

Osteoartritte İntraartiküler Hyalüronik Asit Tedavisi

Intra-Articular Hyaluronic Acid in the Management of Osteoarthritis

Demirhan DIRAÇOĞLU

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Osteoartrit (OA) dünya üzerinde en sık rastlanan kronik eklem hastalığıdır. OA tedavisinde intraartiküler hyalüronik asit (HA) uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemi hakkında pek çok hekimin kafasında hala bir takım sorular mevcuttur. Bu yazıda yapılan klinik araştırmaların ışığında OA tedavisinde intraartiküler HA uygulamalarının yeri gözden geçirilmiştir. Bu konuda yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur. Diz OA'sında HA'ların ağrı ve fonksiyonel düzelme açısından kanıtı dayalı tıp metodolojisine göre kanıt düzeyi 1b'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da yayınlanan pek çok tedavi klavuzunda diz OA tedavisinde önerilmektedir. İlk ve en sık kullanıldığı eklem diz eklemidir. Diğer eklemlere yapılacak uygulamalar da ümit vaat etmektedir ancak bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır. Her ne kadar karşıt görüşler olsa da yapılan çok sayıda in-vitro çalışma olumludur ve in-vivo kontrollü klinik çalışmalar ile diz OA'sında intraartiküler HA uygulamalarının plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Tedavinin etkin olup olmadığını söyleyebilmek için doğru seçilmiş hastalar üzerinde uygulama yapılmalı ve bulgular değerlendirilmelidir. İstenmeyen etkiler arasında en sık görüleni psödoseptik reaksiyondur. Bu lokal etki geçicidir ve çoğunlukla enjeksiyon tekniği ile ilişkilidir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007;53:154-9.*

Anahtar Kelimeler: Hyalüronik asit, osteoartrit

Summary

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disease in the world. Intra-articular hyaluronic acid (HA) managements have been pervading increasingly in the OA treatment. But many physicians have still plenty of questions about this method. In this article, intra-articular HA management in OA treatment was reviewed in the light of clinic investigations. Actually there are many researches about this subject. Pain and functional recovery rank is 1b evidence level with HA management in knee OA according to evidence-based medicine methodology. HA is recommended in the knee OA treatment in a lot of guidelines published in USA and Europe. First and the most common application area is knee joint. Carrying out for other joints are hopeful but we need more quality studies about this topic. Although there are opposite point of views, many in-vitro studies are constructive and, effectiveness of HA managements beyond the placebo was shown with in-vivo controlled clinic studies. To state whether the treatment is effective or not, application must be done on patients chosen properly and findings must be evaluated objectively. Pseudoseptic reaction is the most seen side effect. This local effect is temporary and in general it is relation with the injection technique. *Turk J Phys Med Rehab 2007;53:154-9.*

Key Words: Hyaluronic acid, osteoarthritis

Giriş

Osteoartrit (OA) ağrı ve fonksiyonel kayıplara yol açan, dünya üzerinde en sık rastlanan kronik eklem hastalığıdır. OA tedavisinin amaçları ağrıyı ve disabilitayı azaltarak yaşam kalitesini artırmaktır (1). Tedavide kullanılan başlıca yöntemler arasında basit analjezikler ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardan oluşan medikal tedaviler, egzersizler, fizik tedavi yöntemleri, steroid ve hyalüronik asit gibi intraartiküler ajanlar, yardımcı cihazlar, iş-uğraşı terapisi, hasta eğitimi, glukozamin-kondroitin sülfat preparatları ve topikal kapsaisin gibi destekleyici yöntemler ve cerrahi tedavi yöntemleri sayılabilir (2,3).

OA tedavisinde amaç, son dönemde semptomları düzeltmeye yönelik olmaktan çok dejeneratif gidişi engellemeye yöneliktir. Tedavide intraartiküler hyalüronik asit (HA) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemi hakkında pek çok hekimin kafasında hala bir takım sorular mevcuttur. Örneğin; OA tedavisinde HA preparatları gerçekten etkili ya da gerekli midir? Ne zaman ve hangi hastaya bu tedavi seçilmelidir? Molekül ağırlığı kavramının önemi nedir? Farklı eklemlerde tercih edilebilecek farklı HA türevleri var mıdır? HA türevlerinin birbirinden ne farkı vardır? Enjeksiyon tekniğinin önemi nedir?

Bu yazının amacı yapılan klinik araştırmaların ışığında OA tedavisinde intraartiküler HA uygulamalarının yerini gözden geçirmektir.

Hyalüronik Asitin Yapısı

HA, parlak ve transparan görüntüsünden dolayı Yunanca cam anlamına gelen "hyalos" kelimesinden türetilmiş bir terimdir. HA lineer polisakkaritlerden oluşan bir glikozaminoglikandır. Bu polisakkaritler tekrarlanan bölümler halinde birbirine bağlanmış D-glukuronik asit ve N asetil-D-glukozamin monosakkaritlerinin birbiri ardısına dizilmesiyle oluşur (Şekil 1).

HA yaşayan bütün organizmalarda hücreler arasındaki ekstraselüler alanın ana komponentlerinden biridir. Sinovyum, sinovyal sıvı, sinovyal kapsül ve eklem kıkırdağının yüzeyel katmanları (lamina splendens) dahil olmak üzere hemen tüm eklem yapılarının ekstraselüler matriksinde yüksek konsantrasyonda (3-20 mg/ml) bulunan bir glikozaminoglikandır (4). Bu yüksek elastovisköz polimer kollajen fibriler ağı ile eklemdaki bütün hücreler, kan ve lenf damarları ve nöral yapıları çevreleyen interselüler boşluğu doldurur. HA kondrositlerden ve sinovyal dokudaki tip B sinoviositlerden sentezlenir, eklem hareketi ve lenf kapillerleri yoluyla sinovyal sıvıya ve interselüler matrikse salgılanır (4,5).

HA sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağı dışında gözde vitröz humorda ve umbilikal kordda saf halde bulunur (6). Pek çok farklı tıbbi tedavi alanlarında kullanılmaktadır. Artropatiler, yara iyileşmesini kolaylaştırmak amacıyla, cerrahi sonrası adezyonlardan korunmada, tendon cerrahisi sonrasında iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla, üriner inkontinans tedavisinde, göz cerrahisinde, doku artırımı ve doku mühendisliğinde kullanım bunlar arasında sayılabilir (7-11).

Osteoartrit ve Hyalüronik Asit

Intraartiküler HA tedavisi uygulamaya girdiği ilk günlerde veterinerlik alanında özellikle yarış atlarında tercih edilmiştir. Günümüzde özellikle diz OA'sının tedavisinde HA'ya ciddi miktarlarda bütçe ayrıldığı görülmektedir. Sekiz milyon kişinin yaşadığı Avusturya'da intraartiküler HA tedavisi için uygulama ücreti hariç olmak üzere yıllık 12 milyon dolar harcandığı belirtilmektedir (12). Harcamanın büyüklüğüne rağmen yapılan ekonomik analizler, konvansiyonel OA tedavisi ile karşılaştırıldığında diz OA'sında HA tedavisinin etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir (13).

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 1997 yılında diz OA'sında intraartiküler HA tedavisini onaylamıştır ve Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi tarafından diz OA tedavisi kılavuzlarına konmuştur (6,14). ACR, basit analjezik ve non-farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen diz OA'lı olgularda HA'yı önermektedir (2).

Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği'nin (EULAR) önerilerini hazırlayan ESCISIT çalışma grubunun 2003 yılı raporuna göre diz OA'sında HA'lar değerlendirildiğinde yüksek molekül ağırlıklı

olanların tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Diz OA'sında HA'ların ağrı ve fonksiyonel düzelme açısından kanıta dayalı tıp metodolojisine göre kanıt düzeyi 1b'dir. Bu güçlü kanıtlara göre etki kortikosteroidlerden geç başlamakta, buna karşın daha uzun süreli olmaktadır. Bununla birlikte HA'nın hastalık sürecini modifiye ettiğine dair net kanıt yoktur (15).

Hyalüronik Asitin Etki Mekanizması

OA'lı hastalarda etkilenen eklemlerde HA azalmış konsantrasyonlarda bulunmaktadır (5). Oral yoldan iyi absorbe edilemediği için intraartiküler yoldan uygulanan HA'nın değişik yollarla etki ettiği düşünülmektedir. İleri sürülen mekanizmalar şöyledir: a) Eklem sıvısının bozulan viskozitesinin ve lubrikatif özelliklerinin artırılması, b) Sinovyal membran ve eklem yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturarak mekanik şokların absorpsiyonuna yardım etmesi, c) Kıkırdak esnekliğinin ve hasara dayanıklılığın artırılması, d) Eklem efüzyonunun azaltılması, e) Nositörler üzerine direkt etki, f) Isı şoku protein 72 (Hsp72) ekspresyonunun artırılması, g) Sinovyal permeabilite üzerine etki ederek serbest oksijen radikalleri ve matriks metalloproteinazları inhibe etmesi (4,16-20).

Bazı yazarlara göre etkiler multifaktöriyeldir ve bu etkilerin kombinasyonu söz konusudur. Bazılarına göre de visküz sıvı replasmanının ötesinde bir takım biyolojik etkileri mevcuttur (17). Normal artiküler kartilaj ekstraselüler matriks ve kondrositlerden oluşur. Ekstraselüler matriks ise su, kollajen lifleri, HA ile çapraz bağlı proteoglikan makromoleküllerinden oluşur. OA artiküler kartilajın yapım ve yıkım dengesizliğinden kaynaklanan kartilaj erozyonu ile başlar. Beraberinde sinovyal sıvının konsantrasyonu ve viskozitesi azalır. Bu durum eklem lubricasyon ve tamponlama etkilerinin azalmasına yol açar. Sinovyal inflamasyonla birlikte subkondral kemikte oluşan reaktif değişiklikler hasara yol açar. Bütün bu değişiklikler sitokinler, büyüme faktörleri, inflamatuvar mediatörler, metalloproteinazlar ve kondrodegradatif enzimler gibi solubl mediatörlerle hücreler arasındaki etkileşim yoluyla gerçekleşir. Eklemden meydana gelen bu biyomekanik olaylar hem hastalık semptomlarının ortaya çıkmasında hem de hastalık progresyonunda rol oynarlar (21).

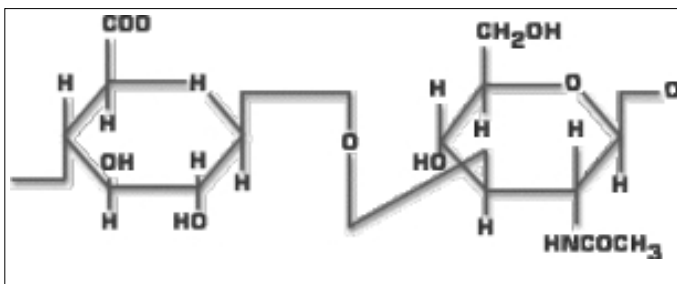
Vücuda dışardan verilen HA'nın sinovyal dokudaki yarılma-ömrünün 2-8 gün arasında değiştiği bilinmektedir. Buna bağlı olarak nasıl HA'nın uzun dönem etkinlik gösterebildiği araştırılmaktadır ve HA'nın yalnızca bir replasman tedavisi olmadığı düşünülmektedir (6).

Hayvan modelinde ön çapraz bağ kesilerek oluşturulan yapay OA üzerinde HA'nın etkileri incelenmiştir. Buna göre düşük evre OA'lı hayvanlarda HA enjeksiyonu ile matriks metalloproteinaz-3 ve interlökin 1-beta ekspresyonunun önüne geçilebildiği, ancak aynı etkinin yüksek evre OA'da elde edilemediği gösterilmiştir (16).

Wang ve ark.'nın (22) yaptıkları in-vitro araştırmalarında erken evre diz OA'lı kişilerden alınan sinovyal sıvıdan elde edilen fibroblast benzeri sinoviositleri HA'lı ve HA'sız ortamda kültüre etmişler ve OA ile ilişkili olduğu düşünülen 16 sitokin ve enzimin gen ekspresyonlarını incelemişlerdir. Sonuçta HA grubunda IL-8, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz, TNF-Alpha ve agrekanaz-2'nin ekspresyonunun down-regüle edildiğini göstermişlerdir.

Klinik Araştırmalar

Intraartiküler viskosuplementasyon uygulamaları ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde 13'ü randomize kontrollü çalışma olmak üzere 18 çalışma değerlendirmeye alınmıştır. 8 çalış-



Şekil 1. Hyalüronik asitin moleküler yapısı.

mada yüksek molekül ağırlıklı HA uygulamalarının ağrı ve fonksiyonel durum üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hastaların uygulamanın etkilerini 12 hafta içinde gördükleri tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre yüksek molekül ağırlıklı HA ile viskosuplementasyon uygulamalarının konservatif tedaviye yanıt vermeyen ya da cerrahi olarak total eklem replasmanına uygun olmayan hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Viskosuplementasyonun etkisi intraartiküler steroid uygulamasından daha geç başlamakta ancak daha uzun süreli olmaktadır (23).

Yapılan başka bir metaanalize HA ile plasebonun karşılaştırıldığı 20 randomize körlenmiş kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Aktivite ağrısı, istirahat ağrısı ve fonksiyonel durum değerlendirildiğinde anlamlı ilerlemeler bulunmuş ve yan etkiler sınırlı sayıda tespit edilmiştir. Fakat çalışmalar arasında HA'nın etkinlik düzeyi açısından farklılık bulunduğu gösterilmiştir. Alt grup analizlerine göre daha düşük metodolojik kaliteye sahip çalışmalarda daha yüksek düzeyde etkinlik bulunmuştur. Gerektiğinde parasetamol kullanılan çalışmada HA düşük düzeyde etkin bulunurken, 65 yaşın üzerindeki hastalarda ve yüksek radyolojik evreli hastalarda HA etkinliği düşük olarak tespit edilmiştir. Bu metaanaliz intraartiküler HA uygulamasının terapötik etkinliğini ve güvenilirliğini doğrulamıştır. Buna ek olarak farklı tipteki HA türevlerinin değişik klinik tablolar ve hasta gruplarında nasıl kullanılacağına karar vermek için yüksek metodolojik kaliteye sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kanıt düzeyi; terapötik çalışma düzey II-3b olarak tespit edilmiştir (24).

Yapılan diğer bir sistematik metaanalizle HA ve türevlerinin diz OA'sındaki yeri araştırılmıştır. Bu konuda 2006 yılına kadar yapılan, tek veya çift kör, plasebo kontrollü veya karşılaştırmalı randomize araştırmalar değerlendirilmiştir. Çalışma kalitesi açısından beş üzerinden üç puan alan 76 çalışma alınmış ve bu çalışmalarda HA-plasebo, HA-steroid, HA-fizik tedavi, HA-egzersiz karşılaştırmalarının yanında farklı HA preparatları da karşılaştırılmıştır. Sonuçlar toplu olarak değerlendirildiğinde HA türevlerinin genellikle plaseboya üstün buldukları gösterilmiştir. HA preparatlarının etkinlikleri birbirinden farklı bulunmuş, ancak araştırmalar farklı değişkenler üzerinde ve farklı sürelerde yapılmıştır. Enjeksiyonlardan 5-13 hafta sonra başlangıça göre ağrıda %28-54 oranında ve fonksiyonel durumda %9-32 oranında iyileşmeler kaydedilmiştir. HA'ların etkilerinin non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ve intraartiküler steroidlerden daha uzun süreli etki gösterdiği bulunmuştur. Yazarlar yapılan çalışmaların intraartiküler HA tedavisinin diz OA'sında etkin bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varmışlardır (25).

Intraartiküler HA tedavisinin anti-inflamatuvar etkilerinden bahseden çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, bu konu henüz tartışmalıdır. Hatta bazı yazarlar HA'nın anti-inflamatuvar etkisinin steroidlere göre daha geç başlayıp daha uzun sürdüğünü iddia etmektedirler (26,27).

Jones ve ark.'nın (28) yaptığı çift kör randomize çalışmada diz OA'lı hastalarda intraartiküler HA, intraartiküler triamsinolon ile karşılaştırılmıştır. Yapılan 6 aylık takiplerde hastalardaki tutukluk, eklem hareket açıklığı, efüzyon, lokal ısı artışı, hassasiyet, sinovyal kalınlaşma ve hastaların ağrı düzeyleri incelenmiştir. Bu süre içinde yapılan kontrollerde gruplar arasında fark bulunmamış, ancak çalışmayı terk etme oranlarının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ne zaman ve Hangi Hastaya Uygulanmalı?

Klinik uygulamalarda sıkça akla gelen bir soru da ne zaman ve hangi hastaya HA uygulaması önerileceğidir. HA tedavisinin öne-

riediği hasta grupları şöyle özetlenebilir: Kellgren-Lawrence skalasına göre evre II veya evre III'de bulunan hafif ya da orta dereceli OA olguları, medikal tedavi ya da diğer yöntemlerle semptom kontrolü yapılamayan hastalar, yan etkileri nedeniyle uzun süreli non-steroid anti-inflamatuvar kullanımı uygun olmayan hastalar, çok sayıda ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşiminden kaçınılmak amacıyla, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanama riski yüksek olan hastalarda (65 yaş üzerindeki hastalar, peptik ülser anamnezi, daha önce üst GİS kanama öyküsü, antikoagülan kullanımı), ilaç metabolizmasını etkileyecek renal ya da diğer sistemik hastalığı olan hastalarda önerilmektedir (17,29).

Waddel ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, evre IV diz OA'sında uygulanan HA tedavisinin 6 yıllık takiplerde total diz replasmanına gidişi geciktirebildiğini göstermişlerdir. Ancak bu konudaki bilgi net değildir ve çok sayıda kaliteli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Molekül Ağırlığı Kavramı

Smith ve ark. (31) ortalama molekül ağırlığı 75.000-4.700.000 Dalton arasında değişen HA moleküllerini in-vitro olarak incelemeye almışlardır. Normal ve patolojik eklemlerden alınan insan sinovyal hücreleri kültüre edilmiş daha sonra ekzojen HA eklenerek ve HA sentezi ölçülmüştür. Hücre kültürüne ekzojen HA eklenmesinin ardından endojen HA sentezinin stimüle edildiği görülmüştür. Ancak bu etki ortalama molekül ağırlığı 540.000 Dalton'dan büyük olan HA moleküllerinde tesbit edilmiş ve en güçlü stimülasyon 620.000-3.800.000 Dalton arasındaki molekül ağırlığına sahip ekzojen HA molekülleri ile bulunmuştur.

Başka bir çalışmada 500.000-6.000.000 Dalton molekül ağırlığındaki HA preparatları incelendiğinde klinik etkinlik ile molekül ağırlığı arasında anlamlı bir korelasyonu destekleyen bir kanıt bulunamamıştır (32). İntraartiküler hyalüronan tedavisinin preparatın molekül ağırlığı ile ilişkisini inceleyen araştırmalar gözden geçirildiğinde; yüksek molekül ağırlığı, in-vitro ortamda daha yüksek biyolojik aktivite göstermektedir. Ancak in-vivo hayvan deneylerinde bu durum gösterilememiştir. Işık ve elektron mikroskopik sinovyal membran incelemeleri ve kırıldak biyopsileri ile yapılan hayvan deneylerine göre intraartiküler hyalüronan tedavisinin etkili olabilmesi için molekül ağırlığının en az 500.000 Dalton olması gerektiği görülmektedir (33).

OA tedavisi ile ilgilenen klinisyenlerin sıkça gündeme getirdikleri bir soru da şudur: İntraartiküler olarak uygulanan HA'nın eklem içinde 1-3 gün kalabilmesine göre, 6 ay-1 yıllık klinik iyileşmeler nasıl açıklanabilir? Bu soruya verilebilecek cevap, dışardan verilen HA'nın endojen HA sentezini stimüle edebilmesidir. Smith ve ark. (31) biyopsi ya da total eklem replasmanı sırasında elde edilen OA'sı insan sinovyal fibroblastları üzerinde yaptıkları çalışmada, 500.000 Dalton'un üzerinde molekül ağırlığına sahip olan HA preparatlarının, endojen HA sentezini stimüle edebildiğini in-vitro olarak göstermişlerdir. Bu noktada molekül ağırlığı kavramı önemlidir. Teorik olarak dışardan (ekzojen) verilen HA'nın endojen HA'dan daha yüksek molekül ağırlıklı olması bir avantajdır. Ancak bu tedaviye replasman tedavisinin ötesinde endojen HA sentezini stimülasyonu açısından bakıldığında ortaya başka bir tablo çıkmaktadır. Köpek modelinde düşük molekül ağırlığına sahip HA (840.000 Dalton), yüksek molekül ağırlığına sahip HA (2.700.000 Dalton)'ya göre sinovyal membrana daha yüksek bir penetrasyon göstermiştir. Ancak endojen HA sentezinin stimülasyonunda tek faktör molekül ağırlığı değildir ve bu konuda in-sanda yapılmış bir çalışma yoktur (19).

Karşıt Görüşler

Arrich ve ark.'nın (12) yaptıkları bir metaanalizde BIOSIS, CINAHL, Cochrane, EMBASE ve MEDLINE veri tabanlarını tarayarak 837 çalışmadan inklüzyon kriterlerini taşıyan 42 çalışma incelemeye alınmıştır. Diz OA'sında elde edilen sonuçlara göre yazarlar şu yorumları yapmışlardır: Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunun metodolojik kalitesi düşüktür. Etkinlik düşük kaliteli çalışmalarda yüksek görünmektedir. HA aktivite ağrısı üzerine plaseboda üstün olmasına karşın istirahat ağrısında etkili değildir ve eklem fonksiyonunu artırıcı etkisi gösterilememiştir.

Lo ve ark.'nın (34) yaptıkları bir başka metaanalizde ise diz OA'sında intraartiküler HA uygulamasının plaseboya göre farklılık gösterdiğini ancak farkın fazla anlamlı olmadığını belirtmektedirler. Büyük molekül ağırlığının düşük molekül ağırlığına göre daha üstün olabileceğini, ancak yapılan çeşitli çalışmalarda HA'nın etki büyüklüğünün abartıldığı kanısında olduklarını ifade etmektedirler.

Hangi Eklemlere Hyalüronik Asit Tedavisi Uygulanabilir?

İlk ve en sık kullanıldığı eklem diz eklemdir. Kelly ve Moskowitz'e (7) göre HA'nın kullanım alanı bulabileceği diğer eklemler; omuz, el eklemleri, kalça eklemi, temporomandibular eklem (TME), omurga, ayak ve ayak bileği eklemleridir. Araştırma yapılan eklemler; TME, omuz, kalça eklemi, sakroiliyak eklem, 1. karpometakarpal eklem ve dirsek eklemdir (35-40).

Itokazu ve ark. (36) Japonya'da yaptıkları çok merkezli bir araştırmada, omuz periartritinde glenoid kavite ya da subakromiyal bursaya uygulanan HA tedavisinin sonuçlarını incelemişlerdir. Enjeksiyonlar tamamlandıktan sonra aktivite ve istirahat ağrısı ile palpasyon hassasiyetinde %70'in üzerinde düzelleme kaydetmişlerdir. Ayrıca hastalar eklem hareket açıklığı ve günlük yaşam aktivitesi düzeyinde anlamlı ilerlemeler göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada uygulanan eklem bölgesinin değişkenliği, her hastaya eşit sayıda enjeksiyon yapılmaması ve çalışmada kontrol grubunun olmaması verilerin güvenilirliğini düşürmektedir. Altman ve ark.'nın (41) yaptıkları randomize kontrollü bir çalışma haftalık olarak 5 kez uygulanan HA'nın refrakter omuz ağrısı ile giden omuz OA vakalarında etkili olduğu ve iyi tolere edildiğini göstermişlerdir.

Bragantini ve ark. (37) yaptıkları açık çalışmada kalça eklemine HA'nın etkinliğini araştırmışlar, kontrol grubu alınmadan yapılan bu çalışmadan olumlu sonuçlar almışlardır. Kalça eklemine yapılan HA enjeksiyonuyla ağrı, fonksiyonel durum, ağrısız yürüme sürelerinde anlamlı iyileşmeler tesbit edilmiştir (42). Ancak kalça eklemine giriş tecrübe sahibi olunmadığında kolay değildir. Anterior yaklaşımlarda damar ve sinir yapıları zarar görebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Bazı yazarlara göre kalça eklemine uygulanan ultrason, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme altında yapılmalıdır (43).

Xinmin ve ark.'nın (44) tavşanlarda yaptıkları bir çalışmanın sonuçlarına göre, TME'ye uygulanan HA, histopatolojik olarak OA bulgularını geriletmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre HA uygulaması artrosentezle birlikte yapıldığında daha da etkili olmaktadır.

Büyük ya da küçük eklemlere uygulama açısından, HA türlerinden hangisinin seçilmesi gerektiği konusunda yayınlanan bir araştırma yoktur. Daha erken evrelerde düşük molekül ağırlıklı preparatlar, daha geç evrelerde yüksek molekül ağırlıklı preparatların kullanımı bazı yazarlarca önerilse de ispatlanmış bir bilgi değildir (45).

Enjeksiyon Tekniği

Tüm intraartiküler uygulamalarda tedavinin başarısı açısından enjeksiyon tekniğinin önemi büyüktür. Uygulamayı yapan doktor eklem içinde olduğuna emin olmalıdır. Aksi takdirde uygulanan ilacın intraartiküler etkinliğinden bahsedilemeyeceği gibi, sinovyal membranın içine ya da periartiküler dokulara yapılacak enjeksiyonlar istenmeyen yan etkilere yol açabilir. İntraartiküler uygulamalar tecrübeli bir hekimin eşliğinde usta-çırak ilişkisi içinde öğrenilebilir. Özellikle rutin uygulamaların dışında kalan koksafemoral eklem, TME, tibiotalar eklem gibi uygulamalarda dikkatli olunmalıdır (Şekil 2).

Bazı yazarlarca intraartiküler uygulamaların röntgenografi ya da ultrasonografi eşliğinde yapılması gerektiği önerilmesine rağmen pratik olarak bu mümkün değildir (46,47). Eklemde efüzyon yoksa intraartiküler olarak planlanan enjeksiyonlar %20 oranında ekstraartiküler olarak yapılmaktadır (48). Bir eklem girilmeden önce çok klinikte uygulama yapılmadan önce lokal anestezi uygulaması ve enjeksiyon sonrasında soğuk uygulamalar tercih edilmektedir. Enjeksiyon sonrasında uygulama bölgesine çoğu zaman bandaj yapılması tercih edilmektedir.

Farklı Hyalüronik Asit Preparatları

HA preparatlarının çoğu doğal yollardan elde edilmektedir. Ancak kimyasal çapraz bağlanıp ve formaldehit ile vinil sülfon eklenecek elde edilen hylan GF 20 ile eklem içindeki konsantrasyonu ve eklemde kalma süresi arttırmaya çalışılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda doğal ve işlenmiş HA preparatları arasında aktivite süresi ve etkinlik açısından bir fark saptanmamıştır (50,51). Son zamanlarda hayvan kaynaklı olmayan ve bakteriyel fermentasyon yoluyla elde edilen ve 2,4- 3,6 milyon Dalton gibi yüksek molekül ağırlığına sahip HA molekülleri denenmeye başlanmıştır (52).

İstenmeyen Etkiler

İntraartiküler HA tedavisi genel olarak güvenli bir uygulamadır. İstenmeyen etkiler oldukça nadir olup, geçicidir ve çoğunlukla



Şekil 2. Patello-femoral (A), Temporo-mandibular (B), Koksafemoral (C) hyalüronik asit uygulamaları.

la enjeksiyon tekniği ile ilişkilidir (13). Tedavinin lokal olması, yan etkilerin yok denecek kadar az olması ve bilinen bir ilaç etkileşiminin olmaması uygulamanın avantajları arasındadır (17). Ancak zaman zaman lokal reaksiyonlara rastlanabilmektedir. "Psödoseptik reaksiyon" veya "akut şiddetli inflamatuvar reaksiyon" olarak tanımlanan, eklemden efüzyon, ısı artışı, hassasiyet ve ağrı ile seyreden yan etkilere rastlanabilir (53). Bu tip yan etkinin hylan GF-20 ile %2-8 oranında görüldüğü belirtilmiştir (54). Amerika Birleşik Devletleri'nde hylan GF-20 ile yapılan bir araştırmaya göre, intraartiküler olarak tek enjeksiyon yapılması durumunda lokal reaksiyon riski düşüktür. Ancak aynı kişiye birden fazla kez intraartiküler enjeksiyon yapılması durumunda psödoseptik reaksiyon oluşma riski anlamlı olarak artmaktadır (55).

Yapılan araştırmalarda HA uygulanan OA'lı kişilerde görülen diğer pek çok istenmeyen etkinin plasebo enjeksiyonda görülen etkilerden farksız olduğu gösterilmiştir (56,57).

Yeni Sorular

HA'nın OA tedavisindeki yeri ile ilgili cevaplanması gereken yeni sorular mevcuttur: Örneğin HA, diz ve TME'nin dışındaki eklemlerde de etkili midir? HA tedavisi, total diz replasmanına gidişi yavaşlatabilir ya da engelleyebilir mi? Dizde artroskopik cerrahi girişimden sonra HA uygulaması gerekli mi? HA tedavisinin dizde açık cerrahinin başarısı üzerine etkisi var mıdır? HA'lar OA progresyonu üzerine gerçekten etkili midir?

Sonuç

Her ne kadar karşıt görüşler olsa da yapılan çok sayıda in-vitro çalışma olumludur ve in-vivo kontrollü klinik çalışmalar ile diz OA'sında intraartiküler HA uygulamalarının plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Bu tedavi yönteminin kullanım mantığı, HA'nın kıkırdak ekstraselüler matriksinin ve sinovyal sıvının major komponenti olarak bariyer ve lubrikan özelliği ile kıkırdak hasarına olan direnci artırması esasına dayanır. Hyalüronanların etkisi sadece yüksek viskoziteli bir sıvı replasmanından ibaret değildir. Bu yazıda tartışıldığı gibi çok yönlü biyolojik etkiler söz konusudur. İntraartiküler HA tedavisinin sonuçlarını belirleyen faktörler arasında, hastalığın derecesi ve kıkırdak kaybının miktarı, deformiteler, kas güçsüzlüğü ve obesite sayılabilir. Tedavinin etkin olup olmadığını söyleyebilmek için doğru seçilmiş hastalar üzerinde uygulama yapılmalı ve bu bulgular değerlendirilmelidir. Bununla birlikte intraartiküler tedavinin OA progresyonunu önlediğine dair elimizde net bir bilgi yoktur.

Kaynaklar

- Ettinger WH, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomised trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. *JAMA* 1997;277:25-31.
- Dieppe PA, Buckwalter JA. Management of limb joint osteoarthritis. Osteoarthritis and related disorders. In: Klippel JH, Dieppe PA. (Eds) *Rheumatology*, Second Edition. London: Mosby; 1998. p. 8.9.3.
- Pap G, Machner A, Awiszus F. Measuring knee joint kinesthesia for determining proprioceptive deficits in varus gonarthrosis. *Z Rheumatol* 1998;57:5-10.
- Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hyalan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res* 1997;116:3-9.
- Griffin LY. (Ed) *Complementary and alternative therapies for osteoarthritis in essentials of musculoskeletal care*. Third Ed. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Rosemont IL 2005. p. 91-2.
- Neustadt DH. Intra-Articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med* 2006;73:897-8, 901-4, 906-11.
- Kelly MA, Moskowitz RW, Lieberman JR. Hyaluronan therapy: looking toward the future. *Am J Orthop* 2004;33(2 Suppl):23-8.
- Yagishita K, Sekiya I, Sakaguchi Y, Shinomiya K, Muneta T. The effect of hyaluronan on tendon healing in rabbits. *Arthroscopy* 2005;21:1330-6.
- Tanaka T, Sun YL, Zhao C, Zobitz ME, An KN, Amadio PC. Optimization of surface modifications of extrasynovial tendon to improve its gliding ability in a canine model in vitro. *J Orthop Res* 2006;24:1555-61.
- Voinchet V, Vasseur P, Kern J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:353-7.
- Kobelt G, Fianu-Jonasson A. Treatment of stress urinary incontinence with non-animal stabilised hyaluronic acid/dextranomer (NAS-HA/Dx) gel: An analysis of utility and cost. *Clin Drug Investig* 2006;26:583-91.
- Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intraarticular hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039-43.
- Dagenais S. Intra-articular hyaluronan (viscosupplementation) for knee osteoarthritis. *Issues Emerg Health Technol* 2006;94:1-4.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 Update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta(IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:182-90.
- Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW. Intra-articular hyaluronans in knee osteoarthritis: rationale and practical considerations. *Am J Orthop* 2004;33(2 Suppl):15-22.
- Dougados M, Nguyen M, Lizarat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1-year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:97-103.
- Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol* 1998;61:125-35.
- Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:216-24.
- Moskowitz RW, Kelly MA, Lewallen DG. Understanding osteoarthritis of the knee-causes and effects. *Am J Orthop* 2004;33(2 Suppl):5-9.
- Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM. High molecular weight hyaluronan down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1237-47.
- Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronan acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician* 2004;50:249-56.
- Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronan acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:538-45.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Published by John Wiley and Sons. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.
- Pietrogrande V, Melanotte PL, D'Angnolo B. Hyaluronan acid versus methylprednisolone intra-articularly injected for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1991;50:691-701.
- Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EB. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1988;11:205-13.
- Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronan acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:269-73.

29. 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* 2000;23:115-30.
30. Waddell D, Bricker W. Total knee replacement delayed during six years of Hylan G-F 20 use in orthopedic practice. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) meeting Washington 2005. P229.
31. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987;7:113-22.
32. Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? *J Rheumatol* 1994;21:297-301.
33. 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.
34. 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.
35. Bertolami CN, Gay T, Clark GT, Rendell J, Shetty V, Liu C, et al. Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:232-42.
36. Itokazu M, Matsunaga T. Clinical evaluation of high-molecular-weight sodium hyaluronate for the treatment of patients with periartthritis of the shoulder. *Clin Ther* 1995;17:946-55.
37. Bragantini A, Molinaroli F. A pilot clinical evaluation of the treatment of hip osteoarthritis with hyaluronic acid. *Curr Ther Res* 1994;55:319-30.
38. Srejjc U, Calvillo O, Kabakibou K. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of sacroiliac joint syndrome: a preliminary report of four cases. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:84-8.
39. Coaccioli S, Pinoca F, Puxeddu A. Short term efficacy of intra-articular injection of hyaluronic acid in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint in a preliminary open pilot study. *Clin Ter* 2006;157:321-5.
40. van Brakel RW, Eygendaal D. Intra-articular injection of hyaluronic acid is not effective for the treatment of post-traumatic osteoarthritis of the elbow. *Arthroscopy* 2006;22:1199-203.
41. Altman RD, Moskowitz R, Jacobs S, Daley M, Udell J, Levin R. A double-blind, randomized trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate (Hyalgan®) for the treatment of chronic shoulder pain [abstract]. *Arthritis Rheum* 2005;52 Suppl:S461.
42. Vural M, Diracoglu D, Karan A, Aksoy C. Efficacy of Intra-articular Hip Injection of Hylan G-F 20 on Pain and Functional Status in Patients with Hip Osteoarthritis. ISPRM- 5th Mediterranean Congress of Physical & Rehabilitation Medicine (Abstract book), Antalya 2004. p.185.
43. Wakefield RJ, Gibbon WW, Emery P. The current status of ultrasonography in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:195-8.
44. Xinmin Y, Jian H. Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:e35-8.
45. Kelly MA, Goldberg VM, Healy WL, Pagnano MW, Hamburger MI. Osteoarthritis and Beyond: A Consensus on the Past, Present, and Future of Hyaluronans in Orthopedics. *Orthopedics* 2003;26:1064-79.
46. Qvistgaard E, Kristoffersen H, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S et al. Guidance by ultrasound of intra-articular injections in the knee and hip joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:512-7.
47. Waddell D, Estey D, Bricker D, Marsala A. Viscosupplementation under fluoroscopic control. *Am J Med Sports* 2001;4:237-41.
48. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ* 1993;307:1329-30.
49. Luc M, Pham T, Chagnaud C, Lafforgue P, Legre V. Placement of intra-articular injection verified by the backflow technique. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:714-6.
50. Neustadt D, Caldwell J, Bell M, Wade J, Gimbel J. Clinical effects of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan (Orthovisc) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Rheumatol* 2005;32:1928-36.
51. Neustadt DH. Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:307-11.
52. Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:154-62.
53. Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW. Intra-articular hyaluronans in knee osteoarthritis: rationale practical considerations. *Am J Orthop* 2004;33(2 suppl):15-22.
54. Pagnano M, Westrich G. Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pain of the knee: safety and efficacy of retreatment with intra-articular hyaluronans. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:751-61.
55. Leopold SS, Warne WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20 (Synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:1619-23.
56. Carrabba M, Paresce E, Angelini M, Re KA, Torchiana EEM, Perbellini A. Safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:25-31.
57. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:97-103.