

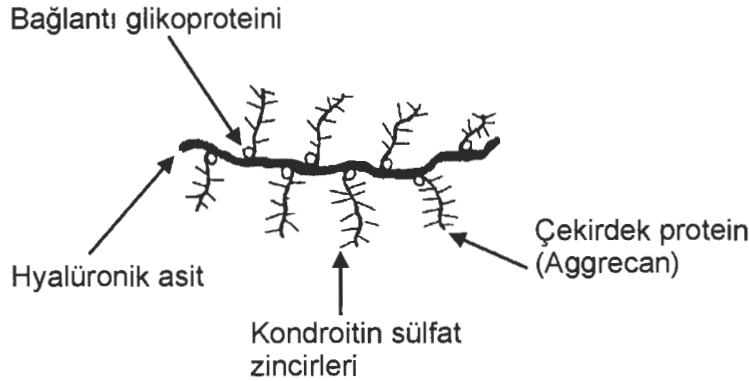
Osteoartrit Tedavisinde Viskosuplementasyonun Yeri

Işık Akgün*, Tahir Ögüt**

Günümüzde, ilerlemiş osteoartritin tedavisinde protez cerrahisi oldukça başarılı olmasına karşın, başlangıç safhasındaki osteoartritin tedavisi için tercih edebileceğimiz güvenilir yöntemler halen çok kısıtlıdır. Egzersiz, zayıflama, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar ve eklem içi steroid enjeksiyonları, diz osteoartrinde ağrıyı gidermek ve hareket kapasitesini arttırmak amacıyla günümüzde sıklıkla kullanılan cerrahi dışı tedavi yöntemleridir. Fakat bu yöntemler her zaman etkili olmamakta veya tolere edilmemektedirler. Erken osteoartritin cerrahi dışı tedavi seçenekleri arasına son yıllarda eklem içi hyaluronik asit enjeksiyonu da girmiştir^(1,2,3,4).

Yan zincirler, kıkırdak matriksin hidrasyonu ve kompresyona karşı direncini sağlarlar. Bu yan zincirlerin varlığı kendilerini oluşturan glukozaminlere bağlıdır. Kondroitin sulfat eksikliğinde ise çekirdek protein sentezi tümüyle etkilenir. Proteoglikanlar, bağlantı (link) proteini aracılığıyla çekirdek proteinlerinden, bir polimer iplik yapısındaki hyaluronik aside (HA) nonkovalent bağlanırlar⁽⁶⁾. (Şekil 1) Özet olarak hyaluronik asit, tekrarlayan disakkarit birimlerinden (N-asetil-glukozamin ve glukronik asit) oluşan bir polimerdir ve sentezi aynı zamanda glukozamine de bağlıdır. (Şekil 2)

HA, hyaluronat veya hyaluronan olarak da bilinir. Hyalan terimi ise hyaluronik asidin sentetik olarak çap-



Şekil 1: Proteoglikan yapısındaki Hyaluronik asit.

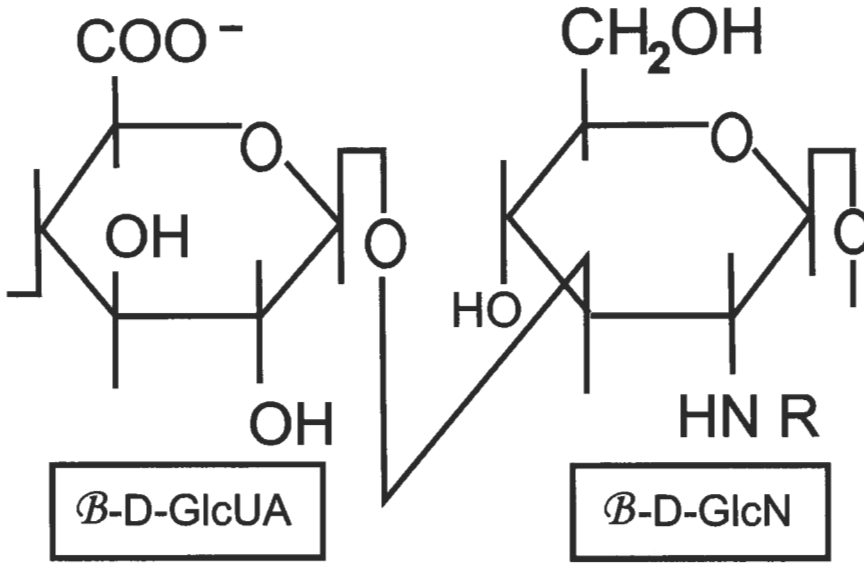
Kıkırdak matriksi oluşturan temel yapılardan biri proteoglikanlardır. Osteoartritteki en erken biyokimyasal değişikliklerden biri, bu proteoglikanlardaki kayıptır. Bu kayıp, proteoglikanların hem eklem kondrositlerince yetersiz sentezlenmesi hem de matriksteki metalloproteinaz enzimleriyle aşırı yıkımına bağlıdır⁽⁵⁾. Proteoglikanlar, "çekirdek protein"(aggrecan) monomerlerinin kümeleşmelerinden oluşurlar. Bu çekirdek proteinlere de kondroitin ve keratan sulfatın glukozaminoglikan yan zincirleri kovalent bağlarla bağlanmış-

raz bağlanmış preparatlarını ifade eder. HA sinovyal sıvının bileşiminde bulunur ve yük taşıyan eklemlerin kıkırdak yüzeylerindeki sürtünme etkisini, kaygan hareketi sağlayarak (lubrikasyon) azaltır. Eklem normal işlev görmesinde çok önemli rolü olan sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerini belirleyen, HA içeriği ve molekül ağırlığıdır⁽⁷⁾. Hyaluronan molekülünde visköz (yapışkan) ve elastik madde özellikleri vardır. Visköz maddeler enerjiyi dağıtırken elastik maddeler geçici olarak tutarlar. HA, yavaş hareketlerde eklemdaki kaymayı kolaylaştırırken hızlı aktivitelerde şok emici işlev görür^(8,9,10).

Hyaluronan molekülünün özellikleri osteoartritte değişim gösterir. Osteoartritli eklemlerdeki sinovyal sı-

* Prof. Dr., I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

** Uzman Dr., I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı



Şekil 2: β -D-Glukronik asit (β -D-GlcUA) ve β -N-asetil-D-Glukozamin (β -D-GlcN) içeren disakkarit birimi. Hyaluronik asit bu birimin tekrarıdan oluşan uzun bir zincirdir.

vının viskoelastik özelliği, HA molekül ağırlığı ve konsantrasyonu azalır^(2,11). Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da sinovyal sıvı içindeki HA seviyesinde azalma saptanmıştır⁽⁷⁾. Sağlıklı sinovyal sıvının eklem koruyucu etkisinin idamesinde, eksik olan HA'ın yerine konması gerektiği fikri, osteoartritin tedavisi için savunulmuş ve uygulamaya konmuştur^(9,12).

Hyaluronik Asidin Etkileri

HA'ın eklem içi enjeksiyonu, özellikle diz osteoartritinin tedavisinde, giderek artan sıklıkta uygulanır olmuştur. HA tedavisi veya viskosuplementasyonun teorik temeli, osteoartritli eklemdaki eksik HA'ı takviye ederek sinovyal sıvıya eklem koruyucu özelliğini yeniden kazandırmak ve böylece kıkırdak matriks harabiyetini geciktirmektir^(6,9,12). HA'ın kıkırdak matriks veya kondrositler üzerine olumlu etkileri vardır⁽¹³⁾. In vitro olarak, HA'ın proteoglikan sentezini artırdığı ve matriks bileşenlerindeki azalmayı önlediği gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. HA'ın matrikse olan bu koruyucu etkisi, yine kanıtlanmış olan bir diğer etkisine, yani metalloproteinaz enzim inhibitörlerini uyarmasına bağlı olabilir⁽¹⁵⁾. HA'ın kondrosit ve sinovyal fibroblastlar üzerine olan etkilerini kısmen, bu hücre yüzeylerinde bulunan CD44 hücre yüzey reseptörleriyle etkileşime girerek gösterdiği bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

Eklem içi HA'ın bildirilmiş diğer etkileri, tümör nekrotizan faktör alfanın (TNF-a) aşağı çekilmesi, p55 ve p75 TNF reseptörlerinin tutulması ve metalloprote-

inaz stromelsinin baskılanmasıdır⁽¹⁷⁾. TNF inflamatuvar cevapta rol alan merkezi bir sitokindir; stromelsin ise kıkırdak matriksi azaltmasıyla bilinir; bu faktörlerin HA tarafından baskılanmalarının osteoartrite karşı fayda sağlayacağı aşikardır. İnflamatuvar hücre fonksiyonu ve ağrı reseptör aktivasyonu üzerine de HA'ın inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu etki sayesinde, eklem içi HA tedavisinin bazı olumlu klinik sonuçlarını açıklamak mümkün olabilmektedir^(16,18).

HA, fibroblast büyüme faktörü gibi birçok büyüme faktörünü bağlayabilir ve bu mekanizma üzerinden kıkırdak dokusuna trofik etkisi olduğu öne sürülmüştür. HA ayrıca prostaglandinler ve sitokinler gibi inflamatuvar medyatörleri de bağlayarak bir nevi "çöpçü" vazifesi görür; bu da anti-inflamatuvar etkisini açıklamada yardımcıdır⁽¹⁹⁾. Bir serum protein tripsin inhibitörünün de HA'e kovalent bağla bağlandığının gösterilmiş olması, HA'ın potansiyel anti-proteolitik etkisini gündeme getirmektedir⁽²⁰⁾.

Radyoaktif işaretli HA, enjeksiyondan sonraki 2 saat içinde sinovya da belirir ve 6 saat içinde kıkırdak dokusu içine alınır. Lenfatik drenajla 4 gün içinde tamamen eklemden kaybolur^(21,22). Klinik deneylerde HA'ın olumlu etkilerinin, eklemden kalış süresinden çok daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. Bu durum, lubrikasyon ve viskozite üzerine olan iyileştirici etkileri dışında HA'ın başka önemli biyolojik etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir⁽⁶⁾. Daha yüksek molekül ağırlığı olan ve özellikle sentetik olarak çapraz bağlanmış formları

eklem içinde daha uzun süre kalabilirler. İn vitro olarak, HA'nın pozitif geri itilim (feedback) mekanizmasıyla sinovya hücrelerinde kendi sentezini uyardığı gösterilmiştir^(16,23,24). Bu gözlem, HA olumlu etkisinin eklemde kalışından daha uzun sürmesini açıklamamıza yardımcı olabilir. Bir çok çalışmada daha yüksek molekül ağırlıklı HA formlarının, daha düşük ağırlıkta olanlarına göre tedavide daha etkili oldukları iddia edilse de bu henüz in vivo olarak insanda gösterilmemiştir^(16,24,25).

Hayvan Deneyleleri

Hayvanlardaki osteoartrit modellerinde, eklem içi HA enjeksiyonunun kıkırdak dejenerasyonunu geciktirdiği veya hafiflettiği bildirilmiştir^(26,27,28). Üç ayrı çalışmada, tavşanlarda ön çapraz bağ kesilerek veya menisektomi yapılarak oluşturulan osteoartrit modellerinde, farklı HA preparatlarının kıkırdak kalınlığı, sinovya ve artrozun histolojik derecelendirmesi üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir^(25,29,30). Yine tavşanda yapılan bir parsiyel menisektomi modelinde, HA'nın menisküs kollajenindeki yeniden şekillenmeyi (remodeling) olumlu yönde etkilediği ve osteoartrit gelişimini yavaşlattığı tespit edilmiştir⁽³¹⁾. Diğer bir çalışmada ise, HA uygulanan gruptaki tavşan kıkırdağının, üronik asit düzeylerinde diğer tavşanlara göre düşme saptanmış, araştırmacılar bu durumu HA'nın kıkırdak dokusuna zararlı etkisi olabileceği şeklinde yorumlamışlardır⁽³²⁾. Elmalı ve ark., 1999 yılında yapmış oldukları çalışmada HA enjekte edilen tavşanlarda belirgin kondroblast proliferasyonu gördüklerini bildirmişlerdir⁽³³⁾.

HA Preparatları

Diz osteoartriti için HA preparatları ile eklem içi viskosuplementasyon tedavisine, ülkemizde 1997 senesinde başlanmıştır. Seneler içinde sadece molekül ağırlıkları farklı olan değişik preparatlar kullanıma sunulmuştur. Günümüzde ülkemizde kullanılmakta olan 3 çeşit HA preparatı mevcuttur: Sodium Hyaluronate (Orthovisc®), Hylan G-F 20 (Synvisc®) ve Sodium Hyaluronate (Adant®). Bunlar, molekül ağırlıkları sırasıyla 1.500.000, 6.000.000 ve 900.000 Dalton olan hyaluronat formlarıdır. Normal sinovyal sıvıdaki HA'nın molekül ağırlığı 7.000.000 kadardır; osteoartritli eklemde ise bu 5.000.000 seviyesine düşer⁽⁷⁾.

Synvisc®, çapraz bağlanmış, endojen formlarına göre eklemde daha uzun süre kalabilen, horoz ibiğinden elde edilen fraksiyone HA preparatıdır. Hylan A(sıvı) ve hylan B(jel)nin 4:1 oranında karışımından oluşur. Hylan G-F 20 terimi, %20lik jel kısmını ifade eder. Bu iki formu birbiri ile karşılaştıran bir çalışması

yapılmamıştır, fakat her formuyla ilgili yapılan ayrı çalışmalarda etkileri benzer bulunmuştur⁽⁶⁾. Yüksek molekül ağırlığından dolayı 6-8,5 ay etkinliği söz konusudur. Preparatlar 2 ml'lidir ve tavsiye edilen tedavi rejimi birer hafta arayla 3 enjeksiyondur. Soğuk zincir gereksinimi yoktur.

Orthovisc®, 4-6 ay etki süreli doymuş sodyum hyaluronan çözeltisidir. Horoz ibiğinden elde edilir. 2°-8° arasında saklanması gerekir, soğuk zincir gereksinimi vardır. 1 ve 2 ml'lik preparatları vardır. Diz için tavsiye edilen tedavi rejimi birer hafta arayla 3 enjeksiyondur.

Adant® da doymuş sodyum hyaluronan çözeltisidir, fakat streptococcus zooepidermicus'un fermentasyonu ile elde edilir. Oda sıcaklığında saklanmalıdır. Preparatlar 2,5 ml'dir ve diz için tavsiye edilen tedavi rejimi, birer hafta arayla 5 enjeksiyondur. Etki süresi 6 ay - 1 yıl arasındadır. Soğuk zincir gerekli değildir.

Amerika'da ayrıca, molekül ağırlığı 500.000-730.000 kadar olan Hylagan® isimli bir preparat, Japonya'da Artz® (700.000-800.000), İsviçre'de Artzal® (1.000.000) isimli preparatlar mevcuttur. 2.000.000 molekül ağırlıklı formu (Hylartil-Vet) 1975 senesinden beri veteriner hekimlikte kullanılmaktadır⁽⁶⁾. Bazı hayvan modellerinde ve in vitro olarak, daha yüksek molekül ağırlıklı formların yararlarının daha etkin olduğu gösterilmiş olsa da, çeşitli formlar arasında karşılaştırmalı bir çalışma insan üzerinde henüz yapılmamıştır⁽³⁴⁾.

Klinik Çalışmalar

HA ve viskosuplementasyonun osteoartritteki etkisini göstermek amacıyla bugüne kadar birçok klinik çalışma yapılmıştır. HA, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ancak 1997 yılından beri kullanılmakta olduğundan, çalışmaların genellikle Avrupa, Kanada ve Japonya kaynaklı olduğunu görmekteyiz. ABD kaynaklı ciddi klinik çalışmalara ise 2001 yılından itibaren rastlamaktayız⁽²⁾.

Kanada'da 458 diz üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, yaş ortalaması 65 olan hasta grubunun tedaviden 26 hafta sonraki klinik cevabı ve aktivite düzeyinde değişim oranları %77 ve %76 olarak bulunmuştur. Ortalama 8.2 ay sonra ikinci kür tedavi uygulananlarda (%12) ise bu oranlar %87 ve %84'e çıkmıştır⁽³⁾.

Eklem içi HA ve plasebo (serum fizyolojik) uygulamalarının karşılaştırılması da birçok araştırmacı tarafından yapılmıştır. Huskisson ve Donnelly⁽³⁵⁾, Scale ve ark.⁽¹⁰⁾ ile Wobig ve ark.⁽⁴⁾ 6 aylık takipleri sonucunda

HA sonuçlarını plaseboya göre daha üstün bulurlarken, Henderson ve ark.⁽³⁶⁾ ise ağrı ve fonksiyon parametreleri açısından HA ve plasebo uygulamaları arasında bir fark bulmamışlardır. Yine Lomander ve ark.,⁽⁸⁾ iki grup uygulama arasında bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. HA uygulaması, 60 yaşın üzerinde, orta derecede ağrısı olan hastalarda daha başarılı bulunmuştur.

HA tedavisinin eklem içi steroid uygulaması ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar gibi diğer tedavi seçenekleriyle de karşılaştırılmaları yapılmıştır. Altman ve Moskowitz⁽¹⁾ HA'yi naproksen ve plasebo (serum fizyolojik) ile karşılaştırmışlar; bu randomize ve çok merkezli çalışmanın neticesinde 26 hafta sonunda HA'nin etkisinin en az naprokseninkine eşit ve plasebodan daha üstün olduğunu rapor etmişlerdir. Adams ve ark.,⁽³⁷⁾ da steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlarla yaptıkları karşılaştırmada, 12 hafta sonunda ikisinde de benzer etki, fakat 26 haftanın sonunda HA'te daha üstün etki saptamışlardır.

Jones ve ark., eklem içi HA ve triamsinolon uygulaması arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır⁽³⁸⁾. Leonardini ve ark. ise, eklem içi metilprednizolon uygulamasıyla yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, ilk 4 haftalık sonuçları HA ile benzer bulurken 45 gün sonunda, HA uygulanan hastaların daha az ağrısı olduğunu saptamışlardır⁽³⁹⁾.

Akman ve ark., artroskopik debridman ve eklem içi HA uyguladıkları 57 gonartrozlu hastanın 22 aylık takipleri sonucunda, HA enjeksiyonunun ilk 6 aylık dönemde ağrı ve fonksiyon açısından etkili olduğunu, ancak bu etkinin uzun süre devam etmediğini bildirmişlerdir⁽⁴⁰⁾.

Evanich ve ark., eklem içi HA uyguladıkları 80 dizin 25inde (%31) ağrının hiç hafiflemediğini, geri kalan 55 dizin (%69) ağrıdaki hafifleme oranını ise %65 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir⁽²⁾. Bu son çalışma hariç diğer çalışmalar hangi hasta grubunun viskosuplementasyon tedavisine iyi cevap verdiğini açıklamaktan uzaktır. Evanich ve ark.'nın çalışmasında ise, tedavinin klinik sonuçları hastaların özelliklerine göre kategorize edilmeye çalışılmıştır. Bu araştırmacılara göre HA tedavisinin ağrıya olan etkisi, hastanın yaşıyla değil radyografik olarak osteoartritin derecesiyle ilişkilinken, aktivite seviyesine olan etkisi ise hastanın yaşıyla ilişkilidir. Sonuçta bu araştırmaya göre osteoartritin radyografik olarak derecesi arttıkça tedavi sonunda hastanın ağrısındaki hafifleme miktarı azalmakta, hastanın yaşı arttıkça ise aktivite seviyesi de artış göstermektedir. Ağrıya en iyi cevap, radyografik olarak hafif

veya orta derecede osteoartriti olanlarda alınırken, evre IV osteoartriti olanlarda viskosuplementasyon ağrıyla gidermemektedir. Aynı çalışmada bulunan diğer bir sonuç ise, hasta memnuniyetinin radyografik olarak osteoartritin derecesi ile ilişkili olduğudur. Osteoartritin evresi arttıkça tedavi sonunda hasta memnuniyeti azalmaktadır. Hasta memnuniyeti yaşla ilişkisiz bulunmuştur. Yaş ortalaması 66 olan söz konusu çalışmada, ortalama 10 aylık takip sonunda hasta memnuniyeti %49'dur⁽²⁾. Bu çalışmaya dayanarak, radyografik olarak en hafif osteoartriti olan, daha yaşlı hastaların eklem içi uygulanan HA tedavisinden fonksiyon açısından en fazla yararlanacağını ve ayrıca, yine radyografik olarak en hafif osteoartriti olan hastaların yaşından bağımsız olarak bu tedaviden en fazla memnun kalan hastalar olacağını söyleyebiliriz.

Yan Etkiler

Eklem içi HA uygulamasında yan etki oluşma oranı iki çalışmada, enjeksiyon bölgesinde inatçı inflamasyon çoğunlukta olmak üzere, %8,3 ve %27 (hasta sayısına göre) olarak bildirilmiştir(3,41). Henderson ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %47 olarak bulunmuştur ve geçici ağrı, ödem gibi lokal reaksiyonların ağırlıkta olduğu belirtilmiştir; eklem içi plaseboyla tedavi edilenlerde ise bu oran % 22 bulunmuştur⁽³⁶⁾. Buna karşın, diğer bir çok yayında bu tedavinin lokal yan etki oranının sadece %1 ile %3 arasında olduğu bildirilmektedir⁽⁶⁾. Diğer bir çalışmada, lokal yan etki oranı diz bükülüken medial eklem aralığından uygulama yapılanlarda %5,2; diz bükülü değilken medialden uygulama yapılanlarda %2,4 ve diz lateralinden uygulama yapılanlarda ise %1,5 olarak bildirilmiş, ve lokal yan etkilerin HA'ten çok enjeksiyonun uygulanış şekline bağlı olabileceği belirtilmiştir⁽³⁾.

HA enjeksiyonunu takiben dizde akut psödogut oluşan 2 olgu literatürde bildirilmiştir^(42,43). Dolayısıyla, öyküsünde psödogut olan hastalar bu tedavi şekli için kontr-endikasyon oluşturmaktadırlar.

Literatürde eklem içi HA enjeksiyonunu takiben bildirilmiş sepsis olgusu yoktur fakat bir olguda stafilkokus aureus septik artriti⁽²⁾ (ilk enjeksiyondan 2 hafta sonra), bağışıklık sistemi bozuk olan bir diğer hastanın diz eklemine de kandidiyazis⁽⁴⁴⁾ bildirilmiştir.

Sonuç

Eklem içi uygulanan HA preparatlarının, osteoartritin semptomatik tedavisinde faydalı olduklarını gösteren önemli miktarda kanıt mevcuttur. Yapılan çalışmalar bu faydalı etkinin, anti-inflamatuar ilaçların

aksine, tedavi kesildikten sonra da aylar boyunca devam ettiğini ve semptomların giderilmesinde anti-inflamatuar ilaçlarınkine eşdeğer olduğunu göstermektedir. Bazı klinik çalışmalarda ise bu pozitif etki gösterilememiştir. Söz konusu tedavi ajanlarıyla gerçekçi tedavi stratejileri belirleyebilmemiz için, bu alanda yapılacak daha çok çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Semptomlarda genellikle orta derecede bir azalma olmaktadır ve anti-inflamatuar ilaçlarla birlikte kullanıldıklarındaki etki henüz gösterilmemiştir. Bu preparatların hangi hasta grubunda daha etkili olduğunu gösteren ve tedavi sonuçlarını hastaların özelliklerine göre kategorize eden literatürde sadece bir çalışma bulunabilmiştir. Tedaviye muhtemel yanıtı belirlemede hastanın yaşından ziyade radyografik olarak osteoartritin derecesi daha yardımcı bir kriterdir. Yan etkiler genellikle lokal ve enjeksiyona bağlı gibi gözükmektedir. İnvaziv bir tedavi prosedürü olmasına rağmen, genellikle iyi tolere edilmesi ve eklem kıkırdığına zararlı etkisinin gösterilmemiş olması, çok yaygın kullanılan eklem içi steroidlere olan üstünlükleridir. Bu ajanların eklem kıkırdığına olan etkileri de ileri araştırma ve çalışmalar gerektirmektedir. Tedavinin ekonomik boyutu da hesaba katılması gereken bir konudur.

Klinik Deneyimlerimiz

Eklem içi hyaluronik asit uygulamasını biz 1994 yılından beri (yurt dışından getirterek) uygulamaktayız. Bu tedaviyi, cerrahi için önemli risk faktörleri olan semptomatik hastalara ve konservatif tedaviden (fizik tedavi, zayıflama, diğer anti-inflamatuar ajanlar) fayda görmemiş, radyografik olarak hafif-orta derecede osteoartriti olan hastalara önermekteyiz. Evre 2 kıkırdak lezyonlarında en fazla kullanmakla birlikte, evre 3 ve osteonekrozu olan (lokal kıkırdak defekti) hastalarda da uygulamaktayız. Artroskopisi sırasında lokal kıkırdak defekti saptanan hastalara da ameliyattan 15 gün sonra bu tedaviye başlamaktayız. Bu hastalara aynı zamanda Glukozamin ve Kondroitin Sulfat da veriyoruz. Mekanik semptomu olan, dizinde 10° den fazla varus, 15° den fazla valgus deformitesi, 20° den fazla ekstansiyon kaybı olan ve kuşlara veya kuş tüyüne karşı alerjisi olduğu bilinen hastalara bu tedaviyi önermiyoruz. Uygulama şeklimiz başlangıçta, birer hafta arayla toplam 3 enjeksiyon şeklindeydi. Ancak şu anda, tamamen kişisel görüşümüz olarak, birer hafta arayla toplam 5 enjeksiyon yapmaktayız. Genelde enjeksiyon sonrasında herhangi bir sorun yaşamamakla birlikte, bazı preparatların uygulanmalarından sonra % 5-10 oranında sinovitle karşılaşmakta ve uygulamaya ara vermek zorunda kalmaktayız. Kişisel görüşümüze göre,

re, kombine tedavi içinde viskosuplementasyon tedaviyi gören hastalar, bu tedaviyi almayanlara göre daha çok rahatlamaktadırlar.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Işık Akgün
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
34303 Kocamustafapaşa İstanbul
e-posta: karli@superonline.com

Kaynaklar

1. Altman RD, Moskowitz R: Intraarticular sodium hyaluronate in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998, 25(11):2203-12.
2. Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB, Rydlewicz JA: Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 2001, 390:173-81.
3. Lussier A, Cividino AA, Mc Farlane CA, et al: Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996, 23(9):1579-85.
4. Wobig M, Dickhut A, Wolpert W: Viscosupplementation with hylan G-F 20: A 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998, 20:410-23.
5. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage: Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. In: *Instructional Course Lectures*, Cannon WD Jr(ed), American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL, 1998, 47:487-504.
6. Rosier RN, O'Keefe RJ: Hyaluronic Acid Therapy. In: *Instructional Course Lectures*, Price CT(ed), American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL, 2000, 49:495-502.
7. Dahl LB, Dahl IM, Engstrom-Laurent A, Granath K: Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis* 1985, 44(12):817-22.
8. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al: Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized, double blind, placebo controlled multicenter trial. *Ann Rheum Dis* 1996, 55(7):424-31.
9. Pelletier JP, Pelletier JM: The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J Rheumatol* 1993, 20(Suppl 39):19-24.
10. Scale D, Wobig M, Wolpert W: Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: A treatment study schedule. *Curr Ther Res* 1994, 55:220-32.
11. Balazs EA, Watson D, Duff IF, et al: Hyaluronic acid in synovial fluid. I: Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum* 1967, 10(4):357-75.
12. Balazs EA, Denlinger JL: Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993, 20(Suppl 39): 4-9.
13. Larsen NE, Lombard KM, Parent EG, Balazs EA: Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J Orthop Res* 1992, 10(1):23-32.

14. Fukuda K, Dan H, Takayama M, Kumano F, Saitoh M, Tanaka S: Hyaluronic acid increases proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage in the presence of interleukin - 1. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, 277(3):1672 -5.
15. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K et al: Effects of hyaluronan on the production of stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in bovine articular chondrocytes. *Biomed Res* 1992, 13:343-8.
16. McCarthy MF: Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. *Med Hypotheses* 1998, 50(6):507-10.
17. Comer JS, Kincaid SA, Baird AN, Kammermann JR, Hanson RR Jr, Ogawa Y: Immunolocalization of stromelysin, tumor necrosis factor (TNF) alpha, and TNF receptors in atrophied canine articular cartilage treated with hyaluronic acid and transforming growth factor beta. *Am J Vet Res* 1996, 57(10):1488-96.
18. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G: Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998, 6:14-21.
19. Engstrom - Laurent A: Hyaluronan in joint disease. *J Intern Med* 1997, 242(1):57-60.
20. Zhao M, Yoneda M, Ohashi Y, et al: Evidence for the covalent binding of SHAP, heavy chains of inter-alpha-trypsin inhibitor, to hyaluronan. *J Biol Chem* 1995, 270(44):26657-63.
21. Lindenhayn K, Heilmann HH, Niederhausen T, Walther HU, Pohlentz K: Elimination of tritium-labeled hyaluronic acid from normal and osteoarthritic rabbit knee joints. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997, 35(5):355-63.
22. Antonas KN, Fraser JR, Muirden KD: Distribution of biologically labelled radioactive hyaluronic acid injected into joints. *Ann Rheum Dis* 1973, 32(2):103-11.
23. 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(3):113-22.
24. Ghosh P: The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: Interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1994, 12(1):75-82.
25. Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M: Effects of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1996, 4(2):99-110.
26. Bruise RW, Sullins KE, White NA II, et al: Evaluation of sodium hyaluronate therapy in induced septic arthritis in the horse. *Equine Vet J* 1992, 11(Suppl):18-23.
27. Gaustad G, Larsen S: Comparison of polysulphated glycosaminoglycan and sodium hyaluronate with placebo in treatment of traumatic arthritis in horses. *Equine Vet J* 1995, 27(5):356-62.
28. Kawcak CE, Frisbie DD, Trotter GW, et al: Effects of intravenous administration of sodium hyaluronate on carpal joints in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *Am Vet Res* 1997, 58(10):1132-40.
29. Shimizu C, Yoshioka M, Coutts RD, et al: Long - term effects of hyaluronan on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1998, 6(1):1-9.
30. Yoshioka M, Shimizu C, Harwood FL, Coutts RD, Amiel D: The effects of hyaluronan during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1997, 5(4):251-60.
31. Sonoda M, Harwood FL, Wada Y, Moriya H, Amiel D: The effects of hyaluronan on the meniscus and on the articular cartilage after partial meniscectomy. *Am J Sports Med* 1997, 25(6):755-62.
32. Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, Mickler EA: Effects of intraarticular hyaluronan injection in experimental canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998, 41(6):976-85.
33. Elmali N, Kaygusuz MA, Özen S, Baysal Ö, İnan M, Karakaplan M, Şarlak Ö: The healing effect of intraarticular hyaluronic acid injection on osteoarthritic knee: a study on rabbit knees. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1999, 33(3):211-5.
34. Aviad AD, Houpt JB: The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): How significant is it ? *J Rheumatol* 1994, 21(2):297-301.
35. Huskisson EC, Donnelly S: Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999, 38(7):602-7.
36. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, et al: Intraarticular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: A randomized single center double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994, 53(8):524-9.
37. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, et al: The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee: A Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with NSAIDs, and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995, 3(9):213-26.
38. Jones AC, Patrick M, Doherty S. et al: Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995, 3(4):269-73.
39. Leardini G, Mattara L, Franceschini M, et al: Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol* 1991, 9(4):375-81.
40. Akman Ş, Şen C, Göğüş A, Demirhan M, Kılıçoğlu Ö. The efficacy of intraarticular sodium hyaluronate injection following arthroscopic debridement in the treatment of gonarthrosis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001, 35(2):107-10.
41. Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, Connell DG, Rangno KK: Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995, 22(7):1311-4.
42. Mailliefert JF, Hirschhorn P, Pascaud F, Piroth C, Tavernier C: Letter: Acute attack of chondrocalcinosis after an intraarticular injection of hyaluronan. *Rev Rhum Engl Ed* 1997, 4(10):593-4.
43. Luzar MJ, Altawil B: Pseudogout following intraarticular injection of sodium hyaluronate. *Arthritis Rheum* 1998, 41(5):939-40.
44. Christensson B, Ryd L, Dahlberg L, Lohmander S: Candida albicans arthritis in a nonimmunocompromised patient: Complication of placebo intraarticular injections. *Acta Orthop Scand* 1993, 64(6):695-8.