



Diz osteoartritinde eklemiçi hiyalüronik asit uygulaması ile tıbbi çamur tedavisinin kısa dönem sonuçlarının karşılaştırılması

Bora BOSTAN, Ufuk ŞEN,* Taner GÜNEŞ, Seyyid Ahmet ŞAHİN,
Cengiz ŞEN, Mehmet ERDEM, Ünal ERKORKMAZ#

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,
*Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı, #Biyostatistik Anabilim Dalı

Amaç: Diz osteoartritinde cerrahi tedaviden önce zaman kazandırıcı konservatif yöntemler denenmelidir. Çalışmamızda, diz osteoartritinde tıbbi çamur tedavisinin kısa dönemde ağrı ve fonksiyonlar üzerine etkisi değerlendirildi ve eklemiçi hiyalüronik asit uygulamasıyla karşılaştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya, Amerikan Romatoloji Derneği ölçütlerine göre diz osteoartriti tanısı konan ve yakınmaları üç aydan uzun süren 23 hasta alındı. Kellgren-Lawrence sistemine göre radyografik olarak bütün hastalarda evre 2 veya 3 diz osteoartriti vardı. On iki hastanın (3 erkek, 9 kadın; ort. yaş 54±6.; dağılım 46-67) her iki dizine, günde bir kez, 12 gün süreyle, 45 °C sıcaklıkta ve 30 dakika süreyle, diz üzerine paket tarzında çamur tedavisi uygulandı. On bir hastanın (2 erkek, 9 kadın; ort. yaş 53±9; dağılım 40-66) her iki dizine de, birer hafta arayla üç kez hiyalüronik asit enjeksiyonu uygulandı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrollerinde WOMAC osteoartrit ölçeğinin (Western Ontario and McMaster Universities) ağrı altbölümü, HSS skoru (Hospital for Special Surgery) ve Diz Derneği (Knee Society) fonksiyon skoru ve diz skoru ile ağrı ve fonksiyon açısından değerlendirildi. Çamur tedavisi grubunda ortalama takip süresi 5.9±6.3 ay (dağılım 4-8 ay), hiyalüronik asit grubunda 5.8±0.8 ay (dağılım 5-7 ay) idi.

Sonuçlar: Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası WOMAC, HSS, diz ve fonksiyon skorları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Her iki grup içinde de, işlem öncesine göre işlem sonrasında tüm skorlarda anlamlı iyileşme görüldü (p<0.001). İki grup arasında işlem öncesine göre işlem sonrasındaki değişim yönünden anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

Çıkarımlar: Diz osteoartritinde eklemiçi hiyalüronik asit ve tıbbi çamur uygulamaları hastaların fonksiyonlarında iyileşme ve ağrının azaltılmasında kısa dönemde benzer sonuçlar göstermektedir. Girişim gerektirmemesi, komplikasyonsuz ve düşük maliyetli bir seçenek olması nedeniyle, tıbbi çamur diz osteoartritinde kullanılabilir önemli bir konservatif tedavi seçeneğidir.

Anahtar sözcükler: Hiyalüronik asit/terapötik kullanım; enjeksiyon, eklemiçi; çamur tedavisi; osteoartrit, diz/tedavi; ağrı ölçümü; hasta memnuniyeti; anket.

Osteoartrit en sık görülen kas iskelet sistemi hastalıklarındandır. Diz osteoartritinin cerrahi tedavisi her geçen gün daha da yaygın kullanılsa da, öncelikle hasta eğitimi, aktivite değişikliği, ayakkabı modifikasyonu, breys, analjezik ve antienflamatuvar ilaçlar,

fizik tedavi, eklemiçi hiyalüronik asit uygulamaları gibi konservatif tedavi seçeneklerine de başvurulmalıdır.^[1,2] Birçok çalışmada eklemiçi hiyalüronik asit uygulamalarının ağrı ve aktivite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.^[3-7] Çağdaş kaplıca tıbbi, gele-

neksel ve ampirik niteliklerini günümüze kısmen de olsa taşıyarak kronik hastalıkların tedavisi, önlenmesi ve rehabilitasyonunda kullanılan bir tıp disiplini. Balneoterapi, birçok Avrupa ülkesinde ve ülkemizde kas-iskelet sistemi hastalıklarında sıklıkla kullanılmakta olan tamamlayıcı tıp yöntemleri içinde çok önemli bir yere sahiptir. Balneoterapi, kaplıca tıbbi çerçevesinde termomineral su, çamur ve gaz gibi doğal şifalı faktörlerin yöntem ve dozları belirlenmiş; banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla, seri halde, belirli bir zamanda ve kür tarzında gerçekleştirilen bir uyarı-uyum tedavisidir.^[8] Balneoterapinin osteoartritte ağrı giderilmesinde, fonksiyonların iyileşmesinde ve analjezik kullanımını azaltmada oldukça etkili olduğu belirtilmiştir.^[9-12]

Literatürde, diz osteoartritte balneoterapi yöntemlerinden biri olan tıbbi çamur ile eklemici hiyalüronik asidin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, diz osteoartritte tıbbi çamur ile eklemici hiyalüronik asit uygulamalarının kısa dönemde ağrı ve fonksiyonlar üzerine etkileri değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Hastalar ve yöntem

Geriye dönük bu çalışmada, diz osteoartriti nedeniyle iki farklı tedavi uygulanan hastalar değerlendirildi. Hastaların medikal kayıtları, tedavi öncesi ve sonrası rutin olarak tutulan diz skorlama formları tarandı. Çalışmaya, ACR (American College of Rheumatology) ölçütlerine^[13] göre diz osteoartriti tanısı konan ve yakınmaları üç aydan uzun süren 23 hasta alındı.

Aşağıdaki durumların varlığı çalışma dışı tutulma ölçütü olarak belirlendi: Ortopedik cerrahi girişim öyküsü, alt ekstremiteleri içeren nöromusküler hastalık, akut lomber patolojiler, alt ekstremitede belirgin deformite veya kontraktür (10 dereceden fazla fleksiyon kontraktürü, 7 dereceden fazla varus ve valgus dizler), enflamatuvar hastalık, travma sonrası artroz gelişimi, antikoagülan ilaç kullanımı, son iki ay içinde oral veya parenteral steroid kullanımı, son 12 ay içinde eklemici hiyalüronik asit uygulaması.

Diz osteoartriti radyografik olarak Kellgren-Lawrence sistemine göre sınıflandırıldı.^[14] Buna göre, bütün hastalar evre 2 veya 3 idi. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrollerinde WOMAC osteoartrit ölçeğinin (Western Ontario and McMaster Universities) ağrı bölümü (0-25 puan),^[15] HSS sko-

ru (Hospital for Special Surgery)^[16] ve Diz Derneği (Knee Society) fonksiyon skoru ve diz skoru^[17] ile ağrı ve fonksiyon açısından değerlendirildi.

On bir hastanın (2 erkek, 9 kadın; ort. yaş 53±9; dağılım 40-66) her iki dizine de, birer hafta arayla üç kez hiyalüronik asit (Orthovisc, Anika Therapeutics, Woburn, MA, ABD) uygulandı. Bu grupta 10 diz evre 2, 12 diz de evre 3 osteoartrit olarak değerlendirildi. Bu hastaların ortalama takip süresi 5.8±0.8 ay (dağılım 5-7 ay) idi.

Diğer grupta, 12 hastanın (3 erkek, 9 kadın; ort. yaş 54±6.; dağılım 46-67) her iki dizine tıbbi çamur tedavisi uygulandı. Bu dizlerin 12'sinde evre 2, 12'sinde evre 3 osteoartrit vardı. Bu gruptaki ortalama takip süresi 5.9±6.3 ay (dağılım 4-8 ay) idi.

Çalışmamızda uyguladığımız tıbbi çamurun (Spa Care, Denizli) Sağlık Bakanlığı'nın analiz raporlarına göre içeriği şu şekildedir: Su %63, mineral (kuru maddenin) %86, hümik asit 3.94 gr/l, bitüminöz maddeler 3.66 gr/l, hemisellüloz ve selüloz 17.37 gr/l, lignin ve hümin 75.57 gr/l, pektin ve karbonhidrat 2.66 gr/l, hidrojen sülfid 0.014 gr/l, iyot 0.66 gr/l; inorganik maddeler toplamı 627 gr/l ve organik maddeler toplamı 102.20 gr/l. Tedavi günde bir kez, hafta içi beş gün olmak üzere, 12 gün süreyle, 45 °C sıcaklıkta ve 30 dakika süreyle diz üzerine paket tarzında uygulandı. Çamur 3 cm kalınlığında ve patellanın 5 cm üstü ve altını kapsayacak şekilde diz bölgesine yaygın olarak sürüldü ve etkinliği arttırmak için üzeri jelatinle kapatıldı. Uyguladığımız tıbbi çamur tedavi programı, bu konu ile ilgili yapılan benzer çalışmalar ile poliklinik şartlarımız gözetilerek, etkili olabilecek en düşük düzeyde kür programı şeklinde planlandı.^[18-20]

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızda kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre normal dağılım gösterdiğinden, iki grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t-testi, her bir grup içindeki işlem öncesi ve işlem sonrası değerlerin karşılaştırılmasında bağımlı iki örneklem t-testi, işlem öncesine göre işlem sonrasındaki değişimlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında ise tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Tüm değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma ile ifade edildi; *p* değeri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar SPSS istatistik paket programı ile yapıldı.

Tablo 1

İki tedavi grubunda uygulama öncesi ve sonrası elde edilen değerler

	Hyalüronik asit (22 diz)		Tıbbi çamur (24 diz)		p^1	p^2	p^3	p^4
	Önce	Sonra	Önce	Sonra				
HSS skoru	75.6±8.5	83.6±6.0	78.1±9.7	86.9±9.6	0.376	0.183	<0.001	0.719
Diz fonksiyon skoru	64.7±13.5	73.8±11.5	63.9±19.3	80.5±13.6	0.873	0.096	<0.001	0.061
Diz skoru	74.3±11.1	88.3±6.1	74.9±14.9	86.4±11.4	0.882	0.503	<0.001	0.473
WOMAC ölçeği	11.9±2.9	6.5±2.2	11.8±1.9	6.1±1.6	0.940	0.644	<0.001	0.566

HSS: Hospital for Special Surgery; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities.

 p^1 : İki grubun tedavi öncesi değerleri arasında karşılaştırma; p^2 : İki grubun tedavi sonrası değerleri arasında karşılaştırma; p^3 : Her grup içinde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında karşılaştırma; p^4 : İki grup arasında tedavi öncesi-sonrası değişim için karşılaştırma.

Sonuçlar

İki grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen WOMAC, HSS, diz ve fonksiyon skorları Tablo 1’de gösterildi. Tüm değişkenler yönünden hem tedavi öncesi hem de sonrası ölçümlerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Her iki grup içinde de, işlem öncesine göre işlem sonrasındaki değerler anlamlı iyileşme gösterdi ($p<0.001$). İki grup arasında işlem öncesine göre işlem sonrasındaki değişim yönünden anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tartışma

Ciddi sakatlık nedenlerinden biri olan diz osteoartritinde cerrahi tedavi ile iyi sonuçlar alınabilmektedir. Ancak, cerrahi tedavi her evredeki osteoartrit için uygun olmayabilir ve cerrahi tedaviye karar verirken buna ait riskleri göz önünde bulundurmak gerekir. Ayrıca, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar da bulunmaktadır.^[21] Erken tanı ile konservatif tedavi yöntemleri öncelikli tedavi seçeneği olmalıdır.^[1,2] Bu konservatif tedavi seçeneklerinden olan analjezik ve antiinflamatuvarlar mide-bağırsak sistemindeki yan etkileri bakımından ciddi komplikasyonlar ve ekonomik yük getirmektedir.^[22]

Eklemiçi hyalüronik asit uygulamaları diz osteoartritinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[3-7] Etki mekanizmaları, canlı kondrosit sayısının artırılması, kırıkdağın yüzeyel amorf tabakasının kalınlığının ve yapısının geliştirilmesi, sinovyum ve menisküste nitrik oksit üretiminin engellenmesi, kondrosit apoptozunun engellenmesi, sinovyumdaki matriks metalloproteinaz 3 ve interlökin 1 betanın “down” regülasyonu olarak sıralanabilir.^[23-26] Hyalüronik asit uygulamalarına bağlı nadir de olsa yan etkiler bildi-

rilmiştir.^[27,28] Çalışmamızda hyalüronik asit uygulanan hastalarda lokal ve sistemik yan etki gözlenmedi. Hastaların hepsinde, enjeksiyon öncesine göre, son kontrollerde WOMAC ölçeğinin ağrı bölümü, HSS, Diz Derneği fonksiyon ve diz skorlarında anlamlı iyileşme görüldü ($p<0.001$).

Tıbbi çamur tedavisi, ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede uzun yıllardan beri kas-iskelet sistemi hastalıklarında kullanılan ve tatmin edici sonuçlar alınan yöntemlerden biridir. Fransa, Almanya, İtalya ve Doğu Avrupa ülkelerinde ağrıyı iyileştirme başarılarından dolayı oldukça yaygındır.^[29] Diz osteoartriti tedavisinde kullanılan tıbbi çamurların, bölgesel farklılıklara bağlı olarak içerikleri de değişmektedir. Bu içerik farklılıklarına rağmen, tıbbi çamur tedavisinin osteoartritli hastalarda ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler sağladığını gösteren çalışmalar vardır.^[18-20,29-31] Tıbbi çamurun bildirilen olası etki mekanizmaları, tümör nekroz faktör alfa-1 (TNF alfa) azaltarak enflamatuvar reaksiyonu ve kırıkdağ hasarının azaltılması, nitrik oksit ve miyeloperoksidazın serum düzeylerinin azaltılarak kırıkdağ hemostazının sağlanması, enflamatuvar mediatörler olan prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) serum düzeylerinin azaltılması olarak sıralanabilir.^[32-34] Termal uyarı sonucu noradrenalin, kortizol ve beta-endorfinlerin serum düzeylerindeki artış sonucu antiinflamatuvar ve analjezik etkinin meydana geldiği de kabul edilmektedir.^[35,36] Kırıkdağ koruyucu olan insülin benzeri büyüme faktör 1’de (IGF-1) artışa yol açtığı da belirtilmektedir.^[29] Pönsin ve ark.^[37] tarafından yapılan bir çalışmada ise, tıbbi çamur tedavisi sonrasında lazer-Doppler akım ölçme ile cilt kan dolaşımının arttığı saptanmıştır. Bu nedenle, çamur tedavisinin lokal mekanizmalar

yoluyla, muhtemelen transkutanöz iyon transferiyle etkili olduğu bildirilmiştir.^[37] Ayrıca, bir grup çalışmada ise, cilt yoluyla emilen sülfür minerallerinin analjezik etki meydana getirdiği bildirilmiştir.^[35,36,38] Mazzulla ve ark.^[39] çamurun içinde bulunan sülfürün cilt matriksinde karoten, vitaminler ve fitosterollerini açığa çıkardığını, bunun sonucunda antienflamatuvar etki meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Dejeneratif eklem hastalıklarında akut dönem geçtikten sonra yapılan soğuk uygulamaları, bir yandan serbest sinir uçlarında Na-K pompasının aktivitesinde ve repolarizasyon ve uyarılabilirlikte azalma oluşturarak ağrı eşliğini yükseltirken, diğer yandan da sinir ileti hızında yavaşlama ve kapı-kontrol mekanizmaları aracılığı ile ağrı giderici etki göstermektedir. Lokal sıcak uygulamaları ise, oluşan vazodilatasyon ile kan akımı, metabolizma ve bağ dokusunun viskoelastisitesini artırarak ve kas spazmının çözülmesine yol açarak ağrıyı azaltmaktadır.^[40,41]

Diz osteoartritte tıbbi çamur kullanılmasıyla ilgili yayımlanmış bir meta-analiz olmamakla birlikte, tıbbi çamur kullanımıyla iyi sonuçlar alındığını bildiren bazı çalışmalar vardır. Cutović ve ark.^[42] diz osteoartritte kaplıca termomineral su ve çamur tedavisi ile sadece kaplıca termomineral su tedavisinin etkinliğini araştırmışlar ve ikisinin birlikte kullanılmasının ağrının giderilmesi ve fonksiyonların düzelmesinde daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada, termomineral su ve tıbbi çamur tedavilerinin diz osteoartritte etkili olduğu belirtilmiştir.^[19] Odabaşı ve ark.^[20] çalışmalarında, diz osteoartriti hastalarda cilt üzerine doğrudan uygulanan tıbbi çamurun dolaylı uygulanan tıbbi çamura göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Flusser ve ark.^[43] da, tıbbi çamur tedavisinin diz osteoartritte geleneksel tıbbi tedavilere yardımcı olarak kullanılabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Tıbbi çamur, diz osteoartriti dışında lomber spondilozda da kullanılmaktadır. Lomber spondilozda tıbbi çamur tedavisinin ağrının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir.^[10,44] Çalışmamızda, tıbbi çamur tedavisi uygulanan hastaların hepsinde, tedavi öncesine göre, son kontrollerde WOMAC ölçeğinin ağrı bölümü, HSS skoru, Diz Derneği fonksiyon ve diz skorlarında anlamlı iyileşme görülmüştür.

Osteoartritte en sık kullanılan konservatif tedavi yöntemlerinden ikisi analjezik ve antienflamatuvar ilaçlar ve eklemiçi hiyalüronik asit enjeksiyonlarıdır.

Analjezik ve antienflamatuvar ilaçların kullanımında yaygın olarak gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Hiyalüronik asit enjeksiyonlarında ise, nadir de olsa, lokal veya sistemik yan etkiler görülmekte ve eklemiçi giriş gerekmektedir. Sayılan bu dezavantajlar çamur tedavisini daha tercih edilebilir bir yöntem haline getirebilir; çünkü, uygulamaya bağlı hiçbir yan etki olasılığı yoktur, ek girişim gerekmemektedir ve kolaylıkla tekrarlanabilir bir işlemdir. Her bir yöntemin maliyeti de önemli bir farklılık oluşturmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız tıbbi çamurun tedavi süresince hasta başına maliyeti yaklaşık 30 TL'dir. Buna karşın, hiyalüronik asit ve benzerlerinin hasta başına maliyeti ise yaklaşık 200 TL olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenmediğinden hiyalüronik asit bedeli tamamen hasta tarafından karşılanmakta, tıbbi çamur uygulaması ise SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) kapsamında bulunduğundan, bedeli Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaktadır. Bu yönü ile tıbbi çamur uygulamasının hasta ve kurum açısından oldukça ekonomik olduğu görülmektedir.

Diz osteoartriti tedavisinde kullanılan tıbbi çamur tedavisine ilişkin literatürde herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir.^[18-20] Çalışmamızda da, tıbbi çamur uygulaması sırasında herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Buna karşın, çalışmamızda görülmemesine rağmen, diz osteoartriti tedavisinde kullanılan hiyalüronik asidin bazı lokal veya sistemik yan etkileri bildirilmiştir.^[27,28]

Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri randomize olmamasıdır. Çalışmamız, iki farklı kliniğin hasta grupları düzenlenerek oluşturulduğundan, gruplar rastgele seçilmemiştir. Bir diğer kısıtlılığı geriye dönük olmasıdır. Ayrıca, takip süremiz ve olgu sayımız kısıtlıdır. Ancak, konu ile ilgili çalışmalara bakıldığında, takip süresi ve olgu sayısının anlamlı sonuç elde edilmesi bakımından yeterli olduğu görülmektedir.

Her iki tedavi seçeneğinin de diz osteoartritte ameliyat endikasyonu tam olmayan, genel sağlık durumu ameliyat olmaya elverişli olmayan ve ameliyat olmayı kabul etmeyen hastaların tedavisinde zaman kazandıran ve invaziv olmayan yöntemler olduğu düşüncesindeyiz. Her iki tedavi seçeneğinin de sorgulandığı başka bir çalışmaya rastlamadığımızdan, çalışmamızın bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutacağı inancındayız.

Sonuç olarak, her iki yöntemle hastalarımızda elde ettiğimiz benzer klinik sonuçlar nedeniyle ve olası komplikasyonlar ve riskler göz önüne alındığında, tıbbi çamur tedavisinin komplikasyon riski olmaması ve tedavi maliyetinin düşük olması bu tedaviyi evre 2-3 osteoartritte kullanılabilecek etkili bir konservatif tedavi seçeneği haline getirmektedir. Ancak, iki yöntemin karşılaştırıldığı orta-uzun dönem sonuçları veren, daha geniş, ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, Schenck RC Jr, Dennis DA, Coutts RD. The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(385):36-45.
- Leslie M. Knee osteoarthritis management therapies. *Pain Manag Nurs* 2000;1:51-7.
- Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002;162:292-8.
- Bunyaratavej N, Chan KM, Subramanian N. Treatment of painful osteoarthritis of the knee with hyaluronic acid. Results of a multicenter Asian study. *J Med Assoc Thai* 2001;84 Suppl 2:S576-81.
- Waddell D, Rein A, Panarites C, Coleman PM, Weiss C. Cost implications of introducing an alternative treatment for patients with osteoarthritis of the knee in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2001;7:981-91.
- Ayral X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:609-26.
- Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(385):130-43.
- Karagülle MZ. Kaplıca tedavisinin etkinliği. *Klinik Gelişim* 2000;13:258-61.
- Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M. Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study. *Rheumatol Int* 1995; 15:65-8.
- Nguyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: follow-up after 6 months. A randomized controlled trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:77-81.
- Sukenik S, Flusser D, Codish S, Abu-Shakra M. Balneotherapy at the Dead Sea area for knee osteoarthritis. *Isr Med Assoc J* 1999;1:83-5.
- Guillemin F, Virion JM, Escudier P, De Talancé N, Weryha G. Effect on osteoarthritis of spa therapy at Bourbonne-les-Bains. *Joint Bone Spine* 2001;68:499-503.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
- Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, Shine J. A comparison of four models of total knee-replacement prostheses. *J Bone Joint Surg [Am]* 1976;58:754-65.
- Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(248):13-4.
- Şen U, Karagülle MZ, Karagülle M. Diz osteoartrisinde peloidoterapinin etkinliği. *Romatizma* 2007;22:55-9.
- Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yiğit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2007;74:60-5.
- Odabaşı E, Turan M, Erdem H, Tekbas F. Does mud pack treatment have any chemical effect? A randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med* 2008; 14:559-65.
- Watterson JR, Esdaile JM. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:277-84.
- Smalley WE, Griffin MR, Fought RL, Ray WA. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Intern Med* 1996;11:461-9.
- Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:371-81.
- Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model. *J Orthop Res* 2001;19:500-3.
- Díaz-Gallego L, Prieto JG, Coronel P, Gamazo LE, Gimeno M, Alvarez AI. Apoptosis and nitric oxide in an experimental model of osteoarthritis in rabbit after hyaluronic acid treatment. *J Orthop Res* 2005;23:1370-6.
- 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.
- Martens PB. Bilateral symmetric inflammatory reaction to

- hylan G-F 20 injection. *Arthritis Rheum* 2001;44:978-9.
28. Allen E, Krohn K. Adverse reaction to Hylan GF-20. *J Rheumatol* 2000;27:1572.
 29. Bellometti S, Cecchetti M, Galzigna L. Mud pack therapy in osteoarthrosis. Changes in serum levels of chondrocyte markers. *Clin Chim Acta* 1997;268:101-6.
 30. Galzigna L, Ceschi-Berrini C, Moschin E, Tolomio C. Thermal mud-pack as an anti-inflammatory treatment. *Biomed Pharmacother* 1998;52:408-9.
 31. Kristof O, Gatzem M, Hellenbrecht D, Saller R. Analgesic efficacy of the serial application of a sulfurated mud bath at home. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000;7:233-6.
 32. Bellometti S, Galzigna L, Richelmi P, Gregotti C, Bertè F. Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by mud pack treatment in osteoarthrotic patients. *Int J Tissue React* 2002;24:57-64.
 33. Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, Richelmi P, Bertè F. Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000;20:69-80.
 34. Bellometti S, Galzigna L. Serum levels of a prostaglandin and a leukotriene after thermal mud pack therapy. *J Investig Med* 1998;46:140-5.
 35. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int* 2005;25:220-4.
 36. Codish S, Abu-Shakra M, Flusser D, Friger M, Sukenik S. Mud compress therapy for the hands of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:49-54.
 37. Poensin D, Carpentier PH, Féchoz C, Gasparini S. Effects of mud pack treatment on skin microcirculation. *Joint Bone Spine* 2003;70:367-70.
 38. Tishler M, Rosenberg O, Levy O, Elias I, Amit-Vazina M. The effect of balneotherapy on osteoarthritis. Is an intermittent regimen effective? *Eur J Intern Med* 2004;15:93-6.
 39. Mazzulla S, Chimenti R, Sesti S, De Stefano S, Morrone M, Martino G. Effect of sulphurous Bioglea on psoriasis. *Clin Ter* 2004;155:499-504. [Abstract]
 40. Koyuncu H. Yüzeyel ısıtıcılar. In: Sarı H, Tüzün Ş, Akgün K, editörler. *Hareket sistemi hastalıklarında fiziksel tıp yöntemleri*. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s. 43-50.
 41. Weber DC, Brown AW. Physical agent modalities. In: Braddom RL, editor. *Physical medicine and rehabilitation*. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders; 2000. p. 440-58.
 42. Cutović M, Jović S, Konstantinović L, Lazović M, Jovanović T, Vesović V. The effects of balneotherapy on knee osteoarthritis. *Med Pregl* 2006;59 Suppl 1:47-50. [Abstract]
 43. Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M, Codish S, Sukenik S. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. *J Clin Rheumatol* 2002;8:197-203.
 44. Klimiuk PA, Muklewicz E, Sierakowski S. Therapeutic efficacy of peloid plasters in the treatment of osteoarthritis of the peripheral joints and spondylosis. *Pol Merkur Lekarski* 2004;16:344-7. [Abstract]