Diz Osteoartriti Tedavisinde Hyaluronik Asitin Ağrı ve Kuadriseps Kası Ağırlık Kaldırma Gücüne Etkisi

The Effects of Hyaluronic Acid on Pain and Lifting Mass Power of Quadriceps Muscle in Knee Osteoarthritis Treatment

Fazile Hatipoğlu Erdem[1], Saliha Karatay[2]

[1]Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Numune Hastanesi, Erzurum
[2]Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erzurum

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Fazile Hatipoğlu Erdem; Numune Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 25240, Erzurum.
Tel: 0. 442. 2361212, Faks: 0. 442. 2361301, e-posta:fazilehe@hotmail.com

Özet

Amaç: Bu çalışma, diz osteoartritli hastalarda hyaluronik asit enjeksiyonlarının ağrı ve kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücü üzerine etkinliğini değerlendirmek amacıyla düzenlendi.

Gereç ve Yöntem: Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı konulan ve her iki dizinde de tutulumu olan 42 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastalara da, 3 hafta boyunca haftada 5 seans olacak şekilde, toplam 15 seans fizik tedavi programı (sıcak paket, kısa dalga tedavisi ve kuadriseps kasları için artan dirençli egzersiz) uygulandı. Birinci gruptaki hastalar fizik tedavi programına ek olarak haftada bir kez olmak üzere toplam 3 hafta boyunca intraartiküler hyaluronik asit uygulaması ile tedavi edildi. Her iki grupta da hastaların tedavi süresince ağrı kesici ilaçlara ihtiyaç duyup duymadıkları kaydedildi. Hastaların ağrı değerleri görsel analog skalası (VAS) ile değerlendirildi. Radyolojik değerlendirme için Kellgren-Lawrence skorlaması kullanıldı. Kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücü De-Lorme metoduyla belirlendi. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrasında değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grupta da tedaviyle ağrı değerlerinde ve kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücünde başlangıca göre anlamlı iyileşmeler kaydedildi ($p<0.001$). Her iki grubun karşılaştırılmasında, kaldırma gücündeki artış 2. grupta daha anlamlı idi ($p<0.05$). İki grup arasında ağrı skorları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Diz osteoartritinde intraartiküler hyaluronik asit uygulamaları ve fizik tedavi programları semptomatik yönden etkili tedavi seçenekleridir. İntraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonları kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücünü etkilemeyebilir.

Anahtar Kelimeler: Diz osteoartriti, Fizik tedavi, Hyaluronik asit enjeksiyonu, Ağrı, Kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücü

Abstract

Objective: *This study was performed to determine efficiency of hyaluronic acid injections on the pain and lifting mass power of quadriceps muscle in patients with knee osteoarthritis.*

Materials and Methods: *Forty two patients with the diagnosis of bilateral knee osteoarthritis according to the criteria of American Collage of Rheumatology were enrolled in this study. Patients were randomized into two groups. During three weeks, fifteen sessions of physical therapy program- 5 sessions per week- (hot pack, short wave diathermy and progressive resistive exercises for quadriceps muscles) were performed in both groups' patients. Additionally, patients in the first group were also treated with weekly intraarticular injections of hyaluronic acid for three weeks. The need for analgesic drugs during the treatment in both groups' patients was recorded. The pain levels of patients were measured with visual analog scale (VAS). Kellgren-Lawrence Scale was used to evaluate the X-rays. The mass for power lifting of quadriceps muscle was determined by De-Lorme method. Before and after treatment procedures, all patients were evaluated.*

Results: *In both groups, when compared to the initial records, there were significant improvements with respect to the pain scores and lifting mass power of quadriceps muscle ($p<0.001$). The increase in mass for power lifting of quadriceps muscle was statistically significant in group 2 ($p>0.05$). There was no significance between two groups with respect to the pain scores.*

Conclusion: *Intraarticular hyaluronic acid injections and physical therapy programs are effective treatment methods for the patients with symptomatic knee osteoarthritis. Intraarticular hyaluronic acid injections may not affect to mass for power lifting of quadriceps muscle.*

Keywords: *Knee osteoarthritis, Physical therapy, Hyaluronic acid injections, Pain, Mass for power lifting of quadriceps muscle*

Giriş

Osteoartrit yavaş gelişen, ilerleyici eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı ile karekterize, sakatlıklara yol açabilen kronik bir hastalıktır [1]. Periferik eklemler arasında osteoartritin en sık görüldüğü bölge diz olup, tüm vücutta omurgadan sonra ikinci sıklıkta tutulmaktadır [2]. Osteoartrit dizde ağrı ve deformitenin yanı sıra, kuadriseps kasında atrofiye de neden olabilir. Tedavide amaç, öncelikle ağrıyı dindirmek, fonksiyonel durumu iyileştirmek ve oluşabilecek deformiteleri en aza indirmektir [3]. Osteoartrit tedavisinde kullanılan çeşitli tedavi seçenekleri, fizik tedavi yöntemleri, güçlendirici egzersizler, basit analjezikler, nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar, eklem içi steroid ve hyaluronik asit enjeksiyonları ve çeşitli cerrahi metodlardır. Diz osteoartritinde fizik tedavi programları, ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının arttırılması, etkilenmiş kaslardaki spazmın çözülmesi ve ilgili kasların güçlendirilmesi gibi hedeflere yönelik olarak uygulanan en önemli ve etkin tedavi yöntemlerindendir [4,5]. İntraartiküler hyaluronik asit (HA) enjeksiyonları ise son yıllarda popülerliği artan bir tedavi metodu olmuştur [6,7]. İnsanlarda diz osteoartritinde HA enjeksiyonlarıyla ilgili yapılmış pek çok çalışmadan elde edilen sonuç; bu tedavinin ağrıyı ve fonksiyonel durumu önemli ölçüde düzelttiği ve belirgin yan etki oluşturmaması nedeniyle güvenli bir tedavi şekli olduğudur [6,8,9].

Bu çalışmada amacımız, diz osteoartritinde ağrının azaltılması ve kuadriseps kas gücünün arttırılmasında etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış fizik tedavi uygulamasına, HA enjeksiyonlarının ilave bir katkısı olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Amerikan Romatoloji Koleji tanı kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı konulmuş, en az 6 aydır her iki dizinde (bilateral) ağrı şikayeti olan, 40-80 yaşları arasındaki toplam 42 hasta (84 diz) dahil edildi. Olguların her biri tedavi öncesinde klinik, radyolojik ve laboratuvar tetkiklerle değerlendirildi. Hastaların diz grafileri çekilerek Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre [10] evrelendi. Evre IV osteoartriti olanlar, daha önceden dizine HA ya da steroid enjeksiyonu yapılanlar, herhangi bir inflamatuar hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar rastgele iki gruba ayırıldı. 21 kişiden oluşan 1. gruptaki hastalara, her iki dizlerinden 3 hafta boyunca haftada 1 kez olacak şekilde, her mililitresinde 15 mg. sodyum hyaluronan içeren 2 ml'lik HA (Orthovisc®, Anika Therapeutics, 2 ml, 30 mg) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonlar, hastalar supin pozisyonundayken dizler yaklaşık 300 semifleksiyonda tutularak, anterior yaklaşımla patellar tendonun iç veya dış yanından aseptik şartlarda yapıldı. Her iki gruptaki hastalara günde 1 seans, haftada 5 gün olacak şekilde toplam 3 hafta boyunca fizik tedavi programı uygulandı. Fizik tedavi programında yüzeyel ısıtıcı olarak toplam 20 dakika sıcak paket, derin ısıtıcı olarak toplam 20 dakika kısa dalga diatermi ve kuadriseps kaslarını güçlendirmeye yönelik progressif dirençli egzersiz (PRE) uygulandı. Kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücü De-Lorme metodu kullanılarak ölçüldü [11]. Hastaların 10 kere kaldırabildikleri maksimal ağırlık kilogram cinsinden belirlenerek, tedavi öncesinde ve tedavi süresince her 5 seansta bir kaydedildi. Hastaların ağrı şiddeti, istirahat ağrısı ve gece ağrısı şeklinde görsel analog skala (VAS) kullanılarak değerlendirildi. Bu skalada hastaların ağrı şiddetlerini, 0'dan 100'e kadar milimetrik olarak ölçeklendirilmiş bir cetvel üzerinde, "0: hiç ağrı yok", "100: çok şiddetli ağrı var" şeklinde işaretlemeleri istendi. Hastaların tedavi süresince ağrı kesici bir ilaca ihtiyaç duyup duymadıkları, "0: ilaca hiç ihtiyaç duymuyor, 1: ilaca ara sıra ihtiyaç duyuyor, 2: düzenli ilaç kullanmak zorunda kalıyor" şeklinde belirlenerek kaydedildi. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında klinik değerlendirmeleri yapılarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analiz öncesi parametreler Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım açısından kontrol edildi. Her grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalar için Wilcoxon rank testi, gruplar arası karşılaştırmalar içinse Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p< 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesinde yaş, cinsiyet, ortalama hastalık süresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) Tablo-1'de gösterildi. Buna göre, gruplar arasında demografik veriler ve başlangıçtaki parametreler açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tedavi sonunda her iki grupta da gerek istirahat ağrısı ve gerekse gece ağrısı değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlendi ($p<0.001$) (Tablo-2). Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise istirahat ağrısı ve gece ağrısı açısından gruplar arasında bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücünde, her iki gruptaki hastalarda da tedaviyle başlangıçtaki değerlere göre oldukça anlamlı artışlar gözlendi ($p<0.001$). Her iki grubun karşılaştırılmasında, ağırlık kaldırma gücü artışı 2. grupta 1. gruba göre daha anlamlı idi ($p<0.05$).

Birinci gruptaki hastalardan 15 (% 71.4) tanesi tedavi süresince ağrı kesici özellikteki bir ilaca hiç gereksinim duymazken, 2. grupta bu sayı 12 (% 57.1) idi. Yine 1. grupta sadece 1 (% 5) hasta tedavi süresince düzenli ağrı kesici kullanırken, 2. gruptaki hastalardan 4 (% 19) tanesinin düzenli ağrı kesici kullanımına ihtiyacı olmuştu (Tablo-3).

Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri (median (min.-max.))

	Grup 1 (HA+fizik tedavi)	Grup 2 (fizik tedavi)	P
Cinsiyet (K/E)	(13/8)	(11/10)	> 0.05
Yaş (yıl)	53 (41-72)	54 (42-67)	> 0.05
Hastalık süresi (ay)	36 (7-360)	24 (6-108)	> 0.05
VKİ	36.3 (27-41.1)	32.8 (25.6-42.8)	> 0.05
Kellgren Lawrence (Grade I)	10	14	> 0.05
Kellgren Lawrence (Grade II)	20	23	> 0.05
Kellgren Lawrence (Grade III)	12	5	< 0.05
Toplam	84 diz	84 diz	

VKİ : vücut kitle indeksi

Tablo 2. Her iki gruptaki hastaların klinik parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması (median (min.-max.))

	Grup 1 (HA+fizik tedavi)		Grup 2 (fizik tedavi)		P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
İstirahat ağrısı	60 (25-90)	0 (0-65)#	52 (20-90)	5 (0-50)#	>0.05
Gece ağrısı	80 (49-98)	8 (0-70)#	65 (40-93)	14 (0-60)#	>0.05
KAKG Sağ	3 (1,5-4)	4.5 (3-5)#	3 (1-6)	5 (2,5-7)#	<0.05*
KAKG Sol	2.5 (2-4,5)	4 (3-6)#	3 (1.5-6)	5 (3-7)#	<0.05*

KAKG: Kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücü
# p< 0.001: Tedavi öncesi ve sonrasındaki değerlerin karşılaştırılması
P: Gruplararası karşılaştırmalardaki anlamlılık dereceleri
*p<0.05: Grup 2 lehine anlamlılık derecesi

Tartışma

Diz osteoartriti, ağrı, tutukluk, eklem hareket açıklığında azalma ve kas atrofileriyle karakterize yaygın bir romatolojik hastalık olup, tedavi edilmezse ilerleyici sakatlıklara yol açabilmektedir [12]. Tedavisinde ağrı ve tutukluğun giderilerek yaşam kalitesinin arttırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması ve geliştirilmesi, sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesi amaçlanmalıdır [13]. Diz osteoartritinin tedavisinde çeşitli fizik tedavi ajanları, medikal tedaviler, eklem içi kortikosteroid ve HA enjeksiyonları ile cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Fizik tedavide kullanılan yüzeyel ve derin ısıtıcılar, ağrı kesici etkilerinin yanı sıra, ağrılı kas spazmlarını gidermede ve eklem kontraktürlerinin tedavisinde de etkilidir [14,15]. Başarılı bir egzersiz programı ile eklem kontraktürleri ve eklem çevresi kaslardaki atrofiler henüz oluşmadan önlenmekte, kaybedilen kas gücü ve dayanıklılığı yeniden kazandırılarak eklem stabilizasyonuna önemli katkılarda bulunulmaktadır. Diz osteoartritinde, özellikle kuadriseps kaslarını güçlendirici egzersizlerin faydalı etkilere sahip olduğu rapor edilmektedir [13]. Gürer ve ark.'nın [16] yürüttüğü kontrollü bir çalışmada, fizik tedavinin ağrı ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, bir gruba yüzeyel ve derin ısıtıcılar, analjezik özellikteki konvansiyonel TENS ve egzersiz programının yanı sıra analjezik ilaç verilirken, kontrol grubuna sadece analjezik ilaç verilmiştir. Çalışma sonunda, fizik tedavi grubunda ağrı ve fonksiyonel indekslerin kontrollere göre daha belirgin düzelme gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda uyguladığımız fizik tedavi programında analjezik özellikli herhangi bir akım bulunmamaktadır. Bunun yerine HA enjeksiyonu yapılarak ilave bir analjezik etkinlik sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda HA enjeksiyonu yaptığımız 1. gruptaki hastaların, 2. gruptaki hastalara kıyasla tedavi süresince ilave bir analjezik ilaca gereksinimleri oldukça az olmuştu. Paker ve ark.'nın [17] yaptıkları bir çalışmada ise TENS ve HA'nın etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta HA ve TENS arasında analjezik etki açısından bir fark olmadığı, ancak diğer parametreler yönünden her iki grup arasında birbirlerine bazı üstünlük ve eksikliklerin gözlendiği vurgulanmış, bu nedenle diz osteoartritinde her iki tedavinin kombinasyonu önerilmiştir. Atamaz ve ark. [18] tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, bizim çalışmamıza benzer şekilde, fizik tedavi ajanları ile iki faklı HA preparatının enjeksiyon sonuçları 12 aylık bir süre boyunca izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda fizik tedavi grubunda ağrı parametrelerindeki iyileşme daha iyi olmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamadığı da bildirilmiştir. Diz osteoartritinde intraartiküler HA enjeksiyonu tedavisinin, ağrıyı azaltıp mobiliteyi arttırarak uzun süreli semptomatik etki sağladığı rapor edilmektedir [13]. Petrella ve ark. [19] tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, HA'nın hem plasebo ile, hem de farklı sayıdaki enjeksiyonlarının birbiriyle karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmanın sonunda, 3 ile 6 kez HA enjeksiyonu arasında fark olmadığı belirtilmiş, ayrıca HA'nın ağrı ve diz fonksiyonlarının düzeltilmesinde plaseboya üstün olduğu da vurgulanmıştır. Bu sonuç, Huskisson ve ark.'nın [20] bulgularıyla

Tablo 3. Her iki gruptaki hastaların tedavi süresince ağrı kesici ilaç kullanma durumları

	Grup 1 (HA+fizik tedavi) n (%)	Grup 2 (fizik tedavi) n (%)
Hiç kullanmayan	15 (% 71,4)	12 (% 57,1)
Arasıra kullanan	5 (23.8)	5 (23.8)
Sürekli kullanan	1 (4.8)	4 (19)

benzerlik göstermektedir. Day ve ark.'nın [21], 240 semptomatik diz osteoartritli hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir başka çalışmada da HA'nın etkinlik ve tolerabilite açısından plaseboya üstün olduğu vurgulanmıştır. Yine HA'nın etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendiren bir meta-analizde de diz osteoartritinde HA enjeksiyon tedavisinin etkin ve güvenli bir tedavi biçimi olduğu, ancak 65 yaş üstünde ve ileri derecedeki dejenerasyonlarda tedavi etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir [22].

Radyolojik evrelere göre HA enjeksiyonunun etkinliğini araştıran çalışmalarda, Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre grade III ve üzeri evrede tedavinin etkinliğinin azaldığı ve elde edilen iyilik halinin daha kısa sürdüğü rapor edilmiştir [23-25]. Yürüttüğümüz çalışmada dizlere HA enjeksiyonu yaptığımız grupta grade III tutulumlu diz sayısı daha fazla olmasına rağmen, bu durum tedavinin etkinliğini bozmamıştı. Karatosun ve ark.'nın [26] yürüttükleri bir çalışmada, ikiye ayrılan diz osteoartriti hasta gruplarından birine sadece HA enjeksiyonu yapılıp, diğerine de sadece kuadrisepslere yönelik dirençli egzersizler verilmiştir. Çalışma sonunda her iki grupta da, Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre grade III osteoartritli dizlerde bile fonksiyonel parametrelerde anlamlı iyileşmeler olduğu, ancak HA grubunda hasta memnuniyetinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Tanq ve ekibi [27] tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise intraartiküler HA enjeksiyonlarının, dizin konsantrik ve ekzantrik kas gücüne etkisi ölçülmüş ve HA enjeksiyonunun kas gücünde artış sağladığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonunda her iki grupta da kuadriseps kası ağırlık kaldırma gücünde anlamlı artışlar kaydedilmesine rağmen, artış fizik tedavi uygulanan grupta daha fazla olmuştur. Bu durum HA+fizik tedavi grubundaki hastaların enjeksiyondan sonra psikolojik olarak dizlerini zorlamaktan kaçınmaları ve bu sebeple ağırlık arttırılışına izin vermemelerine bağlı olabilir.

Neustadt [28] tarafından, HA'nın orta ve ileri düzeydeki diz osteoartritinde, uzun süreli etkilerini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmada, toplam 76 hasta (92 diz) HA enjeksiyonunu takiben 1 yıl ve daha uzun süre izlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların % 72'sinde % 50'den fazla iyileşme gözlendiği, HA'nın ileri derecedeki dejenerasyonlarda da ağrının rahatlatılmasında etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir. Theiler ve ark.'nın [29] yaptıkları bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Huang ve ark. [30], 140 bilateral diz osteoartritli hastada kombine tedavinin etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma düzenlemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaları rastgele olarak 4 gruba ayırmışlar ve değerlendirmeleri, tedavi öncesi, sonrası ve izleyen 1 yılın sonunda yapmışlardır. 1. gruptaki hastalara sadece diz izokinetik egzersizleri, 2. gruptakilere bu egzersizlere ilaveten ultrason tedavisi, 3. gruptaki hastalara ise diz izokinetik egzersizleri, ultrason ve HA enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. 4. grup, kontrol grubu olarak alınmıştır. Hastaların tümüne, uygulanacak tedavi öncesinde ısınma egzersizleri yaptırılmıştır. Tedavilere, haftada 3 kez olacak şekilde 8 hafta devam edilmiştir. Çalışmanın sonunda yapılan değerlendirmede ilk üç grupta da belirgin düzelmeler gözlendiği, ancak 3. gruptaki iyileşmenin diğer gruplara göre daha anlamlı olduğu, diz osteoartritinin tedavisinde kombine tedavinin en iyi seçenek olduğu özellikle vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, ağrılı diz osteoartritinin semptomatik tedavisinde ve analjezik kullanımının azaltılmasında, fizik tedavi programlarına HA enjeksiyonlarının kombine edilmesi faydalı olabilir. Ancak bu durumun kuadriseps kasının güçlendirilmesine ilave bir etkisi olmayabilir. Farklı fizik tedavi ajanlarının etkinliğini ve etki süresini de belirleyecek daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Rubin BR. Management of osteoarthritic knee pain. J Am Osteopath Assoc 2005;105: 23–8.
2. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. Rheumatology (Oxford) 2006;45: 129–38.
3. Belcher C, Yaqub FNM, Fawthrop F ve ark. Synovial fluid chondroidin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in arthritic and normal knees. Ann Rheum Dis 1997;56: 299–307.
4. Moscowitz RW. Primary osteoarthritis: Epidemiology, clinical aspect and general management. Am J Med 1987;83: 5–9.
5. Fitzgerald GK, Oatis C. Role of physical therapy in management of knee osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16: 143–7.
6. Maheu E. Hyaluronan in the knee osteoarthritis: A rewiew of the clinical trials with Hyalgan. Eur J Rheum Inflamm 1995;15: 17–24.
7. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use hyaluronan and hylan as theurapeutic agents in viscosupplementation. J Rheumatol 1993;20: 19–23.
8. Carabba M, Paresce E, Angelini M ve ark. The safety and efficacy of differentdose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. Eur J Rheum Inflamm 1995;15: 25–31.
9. Dahlberg L, Lohmander LS, Ryd L. İntraarticular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain. Arthritis Rheum 1994;37: 521–8.
10. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assesment of osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 1957;16: 494–501.
11. Dursun H, Özgül A. Tedavi edici egzersizler. Oğuz H (editör). Tıbbi Rehabilitasyon, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1995:295–323.
12. Lucas B. Treatment options for patients with osteoarthritis of the knee. Br J Nurs 2005;14: 976–81.
13. Roddy E, Doherty M. Changing life-styles and osteoarthritis: What is the evidence? Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20: 81–97.
14. Millis DL, Levine D. The role of exercise and physical modalities in the treatment of osteoarthritis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1997;27: 913–30.
15. Di Domenica F, Sarzi-Puttini P, Cazzola M ve ark. Physical and rehabilitative approaches in osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum 2005;3: 62–9.
16. Gürer G, Şendur F, Ay C. Diz osteoartritli hastalarda fizik tedavinin ağrı ve günlük yaşam aktivitesine etkileri. Romatizma 2005;20: 33–7.
17. Paker N, Tekdös D, Kesiktas N, Soy D. Comparison of the therapeutic efficacy of TENS versus intra-articular hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis: A prospective randomized study. Adv Ther

2006;23: 342–53.
18. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. Rheumatol Int 2006;26: 873–8.
19. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 2006;33: 951–6.
20. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology 1999;38: 602–7.
21. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 2004;31: 775–82.
22. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am 2004;86: 538–45.
23. Keser S, Bayar A, Tuncay İ, Ege A, Demirel N. Osteoartritli dizlerde intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyon sonuçları. Romatizma 2004;19: 173–7.
24. Tascioglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. Clin Rheumatol 2003;22: 112–7.
25. Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in the knee osteoarthritis. Clin Orthop 2001;390: 173–81.
26. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A, Gunal I. Intra-articular hyaluranic acid compared with progressive knee exercises in osteoarthritis of the knee: A prospective randomized trial with long-term follow-up. Rheumatol Int 2006;26: 277–84.
27. Tang SF, Chen CP, Chen MJ, Hong WH, Yu TY, Tsai WC. Improvement of muscle strength in osteoarthritic knee patients after intraarticular knee injection of hyaluronan. Am J Phys Med Rehabil 2005;84: 274–7.
28. 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.
29. Theiler R, Brühlmann P. Overall tolerability and analgesic activity of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. Curr Med Res Opin 2005;21: 1727–33.
30. Huang MH, Yang RC, Lee CL, Chen TW, Wang MC. Preliminary results of integrated therapy for patients with knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2005;53: 812–20.