



# Diz Osteoartritinde İki Farklı Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit Preparatı ve Metil Prednisolon Asetat Preparatının Etki ve Yan Etkilerinin Klinik Olarak Karşılaştırılması

## Comparison of the Clinical Efficacy and Adverse Effects of Two Hyaluronan Preparations With Different Molecular Weights and a Methyl Prednisolone Acetate in Knee Osteoarthritis

Ümit BİNGÖL, Merih YURTKURAN\*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Diz osteoartritinde iki farklı molekül ağırlıklı hyaluronan preparatı ve metil prednisolon asetat preparatının etki ve yan etkilerini karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya American College of Rheumatology kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı konulan toplam 75 hasta katıldı. Hastalar rastgele yöntemle üç gruba randomize edildiler. Çalışmayı 69 hasta tamamladı. Grup I (n= 22) 6-metilprednisolon Asetat (6-MPA), Grup II (n=24) düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asit (DMA HA), Grup III (n=23) yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit (YMA HA) tedavisine alındı. Her üç gruba da birer hafta ara ile üç kez intraartiküler enjeksiyon uygulandı. Çalışma prospektif ve tek kör olarak yürütüldü. Hastalar radyolojik evre, fonksiyonel evre, doktor ve hasta tatmini, günlük asetaminofen kullanımı, doktorun ve hastanın global osteoartrit değerlendirmesi, ağrı, SF-36, Lequesne algofonksiyonel indeks ve Womac osteoartrit indeksi parametreleriyle değerlendirildi. Değerlendirmeler tedavi öncesi, tedavi sonrası, üçüncü ve altıncı ayda yapıldı. Enjeksiyonlardan sonra efüzyon varlığı, lokal ve sistemik yan etkiler kaydedildi.

**Bulgular:** Tedavi öncesinde gruplar arasında fonksiyonel evre dışında farklılık yoktu. Grup içi karşılaştırmalarda radyolojik evre ve fonksiyonel evre dışında SF-36'nın bazı alt bölümlerinde ve diğer parametrelerde altıncı aya kadar uzayan anlamlı düzeltilmeler saptandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise hastanın ve doktorun tedavi öncesine göre ikinci aydaki global osteoartrit değerlendirmesinde ( $p<0,05$ ), SF-36 sosyal fonksiyonda tedavi sonrasında ( $p<0,05$ ) anlamlı farklılıklar saptandı. Geçici lokal yan etkiler dışında ciddi sistemik yan etki saptanmadı.

### Summary

**Objective:** To compare the two hyaluronan preparations with different molecular weights and a methyl prednisolone acetate preparation in terms of efficacy and adverse effects in knee osteoarthritis.

**Materials and Methods:** A total of 75 patients diagnosed with knee osteoarthritis according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria were enrolled in this study. Sixty-nine patients completed the study. The patients were randomized into three groups: Group I (n=22) received 6-methylprednisolone acetate (6-MPA), Group II (n=24) low molecular weights hyaluronic acid (LMW HA), and Group III (n=23) received high molecular weight hyaluronic acid (HMW HA). All the three groups had three intraarticular injections at one-week intervals. The study was conducted with a prospective and single-blinded fashion. The patients were assessed in terms of radiological stage, functional stage, patient and physician satisfaction parameters, daily acetaminophen intake, physician's and patient's global assessment, pain, as well as SF-36, Lequesne's algofunctional index and Womac osteoarthritis index scores. Assessments were done at pretreatment, posttreatment, and at three and six months posttreatment. Presence of effusion and local and systemic adverse events were recorded.

**Results:** There were no differences among groups at baseline except for the functional stage. Intra-group comparisons demonstrated significant improvements within six months of treatment in some of the subsections of SF-36, except for radiological stage and functional stage, as well as in other parameters. In inter-group comparisons, significant differences were noted in patient's and physician's global assessment of osteoarthritis at

**Sonuç:** Sonuç olarak iki farklı molekül ağırlığına sahip HA preparatı ile metilprednizolon asetatın karşılaştırıldığı bu ilk çalışma ile her üç grupta da SF-36'nın bazı bölümleri dışında tüm değişkenlerde 24. haftaya uzayan anlamlı iyileşmeler saptandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise sadece ikinci ayda hastanın ve doktorun global osteoartrit değerlendirmesinde ve tedavi sonrasında SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde Grup I (6-MPA) ve Grup II'de (DMA HA) Grup III'e (YMA HA) göre daha anlamlı iyileşme saptandı. Diğer parametrelerde ise anlamlı farklılık saptanmadı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2013;59:189-200.*

**Anahtar Kelimeler:** Diz osteoartriti, intraartiküler enjeksiyonlar, hyaluronan, metil prednizolon asetat

second month and in post-treatment SF-36 Social Functioning compared to pre-treatment ( $p<0.05$ ) ( $p<0.05$ ). No serious systemic adverse effects were noted except for transient local adverse effects.

**Conclusion:** As a result, with this first study comparing two hyaluronic acid preparations with different molecular weights and methylprednisolone acetate, significant improvements extending up to 24 weeks in all the three groups in all variables were determined except for some parts of SF-36. As for the comparisons between the groups, only at the second month, Group I (6-MPA) and II (LMW HA) were significantly superior to Group III (LMW HA) in terms of patient's and physician's global assessment of osteoarthritis and, after the treatment, in SF-36 Social Functioning scores. No significant differences were observed in other parameters. *Türk J Phys Med Rehab 2013;59:189-200.*

**Key Words:** Knee osteoarthritis, intraarticular injections, hyaluronan, methyl prednisolone acetate

## Giriş

Osteoartrit (OA)'in farmakolojik tedavisinde, temel amaç analjezi sağlamaktır. Bu amaçla kullanılan intraartiküler (İA) uygulamalar çok uzun süredir farmakolojik tedavi yaklaşımları içinde yer almakta ve OA tedavisi için hazırlanmış bir çok rehberde de önerilmektedir (1,2). İntraartiküler kortikosteroid (KS) enjeksiyonları 50 yıldan daha fazla süredir diz OA'sının tedavisinde kullanılmakta (3) ve tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (2).

Son yıllarda ise molekül ağırlığı (MA) kavramı önem kazanmakta ve farklı molekül ağırlığına sahip hyaluronik asit (HA) ürünleri ile ilgili çalışmalar literatürde yer almaktadır. Bu kavramın ortaya atılmasında en önemli etken in vitro ve in vivo bazı çalışmalarda HA ürünlerinin molekül ağırlıklarına bağlı olarak farklılıklar göstermesiydi (4). Ancak klinik çalışmalarda bu farklılıklar günümüze kadar net olarak ortaya konamamıştır. Lo GH ve ark.'nın (5) yaptığı meta-analizde, yedi farklı HA preparatı ile yapılmış çalışmalar incelenmiş ve yüksek molekül ağırlıklı (YMA) HA preparatlarının düşük molekül ağırlıklı (DMA) HA preparatlarına göre daha etkili olduğu ancak çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle sonuçları yorumlamanın zor olduğu vurgulanmıştır. Arrich ve ark.'nın (6) yaptığı sistematik inceleme ve metaanalizde ise tam tersine MA ve etkileri bakımından HA preparatları arasında fark saptanmamıştır.

Literatürde farklı MA'ya sahip HA preparatlarının birbiriyle, plaseboyla veya fizik tedavi modaliteleriyle değerlendirildikleri az sayıda çalışma vardır. Ancak farklı iki MA'ya sahip HA preparatı ile bir KS preparatının etkinlikleri ve yan etkilerini değerlendiren bir çalışma yoktur. Biz bu çalışma ile diz osteoartriti iki farklı molekül ağırlıklı HA preparatı ve metil prednizolon asetat preparatının etki ve yan etkilerini klinik olarak karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hastaların Seçimi ve Randomizasyon

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na bağlı Atatürk Rehabilitasyon Uygulama ve Araştırma Merkez Polikliniği'ne Haziran 2006 - Haziran 2007 tarihleri arasında başvuran ACR kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı almış, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan toplam 75 hasta dahil edildi. Randomizasyon basit kura yöntemi ile yapıldı. Hastalar üç ayrı gruba randomize edildiler.

Grup I: Metilprednizolon Asetat (Depo Medrol 40 mg/ml)  
Grup II: Hyaluronik Asit preparatı (Hyalgan; MA 500-730 kDA, 20 mg/2 ml)

Grup III: Diğer Hyaluronik Asit Preparatı (Orthovisc: MA 1 milyondan büyük, 15 mg/ml, 2 ml'lik ampul)

Çalışma kriterlerine uyan hastaların tümüne çalışmanın amacı anlatılıp gerekli izinleri alınarak aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylandı. (10 Mayıs 2005 tarih ve 2005-117/15 nolu karar, değişiklik 6 Haziran 2006 tarih ve 2006-13/18 nolu karar).

### Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya ACR kriterlerine göre diz OA'sı tanısı alan, medikal ve/veya fizik tedavi uygulamalarına rağmen ağrısı tamamen geçmemiş ve/veya yürüyüş sırasında 100 mm'lik Visüel Analog Skala (VAS)'ya göre en az 40 mm ağrısı olan, antero-posterior diz grafisinde Kellgren- Lawrence evrelelendirmesine göre tedaviye alınacak dizi evre 1, 2 ya da 3, karşı dizi de evre 4'ten daha düşük olan, 25 metre'yi yardımsız yürüyebilen, çalışmadan bir hafta önce tüm nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİ) ve kas gevşetici ilaçları kesilen, çalışmaya katılmak için olur veren, 40 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi.

Son üç ayda intraartiküler enjeksiyon veya önemli travma öyküsü olanlar, son iki ayda oral veya intramusküler steroid öyküsü olanlar, son oniki ayda HA enjeksiyon öyküsü olanlar, son dört ayda kuadriseps egzersiz programı başlanmış olanlar, dizde 10 derece'den fazla fleksiyon kontraktürü olanlar, ayakta diz grafisinde dizde 15 derece'den fazla varus ya da valgus deformitesi olanlar, antikoagülan tedavi alanlar, diz cerrahi öyküsü olanlar, 10 mililitre'den daha fazla effüzyonu olan veya gelişen hastalar, sekonder osteoartrit veya inflamatuvar eklem hastalığı olanlar, son üç ayda psödogut atağı geçirenler, fibromyalji, eklem içi tümör, aynı kalça veya karşı taraf dizin semptomları çalışılacak dizin değerlendirilmesini bozacak kadar fazla olanlar, anserin bursiti olanlar, fonksiyonel bozukluğu olanlar, diğer sistemik rahatsızlıkları olanlar çalışmadan dışlandı.

### Yöntem

Çalışma prospektif, tek kör (Araştırmacı kör: Değerlendirmeler, enjeksiyonu yapan araştırmacı dışında başka bir araştırmacı tarafından yapıldı) olarak yürütüldü. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara lokal sprey anestezi uygulamasını (Chloroethyl: etil klorür) takiben lokal antiseptik koşulları sağlandıktan sonra oturur

vaziyette, medyal yaklaşımla intraartiküler olarak yapıldı. Metil prednizolon asetat uygulaması daha önce bu konuda yapılmış çalışmaların incelendiği derlemedeki makalelerde yer alan metil prednizolon asetat uygulama sayısı, dozajı ve toplam miktarları dikkate alınarak, önerildiği şekilde birer hafta ara ile toplam üç kez, 40 mg/mililitre olacak şekilde (Toplam 3 mililitre, 120 mg) intraartiküler olarak yapıldı (7,8).

Tedaviden önce çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların analjezi amacıyla kullandıkları tüm tedavileri kesilerek arındırma süreci uygulandı. Eklem ağrısı veya başka sebeplerden kaynaklanan ağrıları nedeniyle günde 4 gram'a kadar asetaminofen kullanımına izin verildi.

#### **Değerlendirme Parametreleri ve Kontrol Noktaları**

Tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla, hastalar tedavi öncesinde, tedavi sonrasında ikinci ve altıncı ayda değerlendirildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, boy, kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKI), enjeksiyon yapılacak dizleri ve hastalık süreleri gibi demografik verileri radyolojik ve fonksiyonel evreleri kaydedildi. Enjeksiyonlar sırasında ortaya çıkan lokal ve sistemik yan etkiler yazıldı. Değerlendirme ve izlemde aşağıdaki değişkenler kullanıldı.

**1. Radyolojik Evre:** Kellgren-Lawrance diz osteoartriti radyolojik evrelendirme sistemi kullanılarak tedavi öncesinde ve tedavinin altıncı ayında değerlendirildi (1-4, iyi-kötü).

**2. Fonksiyonel Evre:** Tedavi öncesi ve altıncı ayda değerlendirildi (1-4, iyi-kötü)

**3. Effüzyon Varlığı:** Tedavi öncesi (ilk enjeksiyondan önce), tedavi sonrası (üçüncü enjeksiyondan sonra), ikinci ve altıncı ayda var veya yok (10 ml'den fazla effüzyonu olmayan hastalar) şeklinde muayene sonrası değerlendirildi.

**4. İlaç Kullanma Miktarı (Asetaminofen):** Hastaların bir gün için maksimum 4 gr asetaminofen kullanmalarına izin verildi. Bunun dışında analjezik amaçlı ilaç kullanımı sınırlandırıldı. Kontrollerden 12 saat öncesine kadar olan zaman diliminde sonuçları etkileyebileceği düşüncesiyle hastalardan asetaminofen kullanmamaları istendi. Tedavi öncesinde (arınma dönemi başlangıcından -1. enjeksiyon öncesi), tedavi sırasında 14 günlük (1.-3. enjeksiyon öncesi), 2. ay (3. enjeksiyon sonrası-2. ay arası), ve 6. aylarda da (2.-6. ay arası) kullanılan tablet sayıları kaydedilerek gram cinsinden ortalama günlük kullanım dozları hesaplandı.

**5. Doktor Tatmininin Değerlendirilmesi:** Araştırmacı doktor tedavi öncesi ve altıncı ayda, hiç tatmin edici değil-çok tatmin edici (1-10) aralığında yer alan 10 puanlık bir çizelge üzerinde hastaların artritini tedavi etmedeki genel performansı değerlendirildi.

**6. Hasta Tatmininin Değerlendirilmesi:** Hastalar tedavi öncesi ve 6. ayda toplam 4 sorudan (ağrı, hareket, rahatsızlık, tedavi performansı) oluşan anket formunu kullanarak 1-10 aralığında yer alan 10 puanlık bir çizelge üzerinde değerlendirme yaptılar.

**7. Hastanın Global OA Değerlendirmesi:** Hasta kendisi OA'sını tedavi öncesi, tedavi sonrası, ikinci ay ve altıncı aylarda çok iyi-çok kötü (1-5) aralığında değerlendirdi.

**8. Doktorun Global OA Değerlendirmesi:** Hekim hastayı tedavi öncesi, tedavi sonrası, ikinci ay ve altıncı aylarda çok iyi-çok kötü (1-5) aralığında değerlendirdi.

**9. Ağrı Şiddetinin Değerlendirilmesi (VAS):** Ağrı şiddeti tedavi öncesinde uygulanan yedi günlük arınma süreci başlangıcında hastalara dağıtılan ev ağrı değerlendirme formu üzerinde yedi gün boyunca her gün işaretledikleri VAS değerinin toplamının ortalaması alınarak 1. enjeksiyondan hemen önce (tedavi öncesi), 2. ve 3. intraartiküler enjeksiyonlardan hemen önce (1.-2. ve 2.-3. enjeksiyonlar arasındaki birer haftalık süreler, en az 12 saat önceki ağrılarının genel ortalaması dikkate alınarak) ve 3. enjeksiyondan 24 saat sonra (tedavi sonrası), ikinci ay ve altıncı ayda 100 mm'lik VAS çizelgesi (0: Ağrı yok - 100: En şiddetli ağrı) ile değerlendirildi.

**10. Kısa Form 36 - Short Form 36 (SF-36):** Tedavi öncesi, tedavi sonrası ikinci ay ve altıncı ayda değerlendirildi. SF-36 hastanın kendisinin doldurduğu, artrit hastada oluşturduğu sağlık yükünün niceliğini belirlemek amacıyla kullanılan genel sağlık değerlendirme anketidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (9). Toplam 36 sorunun bulunduğu 8 bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler; fiziksel fonksiyon (3a-3j →10 madde), fiziksel sorunların neden olduğu rol kısıtlanması (4a-4d →4 madde), ruhsal sorunların neden olduğu emosyonel rol kısıtlanması (5a-5c →3 madde), enerji, bitkinlik (9a,d,e,h →4 madde), ruhsal iyilik hali (9b,c,f,g,i →5 madde), sosyal fonksiyonlar (6,10 →2 madde), vücut ağrısı (7,8 →2 madde), genel sağlık (1,2, 11a-b →4 madde)'tir. Sorular 0 (kötü) ile 100 (iyi) arasında değer almaktadır.

**11. Toplam Lequesne algo-fonksiyonel indeks (LAI):** Ağrı ve rahatsızlığın genel olarak, maksimum yürüme mesafesi ve günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirildiği, her bir bölüm için en küçük puanın 0, en yüksek puanın 8, maksimum OA şiddet indeksinin 24 olduğu üç bölümün puanlarının toplamından oluşan osteoartrit şiddet indeksi tedavi öncesi, tedavi sonrası, ikinci ay ve altıncı ayda değerlendirildi.

**12. Toplam Womac osteoartrit indeksi (Womac OAİ):** Ağrı, tutukluk ve fiziksel işlevlerin ayrı ayrı değerlendirildiği üç bölümün toplam puanları tedavi öncesi, tedavi sonrası, ikinci ay ve altıncı ayda (yok-ağrı, 1-5 nokta likert skalası kullanılarak) elde edilerek, toplam Womac OA şiddet indeksi (versiyon Likert 3.0) saptandı.

**13. Sistemik Yan Etki:** Sistemik yan etkiler her enjeksiyondan sonra var-yok şeklinde değerlendirildi.

**14. Lokal Reaksiyon:** Enjeksiyonlara bağlı lokal reaksiyonlar her enjeksiyondan sonra var-yok şeklinde değerlendirildi.

#### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın tüm analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL.) istatistiksel analiz programında ve Epi İnfó versiyon 3.3.2 programında Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında verileri dağılım yapısına göre Mann-Whitney U testi ya da bağımsız örneklem t testi, bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi, bağımlı kategorik değişkenler için ise Cochran testi kullanılmıştır. Tablolarda normal dağılım gösteren parametreler (yaş, boy, VKI) ile ağırlık ve hastalık süresi için ortalama, standart sapma ile medyan, minimum ve maksimum değerleri, diğerleri için medyan, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda tekrarlayan değerler için puan ve skor değişkenlerinde fark skorları, ölçüm değişkenleri için ise yüzde değişimleri hesaplanarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Anlamlılık

**Tablo 1. Gruplara göre demografik sonuçlar.**

	Grup I -v Depo Medrol	Grup II-Hyalgan	Grup III-Orthovisc	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	59,40±8,38	58,29±10,13	60,04±8,08	AD
Boy (cm)	157,63±5,46	159,33±9,95	159,73±9,27	AD
Kilo (kg)	78,90±12,78	77,06±12,93	80,50±10,85	AD
VKİ	31,77±4,94	30,31±4,18	31,68±4,65	AD
Hastalık süresi	9,18±7,92	8,50±6,42	9,43±10,24	AD
Kadın/Erkek	19/3	20/4	18/5	AD
Sağ /Sol Diz	9/13	16/8	17/6	AD

Not: Yaş ve VKİ için tek yönlü varyans analizi, boy kilo ve hastalık süresi için Kruskal-Wallis testi, cinsler arasında farklılığı araştırmak için gruplar arasında Fisher'in ki kare testi kullanılmıştır.  
Kısaltmalar: SS: Standart Sapma, AD: Anlamlı Değil.

**Tablo 2. Grup I-II-III'te değerlendirme parametrelerinin tedavi öncesi anlamlılık düzeyleri.**

Parametreler	Grup I-Depo Medrol		Grup II-Hyalgan		Grup III-Orthovisc		p değeri	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma		
Radyolojik evre	2,13	0,71	2,04	0,69	2,21	0,79	AD	
Fonksiyonel evre	1,81	0,66	1,58	0,50	2	0,30	p<0,05	
Asetam./gün	1198,05	891,03	1074,40	756,65	1375,77	904,84	AD	
Doktor tatmini	4,18	0,90	4,16	0,63	4,13	0,34	AD	
Hasta Tatmini	Ağrı	4,31	1,61	4,37	1,63	3,82	1,26	AD
	Hareket	3,81	1,62	4	1,35	3,69	1,14	AD
	Rahatsızlık	5,63	2,19	5,29	2,21	5,82	1,74	AD
	Tedavi performansı	4,04	1,39	4,16	1,40	4	0,95	AD
Hastanın global değ.	3	0,61	3,16	0,48	3,13	0,45	AD	
Doktorun global değ.	3	0,61	3,08	0,50	3,13	0,45	AD	
VAS (0-100)	49,31	16,92	49,16	16,9	51,30	19,37	AD	
SF-36	Fiziksel fonksiyon	47,04	24,67	35,83	20,30	44,34	17,66	AD
	Fiziksel rol kısıtlılığı	45,45	46,05	22,91	40,99	20,65	35,07	AD
	Emosyonel rol kısıt.	66,54	42,43	49,91	47,13	34,73	45,48	AD
	Enerji-bitkinlik	48,86	19,20	40,20	18,50	41,52	12,10	AD
	Ruhsal iyilik	62,18	14,74	54,66	16,62	58,04	13,80	AD
	Sosyal fonksiyon	67,75	26,95	53,12	29,08	63,04	28,07	AD
	Vücut ağrısı	54,09	26,13	49,37	26,65	41,52	26,06	AD
	Genel sağlık	43,54	18,46	38,50	12,61	39,71	14,56	AD
Lequesne algo-fonk.İndeksi	11,59	4,13	11,83	4,08	11,50	4,14	AD	
Womac OA İndeksi	69,95	15,22	70,04	18,15	69,52	19,68	AD	

AD: Anlamlı değil, p<0,05 anlamlı

düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak alınmıştır.

## Bulgular

Çalışmamıza Diz OA tanısı almış toplam 75 hasta dahil edildi. Çalışmayı toplam 69 hasta tamamladı. Grup I ve Grup III'ten ikişer hasta arınma sürecini takiben herhangi bir neden belirtmeksizin, Grup I ve Grup II'den birer hasta

birinci enjeksiyon sonrasında ikinci enjeksiyona gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldılar. Böylece çalışmayı birinci grupta 22, ikinci grupta 24, üçüncü grupta 23 olmak üzere toplam 69 hasta tamamladı.

Tedavi öncesinde gruplar arasında yaş, boy, kilo, VKİ ve hastalık süresi bakımından farklılık yoktu. Çalışmaya katılanların 57'si kadın, 12'si erkekti. Veri sayılarının yeterli olmaması nedeniyle gruplar cinsiyet bakımından ikili gruplar şeklinde

**Tablo 3. Grup I'deki değişkenlerin tedavi öncesine göre anlamlılık düzeyleri.**

Parametreler	Grup I-Depo Medrol				
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	2. ay	6. ay	
Radyolojik evre	2,13±0,71	-	-	2,18±0,79	
Fonksiyonel evre	1,81±0,66	-	-	1,59±0,59	
Asetaminofen mgr/gün	1198,05±891,03	720,77±519,14	395,02±358,32**	608,76±479,96**	
Doktor tatmini	4,18±0,90	-	-	6,72±1,27***	
Hasta Tatmini	Ağrı	4,31±1,61	-	6,72±1,27***	
	Hareket	3,81±1,62	-	6,45±1,22***	
	Rahatsızlık	5,63±2,19	-	7,40±1,09***	
	Tedavi performansı	4,04±1,39	-	6,68±1,24***	
Hastanın global değ.	3±0,61	2,13±0,35***	2,13±0,56***	2,31±0,71***	
Doktorun global değ.	3±0,61	2,18±0,39***	2,09±0,61***	2,31±0,71***	
VAS (0-100)	49,31±16,92	30±16,40***	27,04±22,28***	22,50±14,45***	
SF-36	Fiziksel fonksiyon	47,04±24,67	59,31±22,42**	64,54±20,23***	59,31±19,22**
	Fiziksel rol kısıtlılığı	45,45±46,05	45,45±46,05	54,54±43,39	64,77±4271
	Emosyonel rol kısıt.	66,54±42,43	74,13±39,78	80,27±38,05	74,63±40,28
	Enerji-bitkinlik	48,86±19,20	56,95±14,35	53,40±19,11	51,36±18,00
	Ruhsal iyilik	62,18±14,74	68,90±13,97**	66,50±17,10	65,90±15,96
	Sosyal fonksiyon	67,75±26,95	78,34±23,63	75,45±25,50	69,13±24,16
	Vücut ağrısı	54,09±26,13	63,52±23,73*	63,97±21,93	64,09±15,47
	Genel sağlık	43,54±18,46	51,52±16,86**	55,65±14,82***	52,56±17,98*
Lequesne algo-fonk. indeksi	11,59±4,13	9,25±4,19**	8,40±3,96***	9,45±4,54*	
Womac OA İndeksi	69,95±15,22	55,40±15,37***	53,00±15,51***	52,77±15,49***	

Not: \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001 anlamlılık düzeylerini göstermektedir.

karşılaştırıldı ve gruplar arasında farklılık saptanmadı (Grup I-II, I-III ve II-III p değerleri sırasıyla 1, 0,699 ve 0,724, Fisher'in ki kare testi). Hastaların %60,9'unun (42 hasta) sağ dizine enjeksiyon yapılırken %39,1'inin (27 hasta) sol dizine enjeksiyon yapıldı (Demografik veriler Tablo 1).

Tedavi öncesi değerler incelendiğinde gruplar arasında radyolojik evre, asetaminofen kullanımı, doktor tatmini, hasta tatmini (her bir soru için ayrı ayrı), hastanın ve doktorun global OA değerlendirilmesi, ağrı, SF-36, toplam Lequesne OA indeksi, toplam Womac OA indeksi parametrelerinde anlamlı fark saptanmazken (p>0,05) fonksiyonel evre parametresinde anlamlı fark saptandı (p=0,022) (Tablo 2). Gruplar arasındaki bu fark Grup III'te evre I'de sadece bir hasta olmasından dolayı Grup II ve III arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktaydı (p=0,002).

#### Tedavi Etkinliği

1- Grup I (Metil Prednizolon Asetat, Depo Medrol) (Tablo 3)

**Radyolojik evre:** Radyolojik evrede tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Fonksiyonel evre:** Fonksiyonel evrede tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Effüzyon varlığı:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05, bağımlı kategorik veri olması nedeniyle fark skoru veya yüzde skoru hesaplanamayacağı için sadece grup içi karşılaştırma yapılmıştır ve nonparametrik Cochran testi kullanılmıştır).

**Asetaminofen kullanma miktarı:** Tedavi öncesine göre

tedavi sonrasında sınırdan saptanan anlamlı farklılık (p=0,054) iki ve altıncı aylarda da sürdü (p<0,01).

**Doktor tatmininin değerlendirilmesi:** Tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Hasta tatmininin değerlendirilmesi:** Hasta tatmini için kullanılan toplam dört maddelik değerlendirmede tüm maddelerde tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Hastanın global OA değerlendirilmesi:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Doktorun global OA değerlendirilmesi:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Ağrının değerlendirilmesi:** Her üç enjeksiyondan sonra, iki ve altıncı ayda tedavi öncesine göre anlamlı derecede ağrı azalma saptandı (p<0,001).

**SF-36:** Fiziksel fonksiyonda, ruhsal iyilik halinde, vücut ağrısında, genel sağlıkta tedavi sonrası, 2. ay, 6. ayda tedavi öncesine göre değişik derecelerde anlamlı farklılık saptandı (p<0,05-0,001). Diğer parametre ve kontrollerde ise anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Toplam Lequesne Algofonksiyonel İndeks:** Toplam LAI'de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında, iki ve altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p<0,01, p<0,001, p<0,05).

**Tablo 4. Grup II'deki değişkenlerin tedavi öncesine göre anlamlılık düzeyleri.**

Parametreler	Grup II-Hyalgan				
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	2. ay	6. ay	
Radyolojik evre	2,04±0,69	-	-	2,04±0,69	
Fonksiyonel evre	1,58±0,50	-	-	1,58±0,58	
Asetaminofen mgr/gün	1074,40±756,65	782,73±632,67	607,14±460,29**	733,25±582,89*	
Doktor tatmini	4,16±0,63	-	-	6,16±1,78***	
Hasta Tatmini	Ağrı	4,37±1,63	-	5,95±2,13***	
	Hareket	4±1,35	-	5,70±2,05***	
	Rahatsızlık	5,29±2,1	-	6,58±1,56**	
	Tedavi performansı	4,16±1,40	-	5,91±2,14***	
Hastanın global değ.	3,16±0,48	2,50±0,65***	2,29±0,55***	2,45±0,93**	
Doktorun global değ.	3,08±0,50	2,50±0,65**	2,25±0,44***	2,45±0,93**	
VAS (0-100)	49,16±16,91	33,75±19,29**	27,29±16,87***	30,41±24,22***	
SF-36	Fiziksel fonksiyon	35,83±20,30	50,83±20,30**	52,91±17,50***	57,29±20,32***
	Fiziksel rol kısıtlılığı	22,91±40,99	39,58±45,39*	48,95±45,73*	43,04±46,21
	Emosyonel rol kısıt.	49,91±47,13	55,45±46,78	54,04±42,67	55,50±47,82
	Enerji-bitkinlik	40,20±18,50	52,08±17,25**	50,83±19,81*	47,91±18,35
	Ruhsal iyilik	54,66±16,62	63,83±16,65*	60,50±17,22	56,50±18,99*
	Sosyal fonksiyon	53,12±29,08	66,87±23,66*	67,18±20,01*	65,10±26,05
	Vücut ağrısı	49,37±26,65	57,08±26,66	55,93±18,83	48,02±27,07
	Genel sağlık	38,50±12,61	45,79±11,92**	44,87±11,39*	46,61±14,73*
Lequesne algo-fonk. İndeksi	11,83±4,08	9,66±4,65**	10,29±3,99	9,83±4,88*	
Womac OA İndeksi	70,04±18,15	59,16±21,39**	55±16,70***	57,70±21,32**	

Not: \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001 anlamlılık düzeylerini göstermektedir.

**Toplam Womac Osteoartrit İndeksi:** Toplam Womac OA indeksinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**İlaç Reaksiyonu:** Enjeksiyonlara bağlı geçici toplam 3 (%13,6) ilaç reaksiyonu saptandı.

Hiçbir hastada ciddi yan etki saptanmadı.

2- Grup II (Hyalgan) (Tablo 4)

**Radyolojik evre:** Radyolojik evrede tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Fonksiyonel evre:** Fonksiyonel evrede tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)

**Effüzyon varlığı:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05), bağımlı kategorik veri olması nedeniyle fark skoru veya yüzde skoru hesaplanamayacağı için sadece grup içi karşılaştırma yapılmıştır ve nonparametrik Cochran testi kullanılmıştır.

**Asetaminofen kullanma miktarı:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) iki ve altıncı aylarda ise anlamlı farklılık saptandı (p<0,01, p<0,05).

**Doktor tatmininin değerlendirilmesi:** Tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Hasta tatmininin değerlendirilmesi:** Hasta tatmini için kullanılan toplam dört maddelik değerlendirmede tüm maddelerde tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,01-p<0,001).

**Hastanın global OA değerlendirmesi:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptandı (p<0,01-p<0,001).

**Doktorun global OA değerlendirmesi:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptandı (p<0,01-p<0,001).

**Ağrının değerlendirilmesi:** Her üç enjeksiyondan sonra, iki ve altıncı ayda tedavi öncesine göre anlamlı derecede ağrı azalma saptandı (p<0,01-p<0,001).

**SF-36:** Fiziksel fonksiyonda tedavi sonrası, iki ve altıncı ay, enerji-bitkinlikte, ruhsal iyilik halinde, sosyal fonksiyonlarda tedavi sonrası, 2. ayda, genel sağlıkta tedavi sonrası, iki ve altıncı ayda tedavi öncesine göre değişik derecelerde anlamlı farklılık saptandı (p<0,05-0,001). Diğer parametre ve kontrollerde ise anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Toplam Lequesne Algofonksiyonel İndeks:** Toplam LAİ'de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında, ve altıncı ayda anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla p<0,01, p<0,05), ikinci ayda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Toplam Womac OAİ:** Toplam Womac OAİ'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,01-0,001).

**İlaç Reaksiyonu:** Enjeksiyonlara bağlı geçici toplam 5 (%2,8) ilaç reaksiyonu saptandı.

Hiçbir hastada ciddi yan etki saptanmadı.

3- Grup III (Orthovisc) (Tablo 5)

**Tablo 5. Grup III'deki değişkenlerin tedavi öncesine göre anlamlılık düzeyleri.**

Parametreler	Grup III-Orthovisc				
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	2. ay	6. ay	
Radyolojik evre	2,21±0,75	-	-	2,30±0,76	
Fonksiyonel evre	2±0,30	-	-	1,69±0,63*	
Asetaminofen mgr/gün	1375,77±904,84	1024,84±832,88	979,29±808,58	618,59±552,38**	
Doktor tatmini	4,13±0,34	-	-	6±1,24***	
Hasta Tatmini	Ağrı	3,82±1,26	-	5,95±1,33***	
	Hareket	3,69±1,14	-	5,91±1,31***	
	Rahatsızlık	5,82±1,74	-	6,78±1,59*	
	Tedavi performansı	4±0,95	-	5,95±1,22***	
Hastanın global değ.	3,13±0,45	2,39±0,65***	2,73±0,75**	2,73±0,96*	
Doktorun global değ.	3,13±0,45	2,39±0,65***	2,73±0,75**	2,73±0,96*	
VAS (0-100)	51,30±19,37	31,30±19,37***	35±19,36***	32,60±23,20***	
SF-36	Fiziksel fonksiyon	44,34±17,66	54,13±19,69**	52,17±22,80*	51,73±24,66
	Fiziksel rol kısıtlılığı	20,65±35,07	34,78±40,40*	35,86±43,18	33,69±41,70
	Emosyonel rol kısıt.	34,73±45,48	33,30±43,82	39,08±46,77	52,17±49,06
	Enerji-bitkinlik	41,52±12,10	48,04±14,28*	40,86±17,16	46,30±17
	Ruhsal iyilik	58,04±13,80	61,73±14,31	58,60±19,46	57,43±14,53
	Sosyal fonksiyon	63,04±28,07	63,58±28,18	70,10±28,88	66,95±22,85
	Vücut ağrısı	41,52±26,06	52,28±26,43**	48,26±27,28	51,63±23,26
	Genel sağlık	39,71±14,56	43,86±13,81	43,13±16,18	41,80±17,01
Lequesne algo-fonk. İndeksi	11,50±4,14	10,26±3,98	10,15±3,85*	11,04±4,61	
Womac OA İndeksi	69,52±19,68	58,04±18,61***	61,34±19,34**	60,91±20,56*	

Not: \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001 anlamlılık düzeylerini göstermektedir.

**Radyolojik evre:** Radyolojik evrede tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)

**Fonksiyonel evre:** Fonksiyonel evrede tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

**Effüzyon varlığı:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05), bağımlı kategorik veri olması nedeniyle fark skoru veya yüzde skoru hesaplanamayacağı için sadece grup içi karşılaştırma yapılmıştır ve nonparametrik Cochran testi kullanılmıştır.

**Asetaminofen kullanma miktarı:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası ve ikinci ayda anlamlı farklılık saptanmazken, altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,01). Doktor tatmininin değerlendirilmesi: Tedavi öncesine göre 6. ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Hasta tatmininin değerlendirilmesi:** Hasta tatmini için kullanılan toplam dört maddelik değerlendirmede tüm maddelerde tedavi öncesine göre altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,05-p<0,001).

**Hastanın global OA değerlendirmesi:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptandı (p<0,05-p<0,001).

**Doktorun global OA değerlendirmesi:** Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı aylarda anlamlı farklılık saptandı (p<0,05-p<0,001).

**Ağrının değerlendirilmesi:** İntraartiküler enjeksiyonlardan sonra başlayan ağrıda azalma tedavi sonrasında, iki ve altıncı aylarda da saptandı (p<0,001).

**SF-36:** Tedavi öncesine göre fiziksel fonksiyonda rol kısıtlanmasında, enerji-bitkinlikte, vücut ağrısında tedavi sonrası 2. ayda değişik düzeylerde -anlamlı farklılık saptandı (p<0,05-0,001). Diğer parametre ve kontrollerde ise anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Toplam LAİ:** Toplam LAİ'de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında (p>0,05) ve ikinci ayda anlamlı farklılık saptanırken (p>0,05) altıncı ayda anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Toplam Womac OAİ:** Toplam Womac OAİ'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası, iki ve altıncı ayda anlamlı farklılık saptandı (p<0,05-0,001).

**İlaç Reaksiyonu:** Enjeksiyonlara bağlı geçici toplam 3 (%13,0) ilaç reaksiyonu saptandı.

Hiçbir hastada ciddi yan etki saptanmadı.

**4- Gruplar Arası Parametrelerdeki Yüzde Değişim-Fark Skorlarının Karşılaştırılması**

Gruplar arası karşılaştırmalarda tekrarlayan değerler için (puan ve skor) fark skorları, ölçüm değişkenleri için yüzde değişimler hesaplandı. Tablo 6-7-8'de Grup I, II ve III'ün tedavi öncesine göre hesaplanan fark ve yüzde değişimleri görülmektedir. Tablo-9'da ise fark skorları ve yüzde değişimlere göre saptanan anlamlılık düzeyleri görülmektedir. Buna göre üç grup arasında hastanın tedavi öncesine göre ikinci aydaki global

**Tablo 6. Grup I'de değişkenlerin fark skorları ve yüzde değişimleri.**

Parametreler	Grup I			
	TS-TÖ	2. ay-TÖ	6. ay-TÖ	
Radyololjik evre fark	-	-	0,45±0,37	
Fonksiyonel evre fark	-	-	-0,22±0,61	
Asetaminofen mgr/gün % değişim	-0,02±0,97	-0,42±0,68	-0,21±0,90	
Doktor tatmini	-	-	2,54±1,40	
Hasta Tatmini	Ağrı fark	-	2,40±1,50	
	Hareket fark	-	2,63±1,59	
	Rahatsızlık fark	-	1,77±1,82	
	Tedavi performansı fark	-	2,63±1,61	
Hastanın global değerlendirme fark	-0,86±0,56	-0,86±0,71	-0,68±0,71	
Doktorun global değerlendirme fark	-0,81±0,58	-0,90±0,81	-0,68±0,71	
VAS (0-100) fark	-19,31±11,26	-22,27±21,53	-26,81±17,63	
SF-36	Fiziksel fonksiyon fark	12,27±16,67	17,50±18,24	12,27±14,77
	Fiziksel rol kısıtlılığı fark	9,09±41,93	19,31±60,71	18,18±45,76
	Emosyonel rol kısıtlılığı fark	7,59±50,34	13,72±51,13	8,09±42,36
	Enerji-bitkinlik fark	8,09±16,32	4,54±18,95	4,54±18,95
	Ruhsal iyilik fark	6,72±14,37	4,31±18,56	3,72±17,02
	Sosyal fonksiyon fark	10,59±30,14	7,70±29,08	1,38±14,10
	Vücut ağrısı fark	9,43±22,87	9,88±25,64	10±26,26
Genel sağlık fark	7,97±11,33	12,11±14,45	9,02±18,41	
Lequesne algo-fonksion indeksi fark	-2,37±2,78	-3,18±4,36	2,13±3,59	
Womac OA İndeksi fark	-14,54±13,82	-16,95±13,05	-17,18±14,56	

Not: Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

TS: Tedavi Sonrası, TÖ: Tedavi Öncesi

osteoartrit değerlendirmesinde ( $p=0,029$ ), doktorun ikinci aydaki global osteoartrit değerlendirmesinde ( $p=0,033$ ), SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde tedavi sonrasında ( $p=0,038$ ) anlamlı farklılıklar saptanırken, diğer değişkenlerin hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastanın global OA değerlendirmesi, doktorun global osteoartrit değerlendirmesi ve SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde gruplar arasında saptanan anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını araştırmak için gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı. Buna göre hastanın tedavi öncesine göre ikinci aydaki global osteoartrit değerlendirmesindeki fark Grup I-III ( $p=0,030$ ) ve Grup II-III ( $p=0,016$ ) arasındaki ve doktorun ikinci aydaki global osteoartrit değerlendirmesindeki fark Grup I-III ( $p=0,029$ ) ve Grup II-III ( $p=0,020$ ) arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklanıyordu. SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre saptanan farklılık ise Grup II-III arasındaki anlamlı farklılıktan ( $p=0,014$ ) kaynaklanmaktaydı.

## Tartışma

İA uygulamalar çok uzun süredir farmakolojik tedavi yaklaşımları içinde yer almakta ve OA tedavisi için hazırlanmış birçok tedavi rehberinde de önerilmektedir (1-2). İA KS

enjeksiyonları 50 yıldan daha uzun süreden beri diz OA'sının tedavisinde kullanılmaktadır (3). 2005 yılında yapılan (7) ve 2006 yılında güncellenen Cochrane derlemesinde de kanıt düzeyi Ia (Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen en az bir metaanaliz varlığı) olarak saptanmıştır (8).

Farklı MA'ya sahip İA HA preparatları da OA tedavisinde günümüze kadar çok yaygın olarak kullanılmışlardır. Lo GH ve ark.'nın (5) yaptığı metaanalizde yedi farklı HA preparatı ile yapılmış çalışmalar incelenmiş ve YMA HA preparatlarının DMA HA preparatlarına göre daha etkili olduğu ancak çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle sonuçları yorumlamanın zor olduğu vurgulanmıştır. Arrich J ve ark.'nın (6) yaptığı diğer bir sistematik inceleme ve metaanalizde ise tam tersine molekül ağırlığı ve etkileri bakımından HA preparatları arasında fark saptanmamıştır.

İA steroid enjeksiyonları ile İA HA enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı derlemelerde, en az bir veya daha fazla sonuç değişkeninde ilk 4 haftada anlamlı farklılık saptanmazken, enjeksiyondan sonraki 5-13. haftalarda HA preparatlarının daha etkin olduğu saptanmıştır (8,10). Ancak HA preparatlarında İA KS'lere göre etkinlik daha geç başlayıp daha uzun sürmekteydi (11). Benzer şekilde yakın zamanda yayınlanan başka bir derlemede ise İA KS'ler ağrı üzerinde 4. haftaya kadar göreceli olarak İA HA'ya göre daha etkili iken, 8. haftadan sonra



**Tablo 7. Grup II'de değişkenlerin fark skorları ve yüzde değişimleri.**

Parametreler	Grup II			
	TS-TÖ	2. ay-TÖ	6. ay-TÖ	
Radyololjik evre fark	-	-	0	
Fonksiyonel evre fark	-	-	0±0,41	
Asetaminofen mgr/gün % değişim	-0,19±0,51	-0,30±0,52	-0,34±0,44	
Doktor tatmini	-	-	2±1,74	
Hasta Tatmini	Ağrı fark	-	1,58±1,83	
	Hareket fark	-	1,70±1,42	
	Rahatsızlık fark	-	1,29±1,87	
	Tedavi performansı fark	-	1,75±1,56	
Hastanın global değerlendirme fark	-0,66±0,63	-0,87±0,74	-0,70±0,95	
Doktorun global değerlendirme fark	-0,58±0,71	-0,83±0,70	-0,62±1,01	
VAS (0-100) fark	-15,41±19,55	-21,87±14,95	-18,75±21,73	
SF-36	Fiziksel fonksiyon fark	15±18,59	17,08±18,52	21,45±23,52
	Fiziksel rol kısıtlılığı fark	16,66±38,06	26,04±45,13	20,12±55,70
	Emosyonel rol kısıtlılığı fark	5,54±41,38	4,12±52,36	5,58±74,62
	Enerji-bitkinlik fark	11,87±16,40	10,62±21,22	10,62±21,22
	Ruhsal iyilik fark	9,16±15,53	5,83±13,02	1,83±20,29
	Sosyal fonksiyon fark	13,75±24,49	14,06±30,88	11,97±28,90
	Vücut ağrısı fark	7,70±25,93	6,56±27,95	-1,35±33,67
	Genel sağlık fark	7,28±11,78	6,37±12,93	8,11±18,97
Lequesne algo-fonksiyon indeksi fark	-2,16±3,04	-1,54±4,39	-2±4,01	
Womac OA İndeksi fark	-10,87±15,12	-15,04±17,31	-12,33±21,23	

Not: Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

TS: Tedavi Sonrası, TÖ: Tedavi Öncesi

HA'lar KS'lere göre daha büyük etkiye sahip olmaktadır. 4-8. haftalar arasında ise etkinlikleri benzerdi (12). Plasebo kontrollü çalışmalarının sonuçlarının değerlendirildiği diğer bir derlemede steroidlerin ağrı üzerindeki etkinlikleri 24-48 saat gibi erken dönemde başlayıp 1-4 hafta kadar kısa sürmekteydi (13). Genelde KS ürünleriyle yapılan çalışmalarda etkinlik kısa süreliken sadece birkaç çalışmada uzun süren etkinlik bildirilmiştir (14-15). Bizim çalışmamızda da her üç grupta da tedavi sonrası ve kontrollerde analjezik etki bakımından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Ama özellikle MPA grubunda 1. enjeksiyondan itibaren başlayan analjezik etki tedavi sonrası, iki ve altıncı ay kontrollerde de sürmekteydi. MPA grubunda etkinliğin kısa sürede başlaması literatürle uyumlu iken etkinliğin hyaluronik asitler kadar uzun sürmesi bakımından az sayıdaki çalışma dışında (14-15) genel literatürden farklılık göstermekteydi.

Ancak özellikle derleme veya metaanalizlerde yer alan çalışmalar çok farklı HA preparatlarıyla, farklı değerlendirme noktaları, farklı sonuç değişkenleri ve farklı metodolojik kaliteye sahip oldukları için kafa kafaya değerlendirme yapmak ve buradan yargıya varmak oldukça güçtür. Bellamy ve ark. (10) tarafından yapılan sistematik incelemede, medyan kalite skoru 3 olan (1-5), son enjeksiyondan sonra 18. aya kadar uzayan ve 17 farklı HA preparatıyla yapılan toplam 76 çalışma

incelenmiştir. Bu çalışmalardan 40 çalışma HA'yı plaseboyla, 10 çalışma intraartiküler KS'lerle, 6 çalışma steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla, 3 çalışma fizik tedavi yöntemleriyle, 2 çalışma egzersiz, 2 çalışma artroskopi, 2 çalışma konvansiyonel yöntemlerle, 15 çalışma diğer HA preparatlarıyla karşılaştırmıştır.

Bizim çalışmamız literatürde yer alan çalışmalardan farklı olarak ilk defa farklı iki molekül ağırlığına sahip HA'yla (Grup II ve Grup III) steroidi (Grup I) aynı çalışmada karşılaştırmaktadır. Grup içi karşılaştırmalarda her üç grupta da birçok değişkende tedavi sonrası, iki ve altıncı ay kontrollerde anlamlı düzleme saptanırken gruplar arası karşılaştırmalarda hasta ve doktorun tedavi öncesine göre ikinci aydaki global osteoartrit değerlendirmesinde ve SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde tedavi sonrasında anlamlı farklılıklar saptandı. Bu değişkenlerin dışındaki diğer değişkenlerin hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastanın global OA değerlendirmesi, doktorun global OA değerlendirmesi değişkenlerinde gruplar arasında ikinci ayda saptanan anlamlı farklılık Grup I-III ve Grup II-III arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklanıyordu. Grup III'te hasta ve doktorun global OA değerlendirmesinde tedavi öncesine göre ikinci ayda saptanan fark skoru, Grup I ve II'ye göre daha düşüktü. Dolayısı ile Grup I ve II'deki hastalar tedavi öncesine göre ikinci ayda daha fazla iyileşme gösterirken Grup III' teki hastalar minimal bir

**Tablo 8. Grup III'de değişkenlerin fark skorları ve yüzde değişimleri.**

Parametreler	Grup III			
	TS-TÖ	2. ay-TÖ	6. ay-TÖ	
Radyololjik evre fark	-	-	0,08±0,28	
Fonksiyonel evre fark	-	-	-0,30±0,55	
Asetaminofen mgr/gün % değişim	-0,22±0,51	-0,33±0,46	-0,48±0,47	
Doktor tatmini	-	-	1,86±1,17	
Hasta Tatmini	Ağrı fark	-	2,13±1,42	
	Hareket fark	-	2,21±1,50	
	Rahatsızlık fark	-	0,95±2,14	
	Tedavi performansı fark	-	1,95±1,26	
Hastanın global değerlendirme fark	-0,73±0,44	-0,39±0,65	-0,39±0,72	
Doktorun global değerlendirme fark	-0,73±0,44	-0,39±0,65	-0,39±0,72	
VAS (0-100) fark	-20±12,06	-16,30±17,59	-18,69±20,95	
SF-36	Fiziksel fonksiyon fark	9,78±15,55	7,82±14,44	7,39±19,99
	Fiziksel rol kısıtlılığı fark	14,13±28,02	15,21±37,49	13,04±36,82
	Emosyonel rol kısıtlılığı fark	-1,43±43,19	4,34±52,53	17,43±53,02
	Enerji-bitkinlik fark	6,52±12,19	-0,65±15,08	-0,65±15,09
	Ruhsal iyilik fark	3,69±12,56	0,56±20,64	-0,60±16,48
	Sosyal fonksiyon fark	0,54±8,82	7,06±22,55	3,91±21,97
	Vücut ağrısı fark	10,76±19,44	6,73±21,05	10,10±28,72
	Genel sağlık fark	4,14±10,91	3,41±14,18	2,08±18,30
Lequesne algo-fonksion indeksi fark	-1,23±2,57	-1,34±2,74	-0,45±4,40	
Womac OA İndeksi fark	-11,47±10,33	-8,17±13,23	-8,60±16,47	

Not:Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.  
TS: Tedavi Sonrası, TÖ: Tedavi Öncesi

iyileşme göstermişlerdir. SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre saptanan farklılık ise Grup II ve III arasındaki anlamlı farktan kaynaklanıyordu. Grup II'deki hastalar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre sosyal fonksiyonlarda en fazla düzelmeyi gösterirken Grup III'te minimal bir düzelmeye saptanması bu anlamlı farklılığın ortaya çıkmasına neden oldu. Dolayısı ile görece olarak daha YMA'ya sahip HA preparatının kullanıldığı grupta, DMA'lı HA grubuna ve MPA grubuna göre doktor ve hasta tatmini ile SF-36 sosyal fonksiyondaki düzelmeye anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi. Diğer tüm değişkenlerde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Taşcıoğlu ve ark. (16) 6 metil prednizolon asetat (6-MPA, Depo-Medrol) ve YMA'lı HA preparatı (1-2,9x106 Da, Orthovisc) kullanarak ağrı, Lequesne index ve fleksiyon açısını değerlendirdikleri çalışmalarında dördüncü hafta değerlendirmesinde her iki grupta, üçüncü ayda HA lehine anlamlı fark saptamışlardır. HA grubunda %21,6 MPA grubunda %18 geçici yan etki bildirilmiştir. Atamaz ve ark. (17)'nin iki farklı HA preparatı ile fizik tedaviyi diz OA'lı hastalarda karşılaştırdıkları çalışmalarında Grup I'de YMA HA (Synvisc, MA 6x 106 Da) ile DMA HA (Orthovisc MA 1,7x106 Da) Grup II'de fizik tedavi (FT) yöntemleri kullanarak hastaları ağrı, 15 m yürüme süresi, eklem

hareket açıklığı, SF-36, Womac OA indeksi kullanarak 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda değerlendirdiler. İzlem sürecinde Womac tutukluk dışında her iki grupta da tüm değişkenlerde anlamlı değişiklikler olmuştur. Ağrı ve SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde FT grubunda daha büyük bir değişiklik saptanmıştır. Ancak sub-grup analizlerinde bu değişkenlerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Enjeksiyonlardan sonra ciddi sistemik veya lokal reaksiyon gözlenmemiştir. Bizim çalışmamız iki farklı MA'ya sahip HA ile FT yöntemlerinin karşılaştırıldığı ve kullanılan değişkenler bakımından da benzerlik taşıyan Atamaz ve ark. nın (17) yaptığı çalışma ile büyük benzerlikler taşımaktadır. Çalışmamızdaki gibi Atamaz ve ark.'nın çalışmasında da farklı iki MA'ya sahip HA preparatı ile uzun izlem süreci kullanılmış ve sonuçta HA preparatları arasında fark saptanamamıştır. Çalışmamız II. Grupta %20,8, III. Grupta %13 olarak saptadığımız geçici lokal reaksiyonlar bakımından Taşcıoğlu ve ark.'nın (16) çalışması ile benzerlik göstermektedir. Tıkız ve ark. (18) DMA'lı HA (MA 0,5-1,5x106 Da) ile YMA'lı HA'yı (MA 6-7x106 Da) kalça OA'da VAS Womac ve Lequesne indeksleri ile karşılaştırdılar. Her iki grupta da altıncı aya kadar süren anlamlı düzelmeler saptadılar. Grupların karşılaştırılmasında izlem süresi boyunca ve altıncı ayın sonunda YMA HA ile DMA HA arasında farklılık saptamadılar. Ağrı ve şişlik gibi lokal yan

**Tabl 9. Gruplar arasında fark skorları ve yüzde değişim oranlarına göre saptanan anlamlılık düzeyleri.**

Parametreler	GRUP I-II-III			
		TS-TÖ P	2. ay-TÖ p	6. ay-TÖ p
Radyolojik evre fark	-	-	0,530	
Fonksiyonel evre fark	-	-	0,108	
Asetaminofen mgr/gün % değişim	0,900	0,388	0,551	
Doktor tatmini	-	-	0,428	
HASTA TATMINI	Ağrı fark	-	-	0,446
	Hareket fark	-	-	0,253
	Rahatsızlık fark	-	-	0,563
	Tedavi performansı fark	-	-	0,308
Hastanın global değerlendirme fark	0,448	0,029	0,211	
Doktorun global değerlendirme fark	0,402	0,033	0,325	
VAS (0-100) fark	0,667	0,378	0,505	
SF-36	Fiziksel fonksiyon fark	0,890	0,133	0,061
	Fiziksel rol kısıtlılığı fark	0,743	0,734	0,705
	Emosyonel rol kısıtlılığı fark	0,723	0,753	0,906
	Enerji-bitkinlik fark	0,608	0,190	0,190
	Ruhsal iyilik fark	0,457	0,474	0,566
	Sosyal fonksiyon fark	0,038	0,559	0,295
	Vücut ağrısı fark	0,616	0,944	0,346
	Genel sağlık fark	0,484	0,162	0,337
Lequesne algo-fonksiyon indeksi fark	0,469	0,278	0,248	
Womac OA İndeksi fark	0,486	0,119	0,373	

TS: Tedavi sonrası, TÖ: Tedavi öncesi

etkileri DMA HA grubunda %9 YMA HA grubunda %12,5 olarak saptadılar. Sistemik yan etki saptamadılar. Karlsson ve ark. (19) iki farklı hyaluronan ürününün (MA 1x106 ve MA 7x106) etkinlik ve güvenliğini diz OA'lı hastalarda çift kör, randomize, kontrollü, çok merkezli, paralel grup çalışması ile 52 hafta incelediler. Primer etkinlik ölçümü olarak yük vermekle ağrı, sekonder sonuç ölçümleri olarak istirahatte ağrı, maksimum ağrı, Lequesne indeksi, Womac indeksi ve SF-36 değişkenlerini kullandılar. İlk 26 haftada yük vermekle ağrı, istirahat ağrısı, maksimum ağrı, Lequesne ve Womac skorlarında önemli azalmalar meydana geldi. Gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı. 52. haftada indirekt değerlendirme (Kaplan-Meier survival analiz) ile plaseboya göre hyaluronanla tedavi edilen grupta uzun süren klinik yarar gözlemlenmezken, her iki hyaluronan grubunun verilerinden yapılan değerlendirme ile plaseboya göre uzun süren anlamlı yarar saptandı. Hiçbir grupta ciddi yan etki saptanmadı. Kotevoğlu ve ark. (20) iki farklı MA (Orthovisc ve Synvisc) HA preparatını salin solüsyonu ile karşılaştırdılar. Tüm hastalar tedavinin 26. haftasında klinik iyileşme gösterirken HA preparatları birbirlerine göre daha etkili değillerdi. Hekimin global değerlendirmesinde gruplar arasında çalışma boyunca farklılık saptanmazken her üç Womac skoru

hasta global değerlendirmesi ile benzer olarak iyileşme gösterdi. Bizim çalışmamız da Tıkız ve ark.nın (18), Karlsson ve ark.nın (19), Kotevoğlu ve ark.nın (20) yaptıkları çalışmalarla büyük oranda benzerlik göstermekteydi. Çünkü bu çalışmaların üçü de uzun süreli izlemlerde iki farklı molekül ağırlığına sahip HA preparatları arasında farklılık göstermemekteydi ve önemli lokal veya sistemik yan etki saptanmamıştı.

Çalışmamızda her üç grupta da uzun süreli olumlu etkiler saptandı. Özellikle steroid grubunda da literatürdeki genel sonuçlardan farklı olarak 24. haftaya kadar uzayan iyilik hali saptandı. Bu çalışma steroid preparatı ile iki farklı molekül ağırlığına sahip HA preparatının kafa-kafaya karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Sonuçlar konusunda daha kesin yargıya varabilmek için benzer çalışmaların daha fazla hasta sayısı ile tekrarlanmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak iki farklı molekül ağırlığına sahip HA preparatı ile metilprednizolon asetatın karşılaştırıldığı bu ilk çalışma ile her üç grupta da SF-36'nın bazı bölümleri dışında tüm değişkenlerde anlamlı iyileşmeler saptanırken, gruplar arası karşılaştırmalarda üç grup arasında sadece hastanın ve doktorun ikinci aydaki global osteoartrit değerlendirmesinde ve tedavi

sonrasında SF-36 sosyal fonksiyon alt bölümünde anlamlı farklılıklar saptandı. Bu farklılıklar Grup III'te (YMA HA) bu değişkenlerde Grup I (6-MPA) ve Grup II'ye (DMA HA) göre daha az düzelme olması ile ilgiliydi. Bunun dışında kalan diğer değişkenlerin hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmadı.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981-1000.
3. MILLER JH, WHITE J, NORTON TH. The value of intra-articular injections in osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1958;40-B:636-43.
4. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: Are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:10-37.
5. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:3115-21.
6. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005328.
7. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005328.
8. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005328.
9. Pinar R. Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients. *Qual Life Res* 2005;14:259-64.
10. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005321.
11. EA Balazs. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Helfet AJ, editor. *Disorders of the Knee*. 2nd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1982. p. 61-74.
12. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.
13. Gossec L, Dougados M. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:131-44.
14. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370-7.
15. Leopold SS, Redd BB, Warne WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1197-203.
16. Tascioglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:112-7.
17. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006;26:873-8.
18. Tikiz C, Unlu Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2005;24:244-50.
19. Karlsson J, Sjögren S, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1240-8.
20. Kotevoglou N, Iyibozkurt PC, Hiz O, Toktas H, Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006;26:325-30.