

## Comparison of the Effects of Intra-articular Hyaluronic Acid and Tenoxicam on Pain and Knee Joint Functions in Knee Osteoarthritis

### Diz Osteoartritinde İntraartiküler Hialüronik Asit ve Tenoksikamın Ağrı ve Diz Eklem Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Recai Özkılıç<sup>1\*</sup>, Tolgahan Kuru<sup>2</sup>, Serdar İpek<sup>3</sup>, Ekrem Keskin<sup>4</sup>, Cengiz Işık<sup>5</sup>, Yasin Emre Kaya<sup>5</sup>

1. Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Düzce, Türkiye

2. Başakşehir Devlet Hastanesi Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

3. Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Aksaray, Türkiye

4. S. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

5. Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Bolu, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** The objective of this study is comparing the effects of intra-articular hyaluronic acid (HA) and tenoxicam applications on joint range of motion (ROM) and pain in patients with gonarthrosis.

**Patients and Method:** This study was designed as prospective, non-randomized controlled, and single-blinded trial. 60 patients diagnosed with Grade II and Grade III osteoarthritis (OA) according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria were consecutively enrolled. Patients were divided into two groups whereby the first group received intra-articular HA three times a week and the other group received a single dose intra-articular tenoxicam. Pre-treatment and after-treatment VAS and ROM values of the groups were compared.

**Results:** In the HA Group, 20 patients (66.6%) were female, 10 patients (33.3%) were male and the mean age of them was 59.6 years (range 45-75 years). In the Tenoxicam Group, 24 patients (80%) were female, 6 (20%) patients were male, and the average age of this group was 61.5 years (range 45-75 years). VAS scores knee flexion and extension ROM values on the 1st day, the 15th day, the 1st month, the 2nd month, and the 3rd month after the treatment, significantly improved in both groups ( $p < 0.05$ ). When the change levels in the groups were compared, the changes in the Tenoxicam Group were more prominent in the early period, but there was no difference between the two groups in terms of the 3rd-month values after the treatment ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** It was seen that intra-articular HA and tenoxicam administration seem to be effective and reliable methods in Grade 2-3 knee OA patients; but tenoxicam was more effective in reducing pain and relieving joint movements compared to HA injection in the early periods.

Key Words: Osteoarthritis; Tenoxicam; Hyaluronic Acid

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada gonartrozlu hastalarda intraartiküler hialüronik asit (HA) ve tenoksikam uygulanmasının eklem hareket açıklığı (EHA) ve ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışma prospektif, randomize olmayan kontrollü ve tek kör olarak planlanmıştır. ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre Grade II ve Grade III osteoartrit (OA) tanısı konulmuş 60 hasta çalışmaya ardışık olarak alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba birer hafta arayla 3 doz intraartiküler HA, diğer gruba ise tek doz intraartiküler tenoksikam uygulandı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası VAS ve EHA değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** HA Grubu'nda yer alan hastaların 20'si (%66.6) kadın, 10'u (%33.3) erkek ve bu hastaların yaş ortalaması 59.6 (yaş aralığı 45-75) yıl idi. Tenoksikam Grubu'nda yer alan hastaların 24'ü (%80) kadın, 6'sı (%20) erkekti ve bu grubun yaş ortalaması 61.5 (yaş aralığı 45-75) yıl idi. Tedavi sonrası her iki grupta da tedavi öncesine göre 1. Gün, 15. Gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinde VAS, dizin fleksiyon ve ekstansiyon EHA'sında artış saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Gruplar arası değişim miktarları karşılaştırıldığında, erken dönemde Tenoksikam Grubu'ndaki değişiklikler daha belirgindi fakat tedavi sonrası 3. ay değerlerinde iki grup açısından fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Grade 2-3 diz OA'li hastalarda intraartiküler HA ve tenoksikam uygulamalarının etkin ve güvenilir yöntemler olduğu; fakat tenoksikamın HA'ya göre erken dönemde ağrıyı azaltma ve EHA'yı arttırmada daha etkili olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Tenoksikam, Hialüronik Asit

Geliş Tarihi: 27.04.2018/ Kabul Tarihi: 04.06.2018 / Yayınlanma Tarihi: 13.11.2018

\*Sorumlu Yazar: Recai Özkılıç, Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Düzce Türkiye. Tel:05058727597 Fax: 03805497819  
e-mail: recai\_zkl@yahoo.com.tr

**D**iz osteoartrit (OA) tedavisinde amaç kıkırdak ve diğer yapıların hasarını önlemek, ağrıyı azaltmak, mevcut eklem hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak ve sekonder fonksiyonel yetmezliği azaltmaktır [1,2]. Bu amaçla analjezikler, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), fizik tedavi ajanları ve çeşitli intraartiküler enjeksiyonlar tanımlanmış, bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda cerrahi girişimler önerilmiştir [3-5]. Hyalüronik asit (HA), bir glukozaminoglikan türevi olup sinovyal sıvıda bulunan majör yapılandıdır. Bu bağlamda diz OA'sında, intraartiküler HA suplemantasyonunun ağrıyı azaltmada ve eklem fonksiyonunu iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir [4]. Göreceli olarak yüksek maliyeti en önemli dezavantajdır [4,5]. Diğer yandan tenoksikam, oksikam sınıfından bir NSAİİ olup uzun yarı ömürlü olması özelliğiyle diz ve omuz eklemi içi uygulamaları ağrı yönetiminde sıkça kullanılmaktadır [6]. Yine tenoksikamın yapılan invitro çalışmalarda OA'lı kartilaj dokusunda faydalı olabileceği ve kıkırdaktan ziyade sinovyumda biriktiği, kondroprotektif etkili olduğu, proteoglikanaz ve kollagenaz enzimlerini inhibe ederek kıkırdak yıkımını azalttığı ve böylece dejenerasyonun ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir [7-9]. Literatürde Ha ve tenoksikam uygulamalarının etkinliğinin değerlendirildiği bir çok klinik ve deneysel çalışma bulunmaktadır [7-18]. Her iki yöntem de genel olarak etkili bulunurken, bu iki yöntemin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Sonuç olarak, bu çalışmada gonartroz tanısıyla takip edilen hastalarda intraartiküler HA ve tenoksikam uygulanmasının eklem hareket açıklığı (EHA) ve ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

**Çalışma Dizayını:**Bu çalışma prospektif, randomize olmayan kontrollü ve tek kör olarak planlanmıştır. Mayıs 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniği'ne diz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalardan ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre klinik ve radyolojik olarak Grade II ve Grade III OA tanısı konulmuş 60 hasta çalışmaya ardışık olarak alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba intraartiküler HA, diğer gruba ise intraartiküler tenoksikam tek doz uygulandı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

**Çalışma protokolü** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: 2012/72). Katılımcılar çalışma prosedürü

hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam alınmıştır.

**Dahil edilme kriterleri:** ACR kriterlerine göre idio-patik gonartroz tanısı konması, 38 yaş üzerinde olma, Direkt grafide Kellegren-Lawrence evrelendirilmesine göre tedaviye alınacak dizin Grade II veya Grade III düzeyinde olması, çalışmanın başlangıcından önceki bir hafta içinde, analjezik, kas gevşetici ve NSAİİ kullanmamış olması, Son 1 ay içinde oral/IM steroid almamış olması, son 3 ay içinde intraartiküler ilaç uygulanmamış veya travmaya maruz kalmamış olması, herhangi bir nedenden dolayı diz cerrahisi hikayesi olmaması, çalışmaya alınan dizde varikoz genişlemeler veya cilt lezyonu olmaması, alt ekstremitte hemiparezi olmaması, inflamatuvar, enfeksiyöz, endokrinolojik, tümoral veya ciddi dekompanse sistemik hastalığının olmaması dahil edilme kriterleri olarak belirlenmiştir.

**Dışlama Kriterleri:** Gebe ya da gebelik şüphesi olanlar, çocuk emziren kadınlar, ilaç allerjisi ya da hipersensitivitesi olanlar, ağır sistemik hastalığı olanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

**İntraartiküler enjeksiyon protokolleri:** HA Grubu (n:30): İntraartiküler HA (20mg 2ml synocrom, Nobel® ilaç) haftalık tek doz olarak 3 hafta uygulandı. Tenoksikam Grubu (n:30): İntraartiküler tenoksikam (20mg 2ml oksamen L, Mustafa Nevzat® ilaç) tek doz olarak uygulandı.

Tüm hastalar diz 90° fleksiyonda oturur pozisyonda anterolateral portal giriş yerinden intraartiküler enjeksiyon yapıldı. Diz anterolateral portal giriş yeri elle patella palpe edildikten sonra patellanın inferolateral kenarı patellar tendonun laterali ve tibia lateral plato-sunun süperioru arasında kalan alan işaretlendi. Sonra iğnenin ucu diz ekleminin medial ve posterioruna doğru ilerletildi. Eklem kapsülü geçildikten sonra rezistansın yokluğu hissedildiğinde enjeksiyon materyali eklem içine yavaş biçimde verildi. Enjeksiyon için 21Gauç x 1.(0.8x40 mm) yeşil uçlu iğne kullanıldı [10].

**Değerlendirme Parametreleri:** Çalışmaya alınan tüm hastalara başlangıçta eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein, rutin biyokimya, tam kan sayımı ve idrar tahlili yapıldı. Hastaların AP ve lateral radyografileri ile direkt grafileri çekildi. Tüm hastalar aynı muayene odasında değerlendirildi ve demografik verileri kayıt altına alındı. Hastalara yapılacak intraartiküler enjeksiyon hakkında anlayacakları tarzda bilgi verildi.

Hastaların ağrıları Vizüel analog skala (VAS) skoru ile değerlendirildi (0=Ağrı yok, 10= Şimdiye kadar hissedilen en şiddetli ağrı deneyimi). Hastalar enjeksiyon öncesi ve takiplerde aynı hekim tarafından hemşire eşliğinde muayene edildi. Kliniğimizdeki farklı bir hekim tarafından hemşire eşliğinde tüm enjeksiyon işlemleri yapıldı. Hastalar tedavinin öncesi ve sonraki 1. ve 15. günler ile 1, 2 ve 3. aylar olmak üzere toplam 6 kez görüldü. Tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere göre farklı bir hekim tarafından (kör) olarak değerlendirildi. Eklem Hareket Açıklığı (EHA): Her kontrolde ağrısız diz fleksiyon ve ekstansiyon derecesi gonyometre ile ölçüldü.

Radyolojik değerlendirme: Hastaların anterior-posterior ve lateral radyografileri Kellegren- Lawrence radyolojik evrelendirmesine göre değerlendirildi.

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

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizleri için SPSS 15.0 istatistiksel analiz paket programı kullanılmıştır. Aynı hasta için öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında uygun test tekniğini belirlemek amacı ile normallik testi yapılmış ve değişkenlerin normal dağılım göstermediği belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması amacı ile Wilcoxon Test tekniği kullanılmıştır. Ayrıca farklı ilaç verilen hastaların farklı periyotlarda ölçülen VAS, fleksiyon ve ekstansiyon değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Çalışmada anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) 0,05 kabul edilmiş ve analizler sonucu elde edilen p değerleri 0,05 anlamlılık düzeyi ile karşılaştırılmıştır.

## BULGULAR

Hyalüronik asit Grubu'nda yer alan hastalardan 20'si (%66.6) kadın, 10'u (%33.3) erkek ve yaş ortalaması 59.6 (yaş aralığı 45-75) yıl idi. Bu hastalardan (Kellegren-Lawrence radyolojik evrelendirmesine göre) 12'sine (%40) Grade II, 18'ine (%60) Grade III gonartroz tanısı konuldu. Tenoksikam Grubu'nda yer alan hastalardan 24'ü (%80) kadın, 6'sı (%20) erkekti ve grubun yaş ortalaması 61.5 (yaş aralığı 45-75) yıl idi. Bu hastalardan (Kellegren-Lawrence radyolojik evrelendirmesine göre tablo 3) 11'ine (%36.6) Grade II, 19'una (%63.3) Grade III gonartroz tanısı kondu.

Hyalüronik Asit Grubuna Ait Veriler: Hyalüronik asit

Grubu'nda, tedavi sonrası 1. gün, 15. gün, 1. ay ve 2. ay VAS değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (hepsi için  $p<0.05$ ). Birinci günde 10 hastada, 15. günde 8 hastada, 1. ayda 6 hastada, 2. ve 3. aylarda ise 6 hastada öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşitti (Tablo 1).

Hyalüronik asit Grubu'nda, tedavi sonrası 1. gün, 15. gün, 1. ay ve 2. ay fleksiyon değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (hepsi için  $p<0.05$ ). Birinci günde 16 hastada, 15. günde 16 hastada, 1. ayda 13 hastada, 2. ayda 13 hastada ve 3. ayda ise 14 hastada öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşitti (Tablo 2).

Hyalüronik asit Grubu'nda, tedavi sonrası 1. gün, 15. gün, 1. ay ve 2. ay ekstansiyon değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (hepsi için  $p<0.05$ ). Birinci günde 16 hastada, 15. günde 16 hastada, 1. ayda 13 hastada, 2. ayda 13 hastada ve 3. ayda ise 14 hastada öncesi ve sonrası değerleri birbirine eşitti (Tablo 3).

Tenoksikam Grubuna Ait Veriler: Tenoksikam Grubu'nda, tedavi sonrası 1. gün, 15. gün, 1. ay ve 2. ay VAS değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük iken (Tablo 4); fleksiyon (Tablo 5) ve ekstansiyon (Tablo 6) değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti (hepsi için  $p<0.05$ ).

Tenoksikam ve Hyalüronik Asit Gruplarının Karşılaştırılması: Hyalüronik Asit ve tenoksikam gruplarının tedavi öncesi VAS değerleri arasında fark saptanmazken ( $p>0.005$ ); tedavi sonrası 1. gün, 15. gün, 1. ay ve 2. ay VAS skorları tenoksikam grubunda daha düşüktü (hepsi için  $p<0.05$ ). Ancak 3. ay VAS skorları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

Hyalüronik Asit ve tenoksikam gruplarının tedavi öncesi fleksiyon değerleri arasında fark saptanmazken ( $p>0.005$ ); tedavi sonrası 1. gün ve 15. Günde tenoksikam grubunda daha yüksekti (hepsi için  $p<0.05$ ). Ancak sonraki ölçümlerde iki grup arasında fark saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Hyalüronik Asit ve tenoksikam gruplarının tedavi öncesi ekstansiyon değerleri arasında fark saptanmazken ( $p>0.005$ ); tedavi sonrası 1. gün ve 15. Günde tenoksikam grubunda daha yüksekti (hepsi için  $p<0.05$ ). Ancak sonraki ölçümlerde ekstansiyon değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ ) (Tablo 9).

Tablo 1: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Hyalüronik Asit Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	19	1	10	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değeri	30	4,20	2,75				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	21	1	8	<0,001*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değeri	30	3,93	2,29				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	24	0	6	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değeri	30	3,30	2,09				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	24	0	6	<0,001*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değeri	30	3,30	2,04				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	6,93	1,55	24	0	6	<0,001*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değeri	30	2,87	2,37				

Tablo 2: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Fleksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

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

\*p<0,05

Tablo 3: Hyalüronik Asit Grubunda İlaç Verilmeden Önceki ve Sonraki Ekstansiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Hyalüronik Asit Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11	1	10	19	0,044*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değeri	30	-3,83	5,68				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11	0	10	20	0,004*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değeri	30	-3,50	5,44				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11	0	14	16	0,001*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-2,33	4,10				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11	0	16	14	<0,001*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,50	3,51				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-6,17	6,11	0	16	14	<0,001*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,67	3,79				

\*p<0,05

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

Tenoksikam Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değeri	30	0,30	0,99				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	<0,001*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değeri	30	1,43	1,55				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değeri	30	2,07	1,72				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	<0,001*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değeri	30	2,20	1,40				
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	30	7,23	1,57	30	0	0	<0,001*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değeri	30	2,07	1,46				

\*p<0,05

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

Tenoksikam Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	27	3	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksiyon değeri	30	133,83	4,68				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	27	3	<0,001*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksiyon değeri	30	133,67	4,72				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	1	24	5	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksiyon değeri	30	132,33	6,79				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	26	4	<0,001*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksiyon değeri	30	133,33	4,01				
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	30	125,67	7,74	0	25	5	<0,001*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksiyon değeri	30	133,17	4,04				

\*p<0,05

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

Tenoksikam Grubu				Wilcoxon Testi			
	n	Ortalama	ss	Negative Ranks	Positive Ranks	Ties	p
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değeri	30	0,00	0,00				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	<0,001*
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değeri	30	-0,50	2,01				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	1	25	4	<0,001*
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,17	3,39				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	<0,001*
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,00	2,42				
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	30	-8,33	5,47	0	27	3	<0,001*
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değeri	30	-1,00	2,42				

\*p<0,05

Tablo 7: İlaçların VAS Etkilerinin Karşılaştırılması

		Grup			Mann-Whitney U Testi		
		n	Ortalama	ss	Sıra Ort.	U	p
İlaç yapılmadan önceki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	6,93	1,55	28,75	397,500	0,418
	Tenoksikam	30	7,23	1,57	32,25		
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	4,20	2,75	42,62	86,500	0,000*
	Tenoksikam	30	0,30	0,99	18,38		
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	3,93	2,29	39,70	174,000	<0,001*
	Tenoksikam	30	1,43	1,55	21,30		
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	3,30	2,09	35,62	296,500	0,021*
	Tenoksikam	30	2,07	1,72	25,38		
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	3,30	2,04	35,47	301,000	0,023*
	Tenoksikam	30	2,20	1,40	25,53		
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki VAS değeri	Hyalüronik Asit	30	2,87	2,37	33,35	364,500	0,196
	Tenoksikam	30	2,07	1,46	27,65		

\*p&lt;0,05

Tablo 8: İlaçların Fleksiyon Etkilerinin Karşılaştırılması

		Grup			Mann-Whitney U Testi		
		n	Ortalama	ss	Sıra Ort.	U	p
İlaç yapılmadan önceki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	125,33	9,73	31,18	429,500	0,751
	Tenoksikam	30	125,67	7,74	29,82		
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	129,67	7,76	24,03	256,000	<0,001*
	Tenoksikam	30	133,83	4,68	36,97		
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	130,33	7,65	25,45	298,500	0,005*
	Tenoksikam	30	133,67	4,72	35,55		
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	132,00	4,66	27,90	372,000	0,152
	Tenoksikam	30	132,33	6,79	33,10		
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	132,50	4,10	28,17	380,000	0,189
	Tenoksikam	30	133,33	4,01	32,83		
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki fleksiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	132,50	4,69	29,45	418,500	0,547
	Tenoksikam	30	133,17	4,04	31,55		

\*p&lt;0,05

Tablo 9: İlaçların Ekstansiyon Etkilerinin Karşılaştırılması

		Grup			Mann-Whitney U Testi		
		n	Ortalama	ss	Sıra Ort.	U	p
İlaç yapılmadan önceki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-6,17	6,11	33,60	357,000	0,152
	Tenoksikam	30	-8,33	5,47	27,40		
İlaç yapıldıktan 1 gün sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-3,83	5,68	25,00	285,000	<0,001*
	Tenoksikam	30	0,00	0,00	36,00		
İlaç yapıldıktan 15 gün sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-3,50	5,44	26,35	325,500	0,008*
	Tenoksikam	30	-0,50	2,01	34,65		
İlaç yapıldıktan 1 ay sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-2,33	4,10	28,47	389,000	0,196
	Tenoksikam	30	-1,17	3,39	32,53		
İlaç yapıldıktan 2 ay sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-1,50	3,51	30,25	442,500	0,864
	Tenoksikam	30	-1,00	2,42	30,75		
İlaç yapıldıktan 3 ay sonraki ekstansiyon değeri	Hyalüronik Asit	30	-1,67	3,79	30,17	440,000	0,820
	Tenoksikam	30	-1,00	2,42	30,83		

\*p&lt;0,05

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, diz eklemine uygulanan tek doz tenoksikam ve birer hafta arayla uygulanan 3 doz HA tedavisinin EHA ve ağrı üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası her iki grupta da tedavi öncesine göre ağrı skorlarında azalma ve EHA'da artış saptanmıştır. İki grubun karşılaştırılmasında ise erken dönemde Tenoksikam Grubu'nun üstünlüğü görülürken 3. ay sonrasında her iki grupta da hasta memnuniyeti açısından fark olmadığı görüldü.

HA bir GAG türevidir ve sinovyal sıvıda bolca bulunmaktadır. HA'nın viskosuplementasyonu sonrası etkilerinin ilk başlarda mekanik olduğu düşünülmüştür. Enjeksiyon sonrası eklem binen yükü absorbe ettiği, viskoelastisiteyi sağladığı ve lubrikan özelliği nedeniyle hareketi arttırdığı bilinmektedir [6-7]. Sonraki çalışmalarda ise antiinflamatuvar etkiye de sahip oldukları gösterilmiştir. Proteoglikan sentezini uyarmakta, proinflamatuvar mediatörlerin ve matris metalloproteinazların aktivitesini azaltmakta, immün hücrelerin davranışlarını değiştirmektedir. Ayrıca, HA'nın antioksidan etkilerinin olduğu, eklem kondrositleri üzerinde serbest oksijen radikallerinin etkilerine kar-

şı koruyucu olduğu gösterilmiştir [6-7]. Tenoksikam ise NSAİİ olup piroksikama benzer yapıdadır. Uzun ömürlüdür. Bu özelliği sayesinde eklem içi uygulanabilir ve daha yüksek konstanrasyonlarda bulunarak eklem içinde meydana gelen inflamasyonu yatıştırdığı ve inflamatuvar mediatörleri azalttığı bilinmektedir. NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkileri dışında kondroprotektif etkileri çok bilinmemektedir [8-10]. Antioksidan özellik için tenoksikam vitamin E ile birlikte de kullanılabilir [12].

Carrabba ve ark. intraartiküler HA etkinliğini orgoteinle karşılaştıkları çalışmada, her iki grupta da semptomatik iyileşme yanında diğer parametrelerle beraber fleksiyon derecesinde günden itibaren başlayan HA grubu lehine anlamlı düzelme saptamışlardır. [13]. Corrado ve ark. plasebo kontrollü intraartiküler HA çalışmalarında 60. günde ağrı parametreleriyle beraber fleksiyon derecesinde de HA grubu lehine anlamlı fark bulmuşlardır. [14]. Çalışmamızda HA grubunda üçüncü doz enjeksiyon yapıldıktan sonraki ilk günden itibaren anlamlı olarak EHA değerlerinde iyileşme görülmüştür. Çalışmamızda HA grubunda üçüncü ay kontrollerinde de EHA'nın istenilen düzeyde olduğu gözlemlendi.



Yapılan iki ayrı çalışmada intraartiküler tenoksikam ile birlikte fizik egzersiz yapılmasının fiziksel fonksiyon ve ağrıda anlamlı bir iyileşme sağladığını görmüşlerdir [15-16]. Ünlü ve ark. yaptıkları bir çalışmada diz OA olan hastalarda intraartiküler uygulanan tenoksikamın diz ağrısı ve hareket kısıtlılığını azalttığını göstermişlerdir. [17]. Aynı çalışmada intraartiküler uygulanan tenoksikamın OA'lı hastalarda HA'ya göre ekonomik bir alternatif olduğu ve diğer NSAİİ göre yan etkilerinin az ve etkinliğinin uzun olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, tenoksikam uygulanan grupta hastalarda diz ağrısında azalma ve EHA'da artma gözlenmiştir. İki grubu karşılaştırdığımızda ise erken dönemde tenoksikam etkileri daha belirgin olsa da ilerleyen süreçte iki grup arasında da fark saptanmamıştır.

Osteoartritin en önemli semptomu özellikle eklem kullanıma bağlı oluşan eklem ağrısıdır. Genellikle haftada bir doz olmak üzere toplam 3 ve 5 doz intraartiküler HA injeksiyonu ile yapılan birçok çalışmada, istirahatte ve hareketle olan ağrıda düzelme olduğu ve bunun çoğu hastada en az 6 ay sürdüğü bildirilmiştir. [14-18 ] Corrado ve ark. 40 hastalık, plasebo kontrollü 60 günlük çalışmada istirahat ağrısı ve hareketle ağrı parametrelerinde 35. günden itibaren azalma saptamışlar ve 60. günde HA grubu lehine anlamlı fark tespit etmişlerdir. Huskisson ve ark. yaptığı plasebo kontrollü çalışmada yürümekle ağrı parametresinde 5. haftada başlayan HA lehine anlamlı farklılık çalışma sonu olan 6. aya kadar devam etmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada intraartiküler uygulanan HA sonrasında 3. ay sonunda 6 hastanın ağrısında hiçbir değişiklik olmazken geri kalan 24 hastanın ağrılarında anlamlı olarak fark görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada intraartiküler uygulanan HA sonrasında 3. ay sonunda 6 hastanın ağrısında hiçbir değişiklik olmazken geri kalan 24 hastanın ağrılarında anlamlı olarak fark görülmüştür. İntraartiküler HA ve tenoksikam uygulamalarını karşılaştıran çalışmalara baktığımızda Büyükpatır ve ark. [19] retrospektif olarak 50 vakalık serilerinde tek doz HA uygulamasının tenoksikama kıyasla VAS skorları üzerinde daha etkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak tek 3 doz HA uygulaması yapılmıştır. Ancak çalışmamızın prospektif dizaynda olması daha üstün yanıdır. Eksperimental bir rat modelinde ise deneysel olarak oluşturulan osteoartritte tenoksikam ve HA histopatolojik olarak benzer sonuç vermiştir.

Yan etki profillerine baktığımızda HA ve tenoksikam uygulaması sonrası hiçbir hastada sepsis, psödosepsis,

gastrointestinal bulgular, eklem içi kanama gibi yan etkiler görülmemiştir. Her iki yöntem de yan etki profili açısından güvenilir bir yöntem olarak göze çarpmaktadır. Tenoksikamın HA'ya göre daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olması en önemli avantajıdır.

**Kısıtlılıklar:** Plasebo grubunun olmaması, grupların randomize olarak ikiye ayrılmaması, vücut kitle indeksi, diabetes mellitus, eşlik eden kıkırdak, bağ, menisküs hasarı gibi klinik ve demografik parametrelerin eksik olması çalışmamız limitasyonlarındanadır.

Sonuç olarak; hastaların toplam 3 ay süresince takip edildiği çalışmamızda, Grade 2-3 diz OA'lı hastalarda intraartiküler HA ve tenoksikam uygulamalarının etkin ve güvenilir yöntemler olduğu fakat Tenoksikamın HA'e göre erken dönemde ağrıyı azaltma ve eklem hareketlerinin rahatlamasında daha etkili olduğu görüldü. Maaliyet analizi de göz önünde bulundurulduğunda tenoksikamın klinik pratikte güvenli bir şekilde kullanılabileceğini vurgulamaktayız. Prospektif dizaynda, histolojik ve moleküler analizleri de içeren, kondroprotektif özelliklerin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar beklenmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Vincent KR, Conrad BP, Fregly BJ, Vincent HK. The Pathophysiology of Osteoarthritis: A Mechanical Perspective on the Knee Joint. *PM R*. 2012;4(50):S3-S9.
2. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Casp J Int Med*. 2011;2(2):205-212.
3. Aslan A, Kırdemir V, Atay T, Baykal YB, Aytekin Ö, Aydoğan FC. [The Efficacy of Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid With Supplemental Peroral Vitamin E Following Arthroscopic Debridement in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Controlled Study]. *Turk J Phys Med Rehabil* 2012;58:199-203.
4. Khan M, Adili A, Winemaker M, Bhandari M. Management of osteoarthritis of the knee in younger patients. *CMAJ*. 2018;190(3):E72-E79.
5. Schipphof D, van den Driest JJ, Runhaar J. Osteoarthritis year in review 2017: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(3):326-340.
6. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jan 31. pii: S0049-0172(17)30650-9.
7. Erbas M, Simsek T, Kiraz HA, Sahin H, Toman H. Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. *Braz J Anesthesiol*. 2015;65(5):333-7.
8. Orak MM, Ak D, Midi A, Laçın B, Purisa S, Bulut G. Comparison of the effects of chronic intra-articular administration of tenoxicam, diclofenac, and methylprednisolone in healthy rats. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2015;49(4):438-46.
9. Oztuna V, Eskandari M, Bugdayci R, Kuyurtar F. Intra-articular injection of tenoxicam in osteoarthritic knee joints with effusion. *Orthopedics*. 2007;30(12):1039-42.
10. Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(9):1522-7.
11. Altman RD, Block DA, Brandt KD, Cooke DV, Greenwald RA, et al. Osteoarthritis: definitions and criteria. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(3):201.
12. Ozkan FU, Uzer G, Türkmen I, et al. Intra-articular hyaluronate, tenoxicam and vitamin

- E in a rat model of osteoarthritis: evaluation and comparison of chondroprotective efficacy. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):1018-1026
13. Carabba M, Paresce E, Angelini M, et al. The İntraarticular treatment of the osteoarthritis of the knee: A comparative study between hyaluronic acid and orgotein. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1992;12:47-52.
  14. Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, et al. The effect of intraarticular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluation. *Eur J Rheum Inflamm.* 1995;15:47-56.
  15. 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: 292-298.
  16. Fisher NM, Gresham G, Pendergast DR. : Effects of a quantitative progressive rehabilitation program applied unilaterally to the osteoarthritic knee. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74: 1319-1326.
  17. Unlu Z, Ay K, Tuzun C. Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol.* 2006;25(1):54-61.
  18. Huskisson EC, Donnely S. Hyaluronic acid in treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford);* 1999;38: 7: 602-7.

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Özkılıç R, Kuru T, İpek S, Keskin E, Işık C, Kaya YE. [ Comparison of the Effects of Intra-articular Hyaluron-ic Acid and Tenoxicam on Pain and Knee Joint Functions in Knee Osteoarthritis.] *Acta Med. Alanya* 2018;2(3): 149- 158. Turkish doi: 10.30565/medalanya.419286