6).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 2 ay sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden

önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir. 13 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 6).

Hyalüronik Asit grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 3 ay sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir. 14 hastada ise öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşittir (Tablo 6).

4.2.TENOKSİKAM YAPILAN HASTALARA AİT BULGULAR

Tablo 7: Tenoksikam Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Tenoksikam Grubu				Wilcoxon Testi			
	N	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değeri	30	0,30	0,99				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	0,000*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değeri	30	1,43	1,55				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değeri	30	2,07	1,72				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	0,000*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değeri	30	2,20	1,40				

İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	0,000*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değeri	30	2,07	1,46				

*p<0,05

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 gün sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür (Tablo7).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 15 gün sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür (Tablo7).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 ay sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür (Tablo7).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 2 ay sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür (Tablo7).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri ile ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 3 ay sonraki VAS değerleri ilaç verilmeden önceki VAS değerlerinden daha düşüktür (Tablo7).

Tablo 8: Tenoksikam Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Fleksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Tenoksikam Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	27	3	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksiyon değeri	30	133,83	4,68				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	27	3	0,000*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksiyon değeri	30	133,67	4,72				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	1	24	5	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksiyon değeri	30	132,33	6,79				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	26	4	0,000*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksiyon değeri	30	133,33	4,01				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	25	5	0,000*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksiyon değeri	30	133,17	4,04				

*p<0,05

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 gün sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo8).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 15 gün sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo8).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 ay sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo8).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 2 ay sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo8).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki fleksiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 3 ay sonraki fleksiyon değerleri ilaç verilmeden önceki fleksiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo8).

Tablo 9: Tenoksikam Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Ekstansiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Tenoksikam Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değeri	30	0,00	0,00				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	0,000*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değeri	30	-0,50	2,01				

İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	1	25	4	0,000*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,17	3,39				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	0,000*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,00	2,42				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	0,000*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,00	2,42				

*p<0,05

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 gün sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo9).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 15 gün sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo9).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 1 ay sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo9).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). İlaç verildikten 2 ay sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo9).

Tenoksikam grubunda, ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri ile ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır

($p<0,05$). İlaç verildikten 3 ay sonraki ekstansiyon değerleri ilaç verilmeden önceki ekstansiyon değerlerinden daha yüksektir (Tablo9).

4.3.TENOKSİKAM İLE HYALÜRONİK ASİTİN KARŞILAŞTIRMASI

Tablo 10: İlaçların VAS Etkilerinin Karşılaştırılması

		Grup			Mann-Whitney U Testi		
		n	Ortalama	ss	Sıra Ort. U	p	
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	6,93	1,55	28,75	397,500	0,418
	Tenoksikam	30	7,23	1,57	32,25		
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	4,20	2,75	42,62	86,500	0,000*
	Tenoksikam	30	0,30	0,99	18,38		
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	3,93	2,29	39,70	174,000	0,000*
	Tenoksikam	30	1,43	1,55	21,30		
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	3,30	2,09	35,62	296,500	0,021*
	Tenoksikam	30	2,07	1,72	25,38		
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	3,30	2,04	35,47	301,000	0,023*
	Tenoksikam	30	2,20	1,40	25,53		
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	2,87	2,37	33,35	364,500	0,196
	Tenoksikam	30	2,07	1,46	27,65		

* $p<0,05$

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapılmadan önceki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo10).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Hyalüronik Asit kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değerleri daha yüksektir (Tablo10).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Hyalüronik Asit kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değerleri daha yüksektir (Tablo10).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Hyalüronik Asit kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değerleri daha yüksektir (Tablo10).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Hyalüronik Asit kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değerleri daha yüksektir (Tablo10).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo10).

Tablo 11: İlaçların Fleksiyon Etkilerinin Karşılaştırılması

İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	125,33	9,73	31,18	429,500	0,751
	Tenoksikam	30	125,67	7,74	29,82		
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	129,67	7,76	24,03	256,000	0,000*
	Tenoksikam	30	133,83	4,68	36,97		
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	130,33	7,65	25,45	298,500	0,005*
	Tenoksikam	30	133,67	4,72	35,55		

İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksion değeri	Hyalüronik Asit	30	132,00	4,66	27,90	372,000 0,152
	Tenoksikam	30	132,33	6,79	33,10	
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksion değeri	Hyalüronik Asit	30	132,50	4,10	28,17	380,000 0,189
	Tenoksikam	30	133,33	4,01	32,83	
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksion değeri	Hyalüronik Asit	30	132,50	4,69	29,45	418,500 0,547
	Tenoksikam	30	133,17	4,04	31,55	

*P<0,05

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapılmadan önceki fleksion değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo11).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksion değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Tenoksikam kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksion değerleri daha yüksektir (Tablo11).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksion değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Tenoksikam kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksion değerleri daha yüksektir (Tablo11).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksion değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo11).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksion değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo11).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksion değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo11).

Tablo 12: İlaçların Ekstansiyon Etkilerinin Karşılaştırılması

İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-6,17	6,11	33,60	357,000	0,152
	Tenoksikam	30	-8,33	5,47	27,40		
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-3,83	5,68	25,00	285,000	0,000*
	Tenoksikam	30	0,00	0,00	36,00		
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-3,50	5,44	26,35	325,500	0,008*
	Tenoksikam	30	-0,50	2,01	34,65		
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-2,33	4,10	28,47	389,000	0,196
	Tenoksikam	30	-1,17	3,39	32,53		
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-1,50	3,51	30,25	442,500	0,864
	Tenoksikam	30	-1,00	2,42	30,75		
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-1,67	3,79	30,17	440,000	0,820
	Tenoksikam	30	-1,00	2,42	30,83		

*p<0,05

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapılmadan önceki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo12).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Tenoksikam kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değerleri daha yüksektir (Tablo12).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır

($p<0,05$). Tenoksikam kullanan hastalarda ilaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değerleri daha yüksektir (Tablo12).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo12).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo12).

Hyalüronik Asit kullanan hastalar ile Tenoksikam kullanan hastaların ilaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo12).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Tenoksikam grubunda enjeksiyon sonrası erken dönemde hasta memnuniyetinin daha fazla olduğu hyaluronik asit grubunda ise geç dönemde hasta memnuniyetinin enjeksiyon öncesine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında ise erken dönemde Tenoksikam grubunun üstünlüğü görülürken 3. ay sonrasında her iki grupta hasta memnuniyeti açısından fark olmadığı görüldü.

ACR (American Collage of Rheumatology) ise diz OA tanı kriterlerinde yaş sınırını 38 ve üzeri olarak kabul etmiştir (39,85,86). Bizim çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 60.55 olup literatür ile uyum göstermekteydi. Kadınlarda diz OA gelişme riskinin erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (87). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların çoğunluğu kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Aggarwal ve ark. HA uygulanan hastalarda maliyet analizi yaptıkları çalışmalarında, Kanada da 2003 yılında her bir HA uygulaması için 125 dolarlık bir maliyet olduğunu belirtmişlerdir (112). Amold ve ark. yaptığı bir çalışmada viskosuplementasyonun yıllık kişi başı maliyetinin 1700 ile 3700 dolar arasında değişmekte olduğunu hastaların en az üç kez doktor kontrolüne gittiğini ve bu kontrollerinde ücretlere eklendiği zaman bu rakamın 14.000 doları bulmakta olduğunu söylemişler (113). Çalışmamızda ki HA grubunda yaptığımız maliyet hesaplamasında 72 TL (72TLx3) olduğunu, tenoksikam grubunda ise 2,7 TL olduğunu tespit ettik. Tenoksikamın hem tek doz uygulanması hemde maliyetinin düşük olması avantaj olarak tespit edildi.

HA enjeksiyonuna bağlı sıklıkla görülen yan etki enjeksiyon bölgesinde görülen ağrı ve şişlikle karakterize olan inflamatuvar reaksiyondur (88). Bu lokalize reaksiyonlar genellikle sonraki enjeksiyonlarda tekrarlanmayıp kendi kendini sınırladığından tedavinin yarıda kesilmesi önerilmemektedir (89). Çapraz bağlı hyaluronan uygulamasının, ciddi akut inflamatuvar reaksiyon olarak da adlandırılan artmış psödosepsis insidansı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (90). Literatürde çok sayıda psödosepsis vakası yer almasına rağmen doğal sodyum hyaluronat enjeksiyonunun psödosepsise yol açmadığı, bu durumun hyaluronan molekülünün kimyasal modifikasyonu ile alakalı olabileceği bildirilmektedir (91). Bellamy ve Reichenbach ile ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada intraartikular uygulanan hyaluronik asidin bilinen sistemik yan etkisinin olmadığını fakat lokal yan etki olarak uygulandığı bölgede ağrı ve şişliğin yaygın olduğunu söylemişler (114,115). Bizim çalışmamızda farklı molekül ağırlıklarında olan intraartiküler HA

uygulamasý ve intraartiküler tenoksikam uygulanmasý sırasında ve takip döneminde lokal ya da sistemik herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Carrabba ve ark. intraartiküler HA etkinliğini orgoteinle karşılaştıkları çalışmada, her iki grupta da semptomatik iyileşme yanında diğer parametrelerle beraber fleksiyon derecesinde 28. günden itibaren başlayan HA grubu lehine anlamlı düzelme saptamışlardır (92). Corrado ve ark. plasebo kontrollü intraartiküler HA çalışmalarında 60. günde ağrı parametreleriyle beraber fleksiyon derecesinde de HA grubu lehine anlamlı fark bulmuşlardır (93). Çalışmamızda HA grubunda üçüncü doz enjeksiyon yapıldıktan sonraki ilk günden itibaren anlamlı olarak eklem hareket açıklığı değerlerinde iyileşme görülmüştü. Çalışmamızda HA grubunda üçüncü ay kontrollerinde de eklem hareket açıklığının istenilen düzeyde olduğu gözlemlendi.

Petrella ve ark. , Fisher ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmalarda intraartiküler tenoksikam ile birlikte fizik egzersiz yapılmasının fiziksel fonksiyon ve ağrıda anlamlı bir iyileşme sağladığını görmüşlerdir (101,105). Ünlü ve ark. yaptıkları bir çalışmada diz OA olan hastalarda intraartiküler uygulanan tenoksikamın diz ağrısı ve hareket kısıtlılığını azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada intraartiküler uygulanan tenoksikamın OA'li hastalarda HA e göre ekonomik bir alternatif olduğu ve diğer NSAİİ göre yan etkilerinin az ve etkinliğinin uzun olduğunu göstermişlerdir (83). Bizim çalışmamızda da, tenoksikam uygulanan grupta hastalarda diz ağrısında azalma eklem hareket açıklığında artma gözlenmiştir.

Ökten ve ark. yaptıkları çalışmada(94) omuz sıkışma sendromu olan hastalarda fizik tedavi ve rehabilitasyon ile tenoksikamı karşılaştıırken VAS'ı kullanmışlardır. Elhakim ve ark. intraartiküler tenoksikam ile intravenöz tenoksikamı karşılaştırdıkları bir çalışmada VAS'ı kullanmışlardır (95). Biz de çalışmamızda ağrı değerlendirmesinde VAS kullandık.

OA'in en önemli semptomu özellikle eklem kullanıma bağlı oluşan eklem ağrısıdır. Genellikle haftada bir doz olmak üzere toplam 3 ve 5 doz intraartiküler HA enjeksiyonu ile yapılan birçok çalışmada, istirahatte ve hareketle olan ağrıda düzelme olduğu ve bunun çoğu hastada en az 6 ay sürdüğu bildirilmiştir (93,96). Corrado ve ark. 40 hastalık, plasebo kontrollü 60 günlük çalışmada istirahat ağrısı ve hareketle ağrı parametrelerinde 35. günden itibaren azalma saptamışlar ve 60. günde HA grubu lehine anlamlı fark tespit etmişlerdir (93). Huskisson ve ark. yaptığı plasebo kontrollü çalışmada yürümekle ağrı parametresinde 5. haftada başlayan HA lehine anlamlı farklılık çalışma sonu olan 6. aya kadar devam etmiştir (96). Leardini ve ark. , Pietrogrande ve ark. intraartiküler HA ve kortikosteroid (metilprednisilon) etkinliğinin karşılaştırdığı, 60 günlük 2 çalışmada benzer sonuçlar elde

etmişlerdir. Buna göre başlangıçta ağrı parametresinde kortikosteroid lehine olan azalma 28. ve 35. günde eşitlenerek daha sonra HA lehine dönmüş ve çalışma sonuna kadar devam ettiğini bildirmişlerdir(97,98). Bizim yaptığımız çalışmada intraartiküler uygulanan HA sonrasında 3. ay sonunda 6 hastanın ağrısında hiçbir değişiklik olmazken geri kalan 24 hastanın ağrılarında anlamlı olarak fark görülmüş ($p<0,05$).

Riedemann ve ark. yaptığı bir çalışmada tenoksikamın diğer piroksikam grubu NSAİİ göre OA'lı hastalarda daha iyi etkinliği olduğu ve daha iyi tolere edildiğini gözlemişler (99). Cook ve ark. yaptıkları çalışmada diz artroskopisi sonrası erken dönemde intraartiküler bupivakain ile tenoksikam uygulamasının analjezi açısından eşit olduğu ve postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir (3).Itzkowitch ve ark. yaptıkları bir çalışmada akut ve subakut rotator manşet tendiniti olan hastalarda 20 mg tenoksikamın periartiküler uygulaması sonrası ağrı ve omuz hareketlerinde iyileşme görülmüşler ve böyle bir tedavinin güvenli ve iyi tolere edildiği kanaatine varmışlar (106). Bizim yaptığımız çalışmada ise intraartiküler uygulanan tenoksikamın 3.ay sonunda diz ağrısını tüm hastalarda anlamlı olarak azalttığı görülmüştür ($p<0,05$).

El hakim ve ark. , Colbert ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada postartroskopik intraartiküler tenoksikam ile intravenöz tenoksikamı karşılaştırmışlar ve intraartiküler uygulamayı daha etkili bulmuşlardır (95,107).Gonartrozda yaygın olarak kullanılan NSAİİ tedavilerinde gastrointestinal sistem kanamaları morbiditeyi artıran ve sık görülen bir problemdir (104). Ökten ve ark. yaptıkları çalışmada eklem çevresine tenoksikam enjeksiyonunun güvenli, hızlı etkili, iyi tolere edilen ve düşük maliyetli bir tedavi alternatifi olduğunu söylemişler (94). Tenoksikam diğer NSAİİ gibi prostoglandin sentezini inhibe etmekte fakat onların aksine lokosit kemotaksisi ve fagositozu ile aktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe etmektedir (108). Cook ve Bannwarthın yaptıkları ayrı çalışmalarda diğer NSAİİ ilaçların aksine tenoksikamın kondrosit sentezini bozmadığı ve artiküler kıkırdağa zararlı etkilerinin olmadığını göstermişlerdir (30,3).Vignon ve ark. tenoksikamın kondroprotektif etkisinin olduğu ve metalloproteinaz, proteoglikanaz ve kollagenaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (109). Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara paralel olarak intraartiküler uygulamayı tercih ettik ve hiçbir hastamızda NSAİİ bağlı gelişen yan etkilere rastlamadık.

Yapılan birçok çalışmada diz OA'i olan hastalarda intraartiküler HA bir çok ilaçla karşılaştırılmıştır (92,93,97,98). Gonartrozlu hastalara uygulanan intraartiküler HA tedavisini plasebo ile karşılaştıran çalışmalarda, belirgin semptomatik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (96,100,101). Bunun yanında literatürde HA tedavisinin plaseboya karşı etkinliğinin

olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (102,103). Bizde çalışmamızda intraartiküler uygulanan hyalüronik asit ile tenoksikamı karşılaştırdık.

Kon ve ark. yayınladıkları bir makalede osteoartrit tedavisinde amacın diz ağrısını ortadan kaldıran,diz fonksiyonlarını arttıran,diger eklemlere yükü transfer edip osteoartritli eklemden yükü arttırmadan eklemden yükü azaltan bir tedavinin seçilmesi, bu uygulanan tedavi için hastanın istekli olması ve bu tedavinin ucuz olması gerektiğini şuan osteoartrit semptomatik tedavisinde uygulanan hiç bir yöntemin bunu karşılamadığı sonucuna varmışlar (116).

Block ve ark. yaptıkları çalışmada diz osteoartritinin asıl sebebinin anormal yüklenme olduğunu ve şuan uygulanan konservatif tedavi şekillerinin hiç birinin malaligment (bağımsız risk faktörü) düzeltmediği ve sadece osteoartrite bağlı semptomlara etkili olabileceği sonucuna varmışlar (117,118).

Öztuna ve ark. yaptıkları çalışmada intraartiküler uygulanan tenoksikam sonrası osteoartrit alevlenmelerinde akut ağrı rahatlaması ve dizdeki effüzyonda azalma bulmuşlar (119).

Trigkilidas ve ark. yaptıkları çalışmada intraartikuler uygulanan HA'nin diz osteoartrisinde 6-8 haftada maximum etki gösterdiğini ve enjeksiyondan sonraki 6.ayın sonunda etkisinin sınırlı düzeyde olduğunu söylemişler (120).

Handerson ve ark. yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında ağrı parametrelerinde HA ve plasebo arasında anlamlı bir fark bulamazken, radyolojik olarak düşük evredeki hastalarda, HA grubunda tedavi öncesi analjezik kullanımına dönüş zamanında uzama tespit etmişlerdir (121).

Scali ve ark. 6 ayda bir 5 kez intraartikuler HA enjeksiyonu uygulayarak yaptığı 30 aylık uzun dönem çalışmada, çalışma başlangıcında %40 olan analjezik (parasetamol) kullanımının %5'e düştüğünü bildirmiştir. (122).

Dougados ve ark. plasebo kontrollü çalışmalarında Lequesne fonksiyonel indeksinde HA lehine anlamlı fark tespit etmişler, 1 sene sonraki kontrollerinde de HA grubunda plaseboya göre iyilik halinin devam ettiğini tespit etmişler ve intraartikuler HA tedavisinin uzun dönem etkili olduğu sonucuna varmışlardır (123).

Goorman ve ark. intraartikuler HA tedavisi sonrası tedavi öncesine göre fiziksel ve sosyal fonksiyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme tespit etmişlerdir (124).

Hyaluronik asit'in (HA) antienflamatuar, antioksidan, proliferasyon ve fibrin oluşumunu engellemesi, yüksek viskozitesinden dolayı eklemleri mekanik ve biokimyasal etkilere karşı koruma etkilerinin saptanmasından sonra, normal sinovial sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunması nedenleriyle bir çok araştırmada kullanılmıştır (125,126).

Corrado ve ark, HA ile tedavi edilen hastalarda görülen klinik iyileşmenin, HA'nın intraartiküler verilmesi sonrasında sinovyal sıvının artan viskoelastisitesinin sağladığı mekanik faydadan ziyade HA'nın biyolojik aktivitesine ve özellikle de enflamatuvar süreci kontrol etme yeteneğine bağlı olduğunu belirtmiştir.(93)

Dixon ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda viskosuplementasyon uygulamasının dizdeki ağrı şikayetini azalttığını belirtmişlerdir (127). Bu görüşü destekleyen örnekleri çoğaltmak mümkündür.

Grade 2-3 OA tanısı alan hastalarda intraartiküler uygulanan HA ve intraartiküler uygulanan tenoksikam grubunun karşılaştırılmasında VAS skorlarında ilk 2 aylık periyotlarda istatistiksel olarak tenoksikamın daha iyi olduğu 3. ay kontrollerinde ise anlamlı fark olmadığı saptandı. Eklem hareket açıklığı (EHA) ölçümü ortalama takip puanları arasında istatistiksel olarak ilk 1 aylık periyotta tenoksikamın daha iyi olduğu gözlenmiştir. Geri kalan iki aylık periyotta ise iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hastaların toplam 3 ay süresince takip edildiği çalışmamızda, Grade 2-3 diz OA'li hastalarda intraartiküler HA ve tenoksikam uygulamalarının etkin ve güvenilir yöntemler olduğu fakat Tenoksikamın HA'e göre erken dönemde ağrıyı azaltma ve eklem hareketlerinin rahatlamasında daha etkili olduğu görüldü.

6. SONUÇ

1. İnjesiyon sonrası erken dönemde HA ile kıyaslandığında tenoksikam ile daha iyi EHA ve ağrı skorları elde edilebilir.

2. İntraartiküler uygulanan tenoksikam injesiyonunun güvenli, hızlı etkili, iyi tolere edilen, aşırı NSAİİ kullanımını ve buna bağlı oluşan yan etkileri azaltan iyi bir semptomatik tedavi alternatifi olduğunu düşünmekteyiz.

3.Tenoksikam HA ile kıyaslandığında tek doz uygulanması , hastanın ilacı temin etmesinin kolay olması açısından daha avantajlı bir ilaç olduğunu düşünmekteyiz.

4. HA (Synocrom 3x 72 TL, Nobel ilaç) ile kıyaslandığında tenoksikam (1x2.7 TL,Mustafa Nevzat ilaç) kullanımının hastaya maliyetinin daha düşük olması nedeniyle tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1.Felson DT. : The epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev.* 10: 1-28, 1988.
- 2.Lawrence R, Hochberg M, Kelsey J, et al. : Estimates of prevalence of selected arthritic and muskuloskeletal diseases in the USA. *J Rheumatol.* 16: 4: 427-41, 1989.
- 3.Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. : Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. *Br J Anaesth.* 78: 163–168, 1997.
- 4.Örs I, Korkusuz P. : Diz Embriyolojisi. Diz sorunları, Editör Ege R. 2: 21-26, 1998.
- 5.Ege R. : Diz Anatomisi. Diz sorunları, Editör Ege R. 3: 27-54, 1998.
- 6.Henry DC, Scott N. : *Anatomy Surgery of the Knee.* 3rd edition New York, Churchill Livingtone: 2: 13-71, 2001.
- 7.Magee DJ. : *Orthopedic Physical Assessment. Knee, Fourth Edition:* 12: 661-764, 2002.
- 8.Müezzinoğlu S. : Ön Çapraz Bağ Anatomisi. Ön Çapraz Bağ Cerrahisi, Editör TandoğanR: 1: 1-10, 2002.
- 9.Lockhart RD, Hamilton GF, Fyfe FW. : *Bones and Joints of Lower Limb. Anatomy of the Human Body,* Faber Ltd: 113-143, 1959.
- 10.Ferner H, Staubesand J. : Alt ekstrimite, Diz Bölgesi. Sabotta insan Anatomisi Atlası Cilt 2, 18.Baskı: 298-308, 1985.
- 11.Tandogan R, Alparslan M. : *Diz Cerrahisi, Haberal Vakfı, Ankara:* 5-18, 1999.
- 12.Guyton JL. : *Arthroplasty of Ankle and Knee. Campbell's Operative Orthopaedics.* 9th edition, St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. : 232-295, 1998.
- 13.Larson RL, Jones DC. : *Dislocations and Ligamentous Injuries of the Knee,* 2nd edition, Philidelphia, JB Lippincott Company: 1480-1489, 1984.
- 14.Mikosz RP, Andriacchi TP. : *Anatomy and Biomechanics of the Knee.* Editor Callaghan JJ. *Orthopaedic Knowledge Update: Hip and Knee Reconstruction.* Rosemont, American Academy of Orthopaedic Surgeons 227, 1995.
- 15.Paley D. : *Normal Lower Limb Alignment and Joint Orientation, Principles of Deformity Correction,* New York, Springer: 1-18, 2002.
- 16.Oguz H. : *Romatizmal Ağrılar, Atlas Tıp Kitapevi,* 1992.
- 17.Akoglu P. : *Eklemlerin Yapı ve Fonksiyonları, Klinik Romatoloji, Medikomat Basım Yay. San, Ankara,* 1996.

- 18.**McCarty JD. : Synovial Fluid, Arthritis and Allied Conditions, McCarty D.J,Kopman, W.J.(eds),Vol1,12th. ed. , Philadelphia, Lea&Febriger, p.63-84, 1993.
- 19.**Mankin HJ. : Clinical Features of Osteoarthritis in: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly, Herris, Rudd, Stage, 4th. Edit. WB. Saunders Company, Philadelphia: 1374-1399,1993.
- 20.**Aydin R. : Osteoartritin Etiyopatogenezi. Hipokrat Lokomotor Dergisi: 1 (2): 4-11,1997.
- 21.**Karaaslan Y. : Osteoartrit Klinik Romatoloji. Editör: Karaaslan Y, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 198-210, 1996.
- 22.**Brandt KD, Mankin HJ. : Osteoarthritis and Polycondritis in: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly-Harris-Ruddy-Sledge, 4th. Edition, WB Saundres Company, Philadelphia. 1355-1373,1993.
- 23.**Pelletier JP. : Etiopathogenesis of Osteoarthritis. Ed. William J. Koopman. Arthritis and Allied Conditions. Textbook of Rheumatology. 14th. ed. , Philadelphia: 2195-2215, 2001.
- 24.**Hasselbacher P. : Joint Phisyology in: Klippel JH. Dieppe P.A (Ed). Rheumatology. Mosby Year Book Europa Ltd. Philadelphia, 131-136, 1994.
- 25.**Mankin HJ, Brandt KD. : Biochemistry and Articular Cartilage in Osteoarthritis in; Moskovvitz RW, Howel DS, Goldberg VM, Mankin HJ.(Edit) Osteoarthritis. W.B. SaundersCompany USA. 109-154, 1992.
- 26.**Mankin HJ, Brandt KD. : Osteoarthritis and Polycondritis (pathogenezis ofosteoarthritis)in: Textbook of Rheumatology. Edit by Kelly-Harris-Ruddy-Sledge. 4th.Edition, WB SaundresCompany, Philadelphia, 1469-1479, 1989.
- 27.**Tuna N. : Çevresel eklemlerin ve omurganın Dejeneratif Hastalıkları. Romatizmal Hastalıklar (3.baskı) Hacettepe Taş Kitapçılık. Ankara; 535-579, 1994.
- 28.**Sisk TD. : Knee Injuries in: Campbells Operative Orthopaedics. Edited by Crenshaw AH, Mosby Year Book, St. Louis; 1487-1732, 1992.
- 29.**Aksoy C. : Osteoartritin Etiyopatogenezinde Yeni Görüşler. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Özel Sayı; 55-59, 1998.
- 30.**Bannwarth B, Netter P, Lapique F, Mainard D,Fener P, Gillet P, Gaucher A. : Tenoxicam concentrations in synovium and joint cartilage in humans. Agents and Actions 32: 295-298, 1991.
- 31.**Hough, AJ. : Pathology of osteoarthritis, Arthritis and Allied Conditions, McCarty, D.J, Koopman, W.J , (eds), Vol. II, 12th ed. , Philadelphia, Lea&Febiger, p.1699-1721,1993.
- 32.**Tuna N. (Ed.) :Elektroterapi, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi 2001.

- 33.**Goldberg VM, Kettelkamp DB, Colger RA. : Osteoarthritis of Knee. In; Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ (Ed.). Osteoarthritis (Second Ed). WB. Saunders Comp USA; 1992.
- 34.**Akarırmak Ü. : Osteoartroz, Hareket Sistemi Hastalıkları Nobel Tıp Kitapevleri, 1997.
- 35.**Önel D. : Osteoartroz Romatizmal Hastalıklar, İstanbul, Atlas Ofset Matb. , 2. Baskı; 1987.
- 36.**Karaarslan Y. : Osteoartrit, Klinik Romatoloji, Medikomat Bas. Yay. San. , Ankara; 1996.
- 37.**Tuna N. : Romatizmal Hastalıklar, 3. Baskı, Ankara, Hacettepe Taş; 1994.
- 38.**Moskowitz RW. : Clinical and laboratory findings in osteoarthritis, Arthritis and Allied Conditions, McCarty, D.J, Koopman, W.J. (eds), Vol. II, 12th. ed. , Philadelphia, Lea & Febiger, p.1735-1760,1993.
- 39.**Beyazova M, Kutsal YG. : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi, ikinci Cilt; 2000.
- 40.**Tüzün S. :Diz Ağrıları, Hareket Sistemi Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri; 1997.
- 41.**Greenspan A. : Orthopedic Radiology, Third edition, Lipponcott Williams & Wilkins; 2000.
- 42.**Davis AM, Ettinger WH, Neuhaus JM, Hauck WW. : Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, Am. J. Epidemiol; Vol. 127 No: 59 10-19,1988.
- 43.**Quinet RJ. : Osteoarthritis Increasing mobility and reducing disability, Geriatrics; Vol.41 No:2, 36-50,1986.
- 44.**Brandt DK, Mankin HJ. : Pathogenesis of osteoarthritis (Chapter 78) Osteoarthritis and polychondritis, Textbook of Rheumatology, Kelley, V.V.N., Hamis, E.D., Ruddy,S.Slechte, C.B. (eds) Vol. 2, 4th Ed. , Philadelphia, W.B. Saunders Comp; p.1385-1399,1993.
- 45.**Al Balla S, Johnston C, Davis P. : in vivo effect of NSAID drugs, gold sodium thiomalate, and methotrexate on neutrophil superoxide radical generation. Clin Exp Rheum; 8 :41-5,1990.
- 46.**Rovetta G. : Galactosaminoglycuronoglycan sulfate (Matrix) in therapy of tibiofibular osteoarthritis of the knee. Drugs Exptl Clin Res; 17: 53–7,1991 .
- 47.**Mazieres B, Loyau G, Menkes CJ, et al. : Le chondroïtine sulfate dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. Rev Rhum Mal Steoartic; 59: 466–72 [in French],1992.
- 48.**Bell AI, Hurst NP, Nuki G. : Effect of corticosteroid therapy on blood monocyte superoxide generation in rheumatoid arthritis, studies in vitro and exvivo. Br. J. Rheumatol; 25: 366-71,1986.
- 49.**Peyron JG. :A new approach to the treatment of osteoarthritis: Viscosupplementation Osteoarthr. Cartilage; 1: 85-87,1993.

50. Edmonds J, Smart R, Laurent R et al. : A comparative study of the safety and efficacy of dysprosium-165 hydroxide macro-aggregate and yttrium-90 silicate colloid in radiation synovectomy--A multicentre double blind clinical trial. *British Journal of Rheumatology*; 33: 947-953,1994.
51. Moens B & Moens CHR. : Intra-articular injection of phenylbutazone in gonarthrosis. *Annals of the Rheumatic Disease*; 44: 788,1986.
52. Papathanassiou NP. : Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. *Journal of International Medical Research*; 22: 332-337,1994.
53. Silveri F, Morosini P, Brecciaroli D & Cervini C. : Intra-articular injection of somatostatin in knee osteoarthritis: Clinical results and IGF-1 serum levels. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*; 14: 79-85,1994.
54. Dervin G, Stiell I, Rody K et al. : Effect of Arthroscopic Debridement for Osteoarthritis of the Knee on Health-Related Quality of Life. *J. Bone Joint Surg* 85A: 10–19, 2003.
55. Sprenger TR, Doerzbacher JF. : Tibial osteotomy for the treatment of varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg* 85A: 469-474, 2003.
56. Nilsen OG. : Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet*; 26: 16-43,1994.
57. Alan F. : Merry, Craig s. webstar, Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients –a prospective, controlled, double-blind, multicentre Pain; 313-322,2004.
58. Core Data Sheet V2. 03 April, 2007.
59. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H. : Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal antiinflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*; 156: 1530-6,1996.
60. Wolf MM, Lichtenstein DR, Singh G. : Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*; 340: 1888-99,1999.
61. Dunn M, Simonson M. : Non – steroidal antiinflammatory drugs and renal function, *J Clin Pharmacol*; 28: 524-9,1988.
62. Warrington SJ, Lewis Y, Dawnay A. : Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on hemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J*; 66 Suppl. 4: S35-40,1990.
63. Balazs E A. : Nomenclature of hyaluronic acid, *Biochem. J.* ; 235: 903,1986.
64. Laurent PC. : Biochemistry of hyaluronan, *Acta Otolaryngol. (stockh)*, ; Suppl. 442: 7-24,1987.

65. Abatangelo G, O'Regan M. : Hyaluronan Biological role and function in articular joints, Eur. J. Rheumatol. Inflamm; 15: 9-16, 1995.
66. Swann AD, Radin EL, Nazimiec M, Weisser PA, Curran N, Lewinnek G. : Role of hyaluronic acid in joint lubrication, Ann. Rheum. Dis. ; 33, 318, 1974.
67. Ghosh P. : The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: Interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid, Clin. Exp. Rheum. ; 12: 75-82, 1994.
68. Avioli, AD, Houpt JB. : The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): How Significant is it J. Rheum. ; 21: 297-301, 1994.
69. Torbeck RL, Prieur DJ. : Plasma and synovial fluid lysozyme activity in horses with experimental cartilage defects. Am. J. Vet. Res. ; 40, (11): 1531-1536, 1979.
70. Scale D, Wobig M, Wolpert W. : Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hyaluronan: A treatment schedule study. Cur. Ther. Res. Clin. E. ; 55, (3): 220-232, 1994.
71. Anika Research Inc. : A study of the safety and effectiveness of intra-articular orthovisc injections in providing symptomatic relief of osteochondritis of the knee. New Boston St. Woburn, 160-161, 1994.
72. Balazs EA, Deminger JL. : Viscosupplementations: A new concept in the treatment of osteoarthritis, J. Rheumatol. ; (supp39) 20: 3-9, 1993.
73. Peyron JG. : Intra-articular hyaluronan injections in treatment of osteoarthritis: State-of-the-Art Review, J. Rheumatol. ; (supp39) 20: 10-15, 1993.
74. Maheu E. : Hyaluronan in knee osteoarthritis: a review of the clinical trials with hyalgan, Kuor. Jour. of Rheum. and Inf. ; Vol: 15, 17-24, 1995.
75. Peyron GJ, Balazs EA. : Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints, pathol. BioL, ; 22 (8): 731-736, 1974.
76. Klebanoff SJ. : Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. Ann Int Med; 93: 480-9, 1980.
77. Fredy M. : The graphic rating scale. Journal of educational psychology 14: 83-102, 1923.
78. Keele KD. : Lancet, ii, 6, 1948.
79. Clarke MA. : Reliability and sensibility in the self-assessment of well-being. Bul Br Psy Soc 17; 18A, 1964.
80. Keele KD. : Br Med J, i, 670, 1968.
81. Downie WW, Leatham PA, et al. : Studies with pain rating scales. Annals Rheumatic Diseases 37: 378-381, 1978.
82. Wewers ME, Lowe NK. : A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. Research in Nursing & Health 13: 227-236, 1990.

- 83.**Unlu Z, Ay K. : Intra-Articular Injection of Tenoxicam in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Journal of Musculoskeletal Pain*, Vol. 14(4), 2006.
- 84.**Lawrence R, Hochberg M, Kelsey J, et al. : Estimates of prevalence of elected arthritic and musculoskeletal diseases in the USA. *J Rheumatol*; 16: 4: 427- 41,1989.
- 85.**Canturk F, Tilki F,Kuru O. : Gonartrozda Ultrason ve Kısa Dalga Diatermi Tedavileri. *Acta Rheumatologica Turcica*; 10(2):84-88,1995.
- 86.**Cağlar N, Cerci V, Cetinkaya K. : Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi; 20(1):11-14,1996.
- 87.**Davis MA, Gtunger WH, Newhaus JM, et al. : Sex differences in osteoarthritis of the knee. The role of obesity. *Am. J. Epidemiology*; 127:1019,1988.
- 88.**Waddell D, Rein A, Panarites C,et al. : Cost implications of introducing an alternative treatment for patients with osteoarthritis of the knee in a managed care setting. *Am J Manag Care.* ; 7: 981-991,2001.
- 89.**Adams ME, Peyron JG, Lussier AJ. : A risk-benefit assessment injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug safety*; 23: 115-130, 2000.
- 90.**Owen DS. : Diagnostic tests and procedures. Aspiration and injection of joints and soft tissue. In: Rudy S, Haris ED, Sledge CB (eds). *Kelly's Textbook of Rheumatology*. ED 6. Philadelphia: WB Saunders; 583-585.2001.
- 91.**Rees JD, Wojtulewski JA. : Systemic reaction to viscosupplementation for knee osteoarthritis. *Rheumatology*; 40: 1425-1426,2001.
- 92.**Carabba M, Paresce E, Angelini M, et al. : The İntraarticular treatment of the osteoarthritis of the knee: A comparative study between hyaluronic acid and orpotein. *Eur J Rheumatol Inflamm*; 12: 47-52, 1992.
- 93.**Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, et al. : The effect of intraarticular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluation. *Eur J Rheum Inflamm*; 15: 47-56,1995.
- 94.**Öken Ö, Ayhan F,Yorgancıoğlu R. : Comparison of physical therapy and periarticular tenoxicam injection in subacromial impingement syndrome. *FTR Bil Der J PMR Sci*; 1: 9-13,2007.
- 95.**Elhakim M, Fathy A, Elkott M, Said MM. : Intra-articular tenoxicam relieves post-arthroscopy pain. *Acta Anesthesiol Scand*; 40(10): 1223-1226,1996.
- 96.**Huskisson EC, Donnelly S. : Hyaluronic acid in treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*; 38: 7: 602-7,1999.

- 97.**Leardini G, Mattaro L, Franceschini M, et al. : Intraarticular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. Clin Exp Rheum. ; 9: 375-81,1991.
- 98.**Pietrogrande V, Melanotte PL, D'Agnolo B, et al. : Hyaluronic acid versus methylprednisolone intraarticular injected for treatment of osteoarthritis of the knee: a preliminary open study. Curr Med Res Opin; 13: 49-55,1992.
- 99.**Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ, Torrance W, Tugwell PX. : A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: A metaanalysis. J Rheumatol; 20: 2095-2103, 1993.
- 100.**Altman RD, Moskowitz R. : Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. J Rheumatol; 25: 2203-12, 1998.
- 101.**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; 162: 292-298, 2002.
- 102.**Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. : Intraarticular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. Ann Rheum Dis; 53: 529-534, 1994.
- 103.**Lohmander ST, Dalen N, Englund G, et al. : Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Ann Rheum Dis; 55: 424-431, 1996.
- 104.**Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. : A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. Drug Safety; 23: 115-130, 2000.
- 105.**Fisher NM, Gresham G, Pendergast DR. : Effects of a quantitative progressive rehabilitation program applied unilaterally to the osteoarthritic knee. Arch Phys Med Rehabil 74: 1319-1326, 1993.
- 106.**Itzkowitch D, Ginsberg F, Leon M, Bernard V, Appelboom T. : Peri-articular injection of tenoxicam for painful shoulders: a double-blind, placebo controlled trial. Clin Rheumatol 15: 604-609, 1996.
- 107.**Colbert ST, Curran E, O'Hanlon DM, Moran R, McCarroll M. : Intra-articular tenoxicam improves postoperative analgesia in knee arthroscopy. Can J Anaesth 46: 653-657, 1999.

- 108.**Gonzales JP, Todd P. : Tenoxicam: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 34: 289-310, 1987.
- 109.**Vignon E, Mathieu P, Louisot P, Richard M: In vitro effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 34: 1332-1335, 1991.
- 110.**Richmound J, Hunter D, Irrgang J et all. : treatment of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty). *J Am Acad Orthop surg.* 17:591-600 ,2009.
- 111.**Douglas BY, Jackson W et all. : Accuracy of Needle Placement into the Intra-Articular Space of the Knee. *By the journal of bone and joint surgery* 1522-1527 ,2002.
- 112.**Aggarwal A, Sempowski IP: Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Canadian Family Physician* vol. 50 no. 2 249-256 ,2004.
- 113.**Arnold W, Fullerton DS, Holder S, May CS: Viscosupplementation: managed care issues for osteoarthritis of the knee. *J Man Care Pharmacy* 13:3-19 ,2007.
- 114.**Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. : Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 57:1410-8 ,2007.
- 115.**Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al : Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* CD005321,2006.
- 116.**Kon E, Filardo G, Drobnic M, et al. : Nonsurgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20:436-49,2012.
- 117.**Block JA, Shakoor N. : The biomechanics of osteoarthritis: implications for therapy. *Curr Rheumatol Rep* 11:15-22 ,2009.
- 118.**Radin EL. : Who gets osteoarthritis and why? An update. *J Rheumatol* 32:1136-8 ,2005.
- 119.**Oztuna V, Eskandari M, Bugdayci R, Kuyurtar F. : Intra-articular injection of tenoxicam in osteoarthritic knee joints with effusion . *Orthopedics.* 30(12):1039-42 ,2007.
- 120.**Trigkilidas D, Anand A. : The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Ann R Coll Surg Engl.* 95(8):545-51 ,2013.
- 121.**Handerson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. : Intraarticular injection of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 53:529-34, 1994.
- 122.**Scali JJ. : Intraarticular hyaluronic asid in the treatmen of osteoarthritis of the knee. Along term study. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 15(1):57-61,1995.

- 123.**Dougados M, Nguyan M, Listrat U, Amor B : High molecular weight sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: A 1 year placebo controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1:2:97-103, 1993.
- 124.**Goorman S, Watebane T, Hiller E, Perry C. : Functional outcome in knee osteoarthritis after treatment with Hylan-20: Aprospective study. *Arc of Phys Med Rehab*. 81:4:479-483, 2000.
- 125.**Torbeck, R.L., Prieur, D.J. : Plasma and synovial fluid lysozyme activity in horses with experimental cartilage defects. *Am. J. Vet. Res.* 40, (11): 1531-1536 ,1979.
- 126.**Scale, D., Wobig, M., Wolpert, W. : Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: A treatment schedule study. *Cur. Ther. Res. Clin. E.* 55, (3): 220-232 ,1994.
- 127.**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* 11 : 205-213 ,1988.