

## بررسی اثرات طولانی مدت هیالگان در درمان استئوآرتروز

زهرا رضاسلطانی<sup>۱</sup>، سیروس عزیزی<sup>۱</sup>، بهروز توانا<sup>۱</sup>، معصومه بهرامی اصل<sup>۲</sup>

تاریخ اعلام وصول: ۹۲/۳/۵

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۹۲/۶/۶

### چکیده

**مقدمه و هدف:** استئوآرتروز زانو شایع‌ترین بیماری مفصلی و یک علت ناتوانی در پیری است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات طولانی مدت هیالگان در درمان درد، بهبود دامنه حرکت مفصلی و اثر بر کیفیت فعالیتهای روزمره بیماران مبتلا به استئوآرتروز می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این پژوهش کارآزمایی بالینی که با شماره IRCT2013031712831N1 در سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است. پس از تشخیص دقیق استئوآرتروز (براساس معیارهای ACR)، اندازه‌گیری دامنه حرکتی و تندرینس خط مفصلی زانو و شدت درد بیمار براساس VAS (به صورت تفکیکی درحالت استراحت، راه رفتن، نشستن و...) و براساس پرسشنامه WOMAC سه تزریق داخل مفصل زانو (با فواصل یک هفته) انجام شد. پس از آن، بیماران با فواصل یک هفته، یک، سه، هشت و نه ماه پس از پایان درمان مجدداً ارزیابی شدند. نتایج بدست آمده در نرم افزار SPSS ۲۰ آنالیز شد.

**یافته‌ها:** در بررسی ۶۱ بیمار مورد مطالعه، بیشتر متغیرهای ذکر شده قبل از درمان با مراحل مختلف بعد از درمان، از لحاظ آماری اختلاف معنی داری داشتند. روند این تغییرات تا هفته سوم درمان بهبود یابنده بود که پس از آن تا ۴ ماه پس از شروع مداخله، این روند به صورت نسبی حفظ شده ولی بعد از آن کمی تشدید شده بود. البته قابل ذکر است که حتی در مقایسه آخرین مرحله پیگیری با مراجعه اولیه، هنوز اثرات درمانی هیالگان به میزان قابل توجهی باقی مانده بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج فوق نشان دهنده اثرات مفید این نوع درمان بصورت کوتاه مدت و میان مدت می‌باشد. این اثرات شامل کاهش شدت درد درحالت استراحت، راه رفتن، نشستن و... افزایش دامنه حرکتی مفصل و کاهش تندرینس خط مفصلی زانو بودند. در مورد اثرات طولانی مدت باید گفت که این موارد نسبت به اثرات کوتاه مدت و میان مدت کمتر بودند ولی نسبت به زمان قبل از مداخله، علایم بیماری به طور معناداری کاهش یافته بود.

**کلمات کلیدی:** استئوآرتروز زانو، هیالورونیک اسید، تزریق داخل مفصلی

### مقدمه

(۲۹/۵٪)، مچ پا (۲۰/۸٪) و هیپ (۴/۷٪) است. در مطالعات دیگر شیوع آن در مردان و زنان ۶۰ ساله به ترتیب ۹/۶٪ و ۱۸٪ گزارش شده است (۱). عوامل مساعدکننده شامل ضربه (ضربه‌های مختلف به زانو که سبب شکستگی، دررفتگی، پارگی منیسکها و رباطهای زانو می‌شوند، در

استئوآرتروز شایع‌ترین بیماری مفصلی (آرتروپاتی) و یک علت ناتوانی در پیری است. میزان شیوع آن متفاوت بوده، با شاخص سنی جمعیت و میزان چاقی مرتبط است. زانو با شیوع ۳۳٪، شایعترین مفصلی است که گرفتار می‌شود. شیوع آن در مفاصل انگشتان دست

۱- استادیار، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، بیمارستان امام رضا (ع)، گروه طب فیزیکی و توانبخشی  
۲- پژوهشگر، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، بیمارستان امام رضا (ع)، گروه طب فیزیکی و توانبخشی (\*نویسنده مسئول)  
تلفن ۰۲۱-۸۸۰۲۸۳۵۰ آدرس الکترونیک: masoomehbahrami@yahoo.com

بودن آن (stiffness): گاه بیمار اظهار می‌دارد که حرکات زانو‌ها با صداهایی همراه است (۲). خشکی مفصلی در هنگام بیدار شدن از خواب و پس از استراحت طولانی رخ می‌دهد و معمولاً پس از ۱۰ دقیقه از بین می‌رود (۶). ۳- تجمع مایع در مفصل و ضخیم شدن پرده سینویال (۲). ۴- تغییر شکل زانو: دفورمیتی استخوانی در اثر استئوفیت، افیوژن یا هیپرتروفی سینویال رخ می‌دهد (۶). در مواردی که استئوآرتروز در یک طرف زانو شدیدتر از قسمت دیگر باشد تغییر شکل زانو با استئوآرتروز همراه است. مثلاً در بیمارانی که استئوآرتروز قسمت داخلی زانو شدیدتر باشد، معمولاً تغییر شکل زانو‌ها به صورت پرانتری شدن آن (genevarum) خودنمایی میکند (۲).

معیارهای ACR در بیماری استئوآرتروز (سن بیش از ۵۰ سال، وجود کریپتاسیون یا خشکی صبحگاهی کمتر از ۳۰ دقیقه و شواهد رادیوگرافیک) است (۳). گرافی ساده برای تشخیص و درجه بندی شدت استئوآرتروز بکار می‌رود که بی خطر (safe) و مقرون به صرفه (cost-effective) است. باید حداقل در دو نمای رخ (AP) و نیمرخ (Lat) انجام شود. حساسیت گرافی در تشخیص این بیماری ۹۷-۹۴٪ است. در استئوآرتروز کاهش فضای مفصلی، اسکروز ساب کندال و استئوفیت مشاهده می‌شود (۶، ۸). می‌توان تشخیص و درجه بندی استئوآرتروز زانو را توسط معیار Kellgren & Lawrence انجام داد (۳).

درمانهایی که در استئوآرتروز زانو بکار می‌رود: تغییر شرایط زندگی بیمار (۲)، درمانهای غیر دارویی (ورزش، لیزر Electromagnetic fields, TENS)، درمانهای دارویی (NSAIDs, Glucosamine and chondroitin sulphate, DMARDs)، تزریقهای داخل مفصلی (هیالگان، کورتیکواستروئید، پرولوتراپی با مواد گوناگون از جمله گلوکز، اسید تار، محلولهای لاکتیک اسید، خون اتولوگ، PRP، تزریق مواد آنالژزیک، سالین و...)، روشهای جراحی (دبریدمان آرتروسکوپی، پیوند کندروسیت، تعویض مفصل، آرتروز و...)، روشهای نوین در دست بررسی (از جمله Gene therapy) است (۷، ۹، ۱۰).

هیالگان (هیالورونیک اسید) یک ترکیب پلی ساکارید (شامل گلوکوزونیک اسید و N استیل گلوکوزامین) با وزن مولکولی ۷۵۰-۵۰۰ دالتون است. در بیماری استئوآرتروز غلظت و وزن مولکولی

صورتیکه به طور صحیح معالجه نشوند دیر یا زود استئوآرتروز ایجاد می‌کنند، فشار (فشار بیش از حد بر روی زانو به علت تغییر شکل‌های مختلف مثل واروس و والگوس زانو)، چاقی، آرتروزهای مختلف چرکی و غیر چرکی (آرتروز روماتوئید و سایر بیماریهای التهابی مفصل که منجر به ضایعات غضروف مفصلی شوند)، بیماریهای عصبی مثل تابس و یا افرادی که به طور مادرزادی درد را حس نمی‌کنند، کندرومالاسی پیشرفته کشکک، استئوکندریت جداشونده، دررفتگی مکرر کشکک، فعالیت‌های ورزشی شدید بخصوص کارهایی که فشار زیادی روی زانو وارد می‌آورد (مثل کوهنوردی و فوتبال)، عوامل ارثی و عوامل ایدیوپاتیک می‌باشد (۲). بیماری ممکن است یکطرفه یا دوطرفه بوده و معمولاً قسمت داخلی زانو بیش از قسمت خارجی آن مبتلا میگردد زیرا فشار بیشتری روی این قسمت وارد میشود (۲). در کشور ما استئوآرتروز بین کشکک و استخوان ران (patellofemoral joint) شایعتر می‌باشد و علت آن وضع زندگی اجتماعی و فرهنگ جامعه ما است، زیرا اکثر افراد در موقع نشستن و غذا خوردن روی زمین به صورت دوزانو و چهارزانو می‌نشینند (۲).

فرایند بیماری بصورت کاهش ضخامت غضروف مفصلی، تخریب پیشرونده سطح غضروفی، سینویت محدود غیراروزیو و بازسازی مجدد استخوانی می‌باشد. استخوان سازی مجدد بصورت ایجاد استئوفیت در حاشیه غضروف مفصلی و اسکروز ساب کندرال خود را نشان می‌دهد (۳، ۴، ۵).

نشانه‌های بالینی شامل این موارد است: ۱- درد از علائم برجسته بیماری است، با فعالیت تشدید و با استراحت بهتر می‌شود (۸). در ابتدا خفیف بوده و پس از راه رفتن طولانی بیمار ایجاد می‌شود. در مراحل پیشرفته به تدریج شدت درد بیشتر می‌شود، به طوریکه در مراحل آخر حتی چند قدم راه رفتن برای بیمار با اشکال همراه است. درد غالباً به عضلات ساق و ران انتشار می‌یابد. در بیمارانی که استئوآرتروز بیشتر مفصل بین کشکک و استخوان ران را مبتلا کرده است، درد بیشتر در هنگام بلند شدن از حالت طولانی نشستن، بلند شدن از روی توالی ایرانی و یا بالا و پایین رفتن از پله‌ها به وجود می‌آید. در حالیکه در استئوآرتروز بین استخوان ران (فمور) و درشت نی (تیبیا) درد و حساسیت بیشتر در کنار داخلی یا خارجی زانو وجود دارد. ۲- محدودیت حرکات مفصلی و خشک

<i>Kellgren &amp; Lawrence grade</i>	<i>Kellgren &amp; Lawrence definition</i>
Grade 1 'Doubtful'	Minute osteophyte, doubtful significance
Grade 2 'Minimal'	Definite osteophyte, unimpaired joint space
Grade 3 'Moderate'	Moderate diminution of joint space
Grade 4 'Severe'	Joint space greatly impaired with sclerosis of subchondral bone
Grade 4 'Severe'	Joint space greatly impaired with sclerosis of subchondral bone
Grade 4 'Severe'	Joint space greatly impaired with sclerosis of subchondral bone
Grade 4 'Severe'	Joint space greatly impaired with sclerosis of subchondral bone

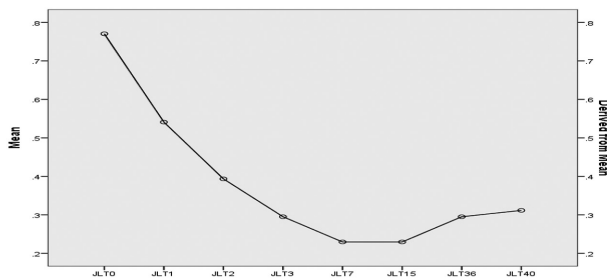
### مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی می‌باشد. در طی سال ۱۳۹۱ تعداد ۶۱ بیمار ۴۰-۸۰ ساله مبتلا به استئوآرتروز مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (۵۰۱ارتش) که معیارهای ورود را داشته و فاقد معیارهای خروج بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیمار باید معیارهای ACR برای بیماری استئوآرتروز یعنی سن بیش از ۵۰ سال، وجود کریپتاسیون یا خشکی صبحگاهی کمتر از ۳۰ دقیقه و شواهد رادیوگرافیک استئوآرتروز را داشته (۳) و علائم برای بیش از سه ماه ادامه یافته بود. معیارهای خروج شامل این موارد بود: عدم رضایت بیمار، سابقه دیابت، وجود بیماریهای مفصلی دیگر در مفصل زانو از جمله آرتروز روماتوئید و نقرس، سابقه جراحی در مفصل مورد نظر، سابقه شکستگی در استخوانهای مفصل زانو، تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی طی دو هفته اخیر، سابقه تزریق داخل مفصلی مواد دیگر از جمله هیالورونیک اسید در طی یک سال اخیر، هرگونه کنترااندیکاسیون عمومی تزریق داخل مفصلی از جمله ترومبوسیتوپنی، اختلال انعقادی، عفونت مفصل مورد نظر، عفونت پوستی در محل تزریق، اختلال ایمنی (HIV)، مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی، افیوژن شدید مفصل زانو (در صورت وجود افیوژن شدید، درمان داخل مفصلی پس از درمان برطرف شدن افیوژن شروع می‌شد). همه بیماران مورد نظر توسط یکی از پزشکان رزیدنت بخش، بررسی و معاینه می‌شدند. سپس گرافی ساده زانو انجام می‌شد. جزئیات درمان برای بیمار تشریح و از بیمار رضایت کتبی اخذ می‌گردید. سایر درمانهای دارویی (NSAID، کورتیکواستروئید و سایر داروهای ضد التهابی) و غیر دارویی (فیزیوتراپی مفصل زانو شامل مدالیتها، TENS، لیزر و...) از ۴۸ ساعت قبل از شروع مداخله درمانی قطع می‌شد. سپس باتوجه به معیارهای رادیوگرافیک، مرحله بندی انجام شده و پرسشنامه

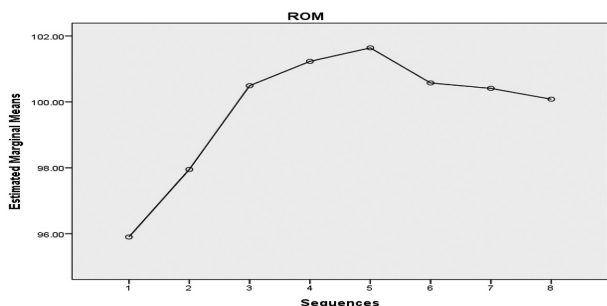
هیالورونیک اسید کاهش می‌یابد که اساس تزریق هیالگان براین پایه استوار است. هیالگان ویسکوالاستیسیته مایع مفصلی را تامین می‌کند و ساخت هیالورونیک اسید اندوزن را تحریک می‌کند (۳، ۱۱، ۱۲، ۱۳). هیالگان علاوه بر تاثیر بر ویسکوالاستیسیته، ممکن است از طریق اثرات بیوشیمیایی از جمله تحریک ساخت و تجمع پروتئوگلیکان، مهار واسطه‌های التهابی و فعالیت آنالژژیک هم در درمان استئوآرتروز موثر باشد (۲، ۳). هیالگان باعث تعدیل عملکرد لکوسیتها، مهار آزادی آراشیدونیک اسید از فیبروبلاستهای سینویال و مهار تولید پروستاگلندین E2 و در نتیجه کاهش التهاب می‌شود. این درمان باعث کاهش ادم، افزایش فیبروبلاستها و کلاژن و در نتیجه افزایش ضخامت بافت سینویال می‌شود. تاثیر هیالگان در استئوآرتروز اولیه بیش از ثانویه است (۱۴). تاثیر هیالگان در افراد بالای ۶۵ سال و در مراحل استئوآرتروز شدید کمتر است. توصیه می‌شود که در استئوآرتروز ۵-۳ تزریق با فواصل یک هفته انجام شود (۷). در یک مطالعه در آمریکا ۵ نوبت تزریق هیالگان بهبود قابل توجه درد را برای مدت ۲۶ هفته نشان داده است که در آن تغییر شدت درد بر اساس معیار VAS، ۱۵mm بوده است (۱۵). در یک مطالعه در ایران شدت درد بر اساس معیارهای (VAS) در ۶ هفته و ۲۴ هفته پس از درمان تزریق اسید هیالورونیک در حالت استراحت به ترتیب ۴۹mm و ۴۷ و در حال راه رفتن ۵۲mm و ۴۹ در گروه تزریق کورتیکواستروئید در حالت استراحت ۱۵ و ۱۶ و در حال راه رفتن ۳۲ و ۳۳ میلیمتر بود (۱۶). شروع اثر هیالگان با ۵-۲ هفته تاخیر است و تاثیر آن گاهی برای ۱۲-۶ ماه باقی می‌ماند (۷). در مطالعه دیگری که در فرانسه انجام شده است، به دنبال تزریق هیالگان شدت درد بر اساس VAS قبل از شروع درمان (۶، ۷)، ۶ هفته بعد از تزریق (۶، ۶)، ۳ ماه (۶، ۶)، ۶ ماه (۴، ۵) و پس از یک سال (۷، ۵) گزارش شده است (۱۱).

سابقه فعالیت فیزیکی شدید (فعالیت شغلی یا ورزشی) و ۵۳ نفر (۸۶/۹٪) فاقد سابقه فعالیت فیزیکی شدید بودند. ۱۰ نفر (۱۶/۴٪) سابقه ترومای شدید به زانو را در طول زندگی خود ذکر میکردند و ۵۱ نفر (۸۳/۶٪) فاقد سابقه تروما بودند. از این تعداد، براساس معیار رادیولوژیک ذکر شده، ۱ نفر مبتلا به استئوآرتریت خفیف (mild)، ۳۵ نفر مبتلا به استئوآرتریت متوسط (moderate) و ۲۵ نفر مبتلا به نوع شدید (severe) بودند. مداخله درمانی (تزریق هیالگان) برای ۲ نفر از آنها در زانوی راست، ۳ نفر در زانوی چپ و ۵۶ نفر در هر دو زانو انجام گرفت.

در مقایسه تندرns خط مفصلی قبل از درمان با مراحل مختلف بعد از درمان همانطور که در جدول زیر مشاهده می‌گردد، از لحاظ آماری در تمام مراحل اختلاف معنی دار وجود دارد. اما روند این تغییرات تا مرحله ششم (هفته ۱۵ درمان) کاهش یابنده ولی بعد از آن بالا رونده بود (شکل زیر). البته قابل ذکر است که حتی در مقایسه آخرین مرحله پیگیری با مراجعه اولیه، هنوز اثرات درمانی هیالگان به میزان قابل توجهی باقی مانده است. بطوریکه از لحاظ آماری نیز بین مقادیر متغیرهای مربوطه اختلاف معنی دار مشاهده می‌گردد. ( $Pvalue < 0/0001$ )



در بررسی دامنه حرکت مفصل مشاهده می‌شود که میزان آن تا جلسه چهارم مراجعه (هفته سوم) بصورت نمودار صعودی و پس از آن بصورت نزولی است. اما مجدداً دامنه حرکت حتی در جلسه پایانی (جلسه هشتم) بالاتر از مقدار متوسط اولیه بوده است.



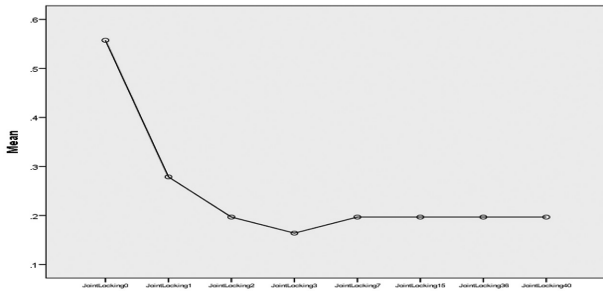
اطلاعات اولیه بیمار تکمیل می‌شد. دامنه حرکتی مفصل زانو (ROM) را توسط گونیومتر اندازه گیری و میزان تندرns مدیال و لترال خط مفصلی زانو را بررسی کرده و شدت درد بیمار را براساس VAS (به صورت تفکیکی در حالت استراحت، راه رفتن، نشستن و...) و بر اساس پرسشنامه WOMAC ارزیابی می‌شد. سپس فرد دیگری اولین نوبت تزریق هیالگان را جهت بیمار انجام می‌داد. در مجموع ۳ تزریق داخل مفصل زانو (با فواصل یک هفته) در شرایط استریل برای بیماران در نظر گرفته می‌شد. قبل از هر نوبت تزریق بیماران مجدداً از نظر شدت درد (بر اساس معیار عددی VAS و پرسشنامه WOMAC)، دامنه حرکت مفصل، میزان تندرns مدیال و لترال خط مفصلی و عوارض احتمالی تزریق (عفونت، هم آرتروز و...) بررسی می‌شدند. بیماران می‌توانستند در طی دوره درمان و پیگیری، در صورت درد از استامینوفن ۳۲۵ میلی گرم استفاده کنند، اما باید ۱۲ ساعت قبل از مراجعه جهت پیگیری درمان، استامینوفن استفاده نمی‌کردند. پس از پایان پروتکل درمانی سه مرحله‌ای تزریق، با فواصل یک هفته، یک ماه، سه ماه، هشت ماه و نه ماه پس از پایان درمان بیماران مجدداً ارزیابی و در هر مرحله، دامنه حرکت مفصل، شدت درد و تندرns خط مفصلی اندازه گیری می‌شد. در واقع با این روش، بیماران تا ۹،۵ ماه پس از آغاز درمان پیگیری می‌شدند. در هر مرحله از درمان در صورت ایجاد عوارض جانبی و یا عدم تمایل بیماران، درمان متوقف می‌شد.

اطلاعات جمع‌آوری شده وارد کامپیوتر شده و توسط برنامه SPSS۲۰ آنالیز شد. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف متغیرهای کیفی از مقدار و درصد استفاده شد. با توجه به اختلاف میانگین امتیاز درد این بیماران قبل و بعد از تزریق در مطالعات قبلی و با استفاده از انحراف معیار، حجم نمونه ۵۰ بیمار محاسبه شد. ما در این مطالعه ۶۱ بیمار را مورد بررسی قرار دادیم.

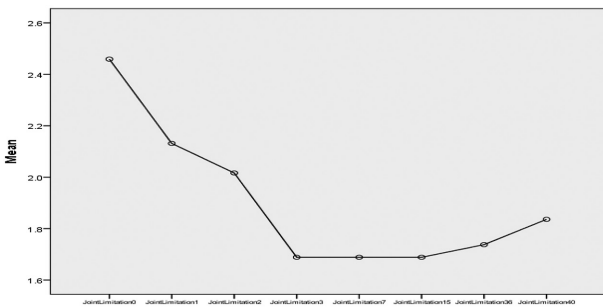
## یافته‌ها

۶۱ بیمار بر اساس معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه گردیدند. از این تعداد ۱۲ بیمار مرد و ۴۹ بیمار زن بودند. متوسط سن آنها ۶۳،۸ سال بود و BMI متوسط ۲۸،۷ داشتند. در مجموع ۴۰ بیمار خانه دار، ۲ نفر کارمند و ۱۹ نفر بازنشسته بودند. متوسط طول علائم استئوآرتریت در آنها ۵،۸ سال بود. ۸ نفر از آنها (۱۳/۱٪)

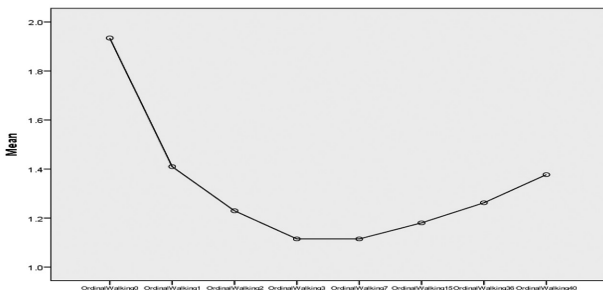
در متغیر قفل شدن مفصل (locking) تا جلسه چهارم روند نزولی حفظ شده و پس از آن بصورت پلاتو (plateau) ادامه یافته است.



در متغیر محدودیت حرکت مفصل (limitation) که یک معیار subjective است، مجدداً روند کاهشی تا جلسه چهارم، سپس پلاتو تا جلسه ششم و پس از آن روند افزایشی در نمودار دیده می‌شود.

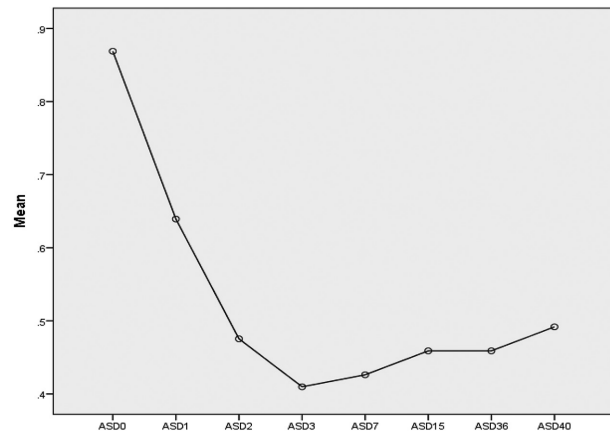
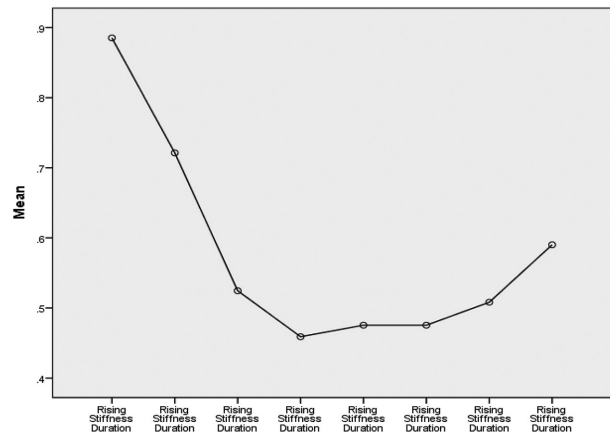


در بررسی درد هنگام راه رفتن روی سطح صاف بر اساس معیارهای subjective، بیماران تا جلسه چهارم کاهش شدت درد داشتند که مقدار آن تا جلسه پنجم بصورت پلاتو ادامه یافته است و از جلسه ششم شدت درد بیماران بیشتر شده است.



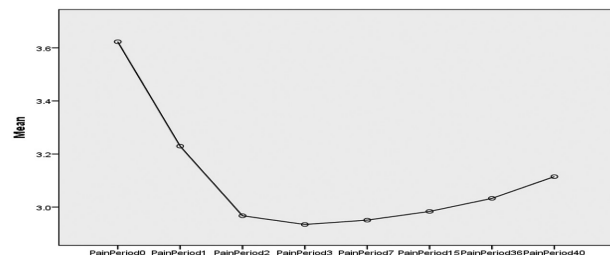
در بررسی شدت درد بیماران هنگام بالا و پایین رفتن از پله‌ها بر اساس معیارهای subjective، بیماران تحت درمان با هیالگان نمودار توالی شبیه راه رفتن بر روی زمین صاف داشتند. در بررسی شدت درد بیماران هنگام فعالیتهای شغلی روند کاهش

در متغیر خشکی مفصل (stiffness) هنگام بلند شدن از حالت نشستن طولانی، بر اساس نمودار ذیل، تا جلسه چهارم مراجعه (۳ هفته پس از شروع مداخله) بهبودی چشمگیری دیده می‌شود و تا جلسه ششم (۴ ماه پس از شروع مداخله) این روند را به صورت نسبی حفظ کرده اند اما بعد از آن روند نمودار صعودی شده و خشکی مفصل تشدید شده است.



در مورد متغیر خشکی صبحگاهی (morning stiffness) نیز تغییرات شبیه متغیر فوق است.

در متغیر طول مدت درد بیمار در شبانه روز، مجدداً تا جلسه چهارم درمان کاهش مدت درد مشاهده می‌شود اما پس از آن با شبیه کم روند صعودی و تشدید درد مشاهده می‌شود.



در مطالعه میانگین شدت درد بر اساس معیار VAS هنگام راه رفتن روی سطح صاف و بصورت عادی مشاهده می شود که مانند نمودارهای فوق شدت درد تا جلسه چهارم روند بهبودی داشته و پس از آن میزان متوسط درد تا جلسه ششم باقی مانده و بعد روند صعودی به خود گرفته است.

در مطالعه میانگین شدت درد هنگام بالا و پایین رفتن از پله ها بر اساس معیار VAS دقیقاً مدل فوق تکرار شده است.

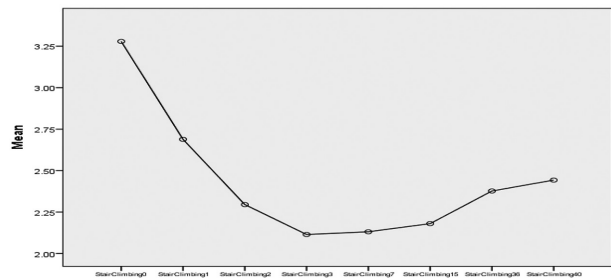
در بررسی شدت درد بر اساس معیار VAS هنگام نشستن، میانگین تا جلسه ششم بهبودی را نشان می دهد و پس از آن میزان متوسط درد بیشتر می شود.

در بررسی شدت درد بیماران بر اساس معیار VAS و هنگام ایستادن، مجدداً میانگین درد تا جلسه چهارم سیر نزولی و پس از آن تا جلسه ششم باقی مانده و بعد بیشتر می شود.

در بررسی شدت درد بیماران بر اساس معیار VAS در هنگام دراز کشیدن، سیر میانگین ها مانند متغیرهای قبل است.

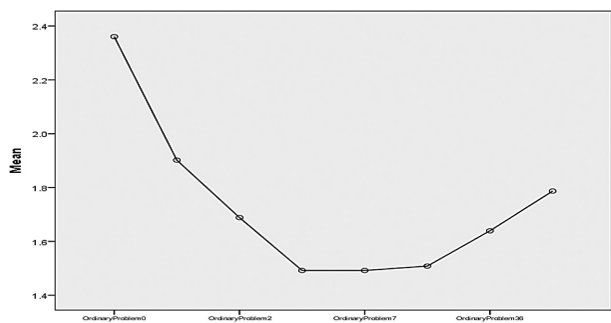
### بحث و نتیجه گیری

از ۶۱ بیمار مورد بررسی، ۱۲ بیمار مرد و ۴۹ بیمار زن بودند که این آمار با توجه به اینکه استئوآرتریت زانو در زنان شایع تر است، قابل توجهی می باشد. متوسط سن آنها ۶۳٫۸ سال بود و BMI متوسط ۲۸٫۷ داشتند. (در مطالعات قبلی هم چاقی به عنوان یک ریسک فاکتور مهم ذکر شده بود (۱)). در سایر مطالعات سابقه فعالیت



درد از جلسه دوم شروع شده بود. اما از جلسه چهارم به سطح پلاتو رسیده و شدت درد در آنها از جلسه هفتم ناگهان روند صعودی یافته بود.

در بررسی درد هنگام فعالیت روزمره مشاهده شد که مجدداً سیر نزولی تا جلسه چهارم دیده می شود که میزان آن تا جلسه ششم بصورت پلاتو باقی مانده و بعد از آن صعودی شده است.



در جدول زیر شدت درد بیمار بر اساس معیارهای VAS در حالت های مختلف و در جلسات درمانی متفاوت نشان داده شده است.

جلسه اول (قبل از مداخله)	جلسه دوم (هفته اول)	جلسه سوم (هفته دوم)	جلسه چهارم (هفته سوم)	جلسه پنجم (هفته ششم)	جلسه ششم (هفته ۱۵)	جلسه هفتم (هفته ۳۶)	جلسه هشتم (هفته ۴۰)	
mean=۳٫۶۵	۲٫۶۷	۲٫۳۹	۱٫۸۰	۱٫۷۳	۱٫۷۷	۲٫۰۳	۲٫۴۴	راه رفتن عادی
SD=۱٫۶۱	۱٫۶۱	۲٫۸۱	۱٫۲۲	۱٫۴۰	۱٫۳۸	۱٫۴۱	۱٫۳۳	روی سطح صاف
mean=۶٫۳۴	۵٫۱۴	۴٫۵۴	۴٫۲۴	۴٫۰۹	۴٫۱۱	۴٫۴۴	۴٫۸۱	از پله بالا و پایین رفتن
SD=۱٫۳۵	۱٫۶۴	۱٫۵۴	۱٫۶۳	۱٫۸۱	۱٫۷۹	۱٫۶۷	۱٫۴۳	
mean=۳٫۱۳	۲٫۲۱	۱٫۶۰	۱٫۳۹	۱٫۲۷	۱٫۲۴	۱٫۵۷	۱٫۸۰	نشستن
SD=۱٫۹۷	۱٫۶۷	۱٫۰۹	۰٫۹۷	۱٫۰۶	۱٫۰۵	۱٫۲۵	۱٫۲۳	
mean=۴٫۱۳	۳٫۱۶	۲٫۷۳	۲٫۴۰	۲٫۴۲	۲٫۳۶	۲٫۶۰	۲٫۸۵	بلند شدن از حالت نشسته
SD=۱٫۵۲	۱٫۶۰	۱٫۵۳	۱٫۴۴	۱٫۴۴	۱٫۴۰	۱٫۳۰	۱٫۳۳	
mean=۱٫۸۵	۱٫۰۳	۰٫۷۳	۰٫۷۸	۰٫۶۰	۰٫۷۰	۰٫۹۳	۱٫۰۱	خوابیدن
SD=۱٫۱۶	۰٫۹۳	۰٫۸۱	۰٫۷۷	۰٫۷۳	۰٫۸۴	۰٫۸۷	۰٫۸۶	

قبل از شروع درمان (۷/۶) ۶ هفته بعد از تزریق (۶/۶) ۳ ماه (۶) ۶ ماه (۵/۴) و پس از یک سال (۵/۷) گزارش شده است (۱۱). نتایج ما نیز با روندی مشابه شدت درد هنگام راه رفتن روی سطح صاف را در بدو مراجعه ۳/۶۵، در هفته سوم (۱/۸۰) هفته پانزدهم (۱/۷۷)، و هفته ۴۰ (۲/۴۴) را نشان داد.

### نتیجه گیری

نتایج فوق نشان دهنده اثرات مفید این نوع درمان بصورت کوتاه مدت و میان مدت می باشد. این اثرات شامل کاهش شدت درد درحالت‌های مختلف (استراحت، راه رفتن، نشستن، بلند شدن از حالت نشسته بالا و پایین رفتن از پله ها...)، بهبود کیفیت زندگی (بهبود فعالیتهای حرفه‌ای و روزمره)، افزایش دامنه حرکتی مفصل و کاهش تندرns خط مفصلی زانو بودند. در مورد اثرات طولانی مدت با ید گفت که این موارد نسبت به اثرات کوتاه مدت و میان مدت کمتر بودند ولی نسبت به زمان قبل از مداخله، علایم و شکایات بیماران به طور معنا داری کاهش یافته بود. از سویی دیگر تغییرات رادیوگرافیک نسبت به قبل از مداخله تفاوتی نداشتند و اختلاف آماری معناداری مشاهده نگردید.

فیزیکی شدید و تروما به عنوان یک ریسک فاکتور مطرح شده است (۲). در مطالعه ما هم ۸ نفر از آنها (۱۳/۱٪) سابقه فعالیت فیزیکی شدید (فعالیت شغلی یا ورزشی) و ۵۳ نفر (۸۶/۹٪) فاقد سابقه فعالیت فیزیکی شدید بودند. ۱۰ نفر (۱۶/۴٪) سابقه ترومای شدید به زانو را در طول زندگی خود ذکر میکردند و ۵۱ نفر (۸۳/۶٪) فاقد سابقه تروما بودند.

براساس معیار رادیولوژیک ذکر شده، ۱ نفر مبتلا به استئوآرتریت خفیف (mild)، ۳۵ نفر مبتلا به استئوآرتریت متوسط (moderate) و ۲۵ نفر مبتلا به نوع شدید (severe) بودند. علت احتمالی آمار بالاتر استئوآرتریت متوسط و شدید به نسبت خفیف، مراجعه بیماران در مراحل انتهایی و شدید بیماری می باشد.

در یک مطالعه در آمریکا ۵ نوبت تزریق هیالگن بهبود قابل توجه درد را برای مدت ۲۶ هفته (از آغاز درمان) نشان داده است که در آن تغییر شدت درد بر اساس معیار VAS، ۱۵mm بوده است (۱۵). در مطالعه ما نیز تغییر شدت درد بر همان اساس در هفته ۱۵ در حالت راه رفتن عادی ۱/۸۸ mm و در حالت استراحت ۱/۸۹ mm بود که نتایج فوق را تایید می کند. در مطالعه دیگری که در فرانسه انجام شده است، به دنبال تزریق هیالگن شدت درد بر اساس VAS

### References

- 1- DeChellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy—Theory and evidence. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2011; 15 (2): 74-80.
- 2- Harandi A. [Textbook of orthopedics and fractures]. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 1382. [Persian]
- 3- Huang TL, Chang CC, Lee CH, Chen SC, Lai CH, Tsai CL. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan (R)) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 221. PubMed PMID: 21978211. Pubmed Central PMCID: 3203101.
- 4- Petersson IF, Boegard T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (8): 493-6. PubMed PMID: 9306873. Pubmed Central PMCID: 1752423.
- 5- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133 (8): 635-46. PubMed PMID: 11033593.
- 6- Yang K, Saris D, Dhert W, Verbout A. Osteoarthritis of the knee: current treatment options and future directions. *Current Orthopaedics* 2004; 18 (4): 311-20.
- 7- Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58 (2): 226-42. PubMed PMID: 16574267.
- 8- Chaisson CE, Gale DR, Gale E, Kazis L, Skinner K, Felson DT. Detecting radiographic knee osteoarthritis: what combination of views is optimal? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (11): 1218-21. PubMed PMID: 11085800.
- 9- Krishnan S, Skinner J. (i) Novel treatments for early osteoarthritis of the knee. *Current Orthopaedics* 2005; 19 (6): 407-14.
- 10- Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 2003; 79 (934): 449-53. PubMed PMID: 12954956. Pubmed Central PMCID: 1742771.
- 11- Forster MC, Straw R. A prospective randomised trial comparing intra-articular Hyalgan injection and arthroscopic

- washout for knee osteoarthritis. *Knee* 2003; 10 (3): 291-3. PubMed PMID: 12893153.
- 12- Smith M, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatology international* 1987; 7 (3): 113-22.
- 13- Mensitieri M, Ambrosio L, Iannace S, Nicolais L, Perbellini A. Viscoelastic evaluation of different knee osteoarthritis therapies. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1995; 6 (3): 130-7.
- 14- Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergamini G, Mori G, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40 (2): 158-69. PubMed PMID: 11257152.
- 15- Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998; 25 (11): 2203-12. PubMed PMID: 9818665.
- 16- Esmaeiljah A, Abbasian M, Hosseinzadeh HR, Jazayeri SM, Hasas Yeganeh M, Mohseni N. Effect of intra-articular hyaluronic acid or methyl prednisolone, or oral anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis (a comparative study). *Iranian Journal of Orthopaedic Surgery* 2008; 6 (2 (22)): 74-8. [Persian].



## Long-term effects of Hyalgan in treatment of osteoarthritis

Zahra Reza Soltani<sup>1</sup>, Sirous Azizi<sup>1</sup>, Behruz Tavana<sup>1</sup>, \*Masoumeh Bahrami Asl<sup>2</sup>

Received: 26 May 2013

Accepted: 28 Aug 2013

### Abstract

**Background:** Osteoarthritis is the most common arthropathy and one cause of disability in old age. ACR criteria in patients with OA are age over 50 years, crepitation, morning stiffness less than 30 minutes and radiographic evidence. Molecular weight and concentrations of hyaluronic acid are reduced in patients with osteoarthritis that Hyalgan injection is based on this base. The purpose of this study is investigation of long-term effects of Hyalgan treatment in pain, range of motion and Impact on daily activities of patients with osteoarthritis.

**Materials and Methods:** After the accurate diagnosis of osteoarthritis (according to ACR criteria), measurement of joint line tenderness, ROM and pain intensity on the VAS (In different state such as sleep, walk, sit, etc.) and the WOMAC questionnaire, three joint injections (every week) will be considered. Then, patients at one week, one month, three months, eight months, and nine months after the end of treatment were re-evaluated. The results were analyzed by SPSS 16 software.

**Results:** In investigation of 61 patients, the most of pre-treatment variables compared with various stages of treatment, there was a statistically significant difference in all phases. The change was remitting up to third week of treatment that this trend is partially preserved up to 4 months of intervention, but after that, it was a little worse. It is noteworthy that even in the final follow-up compared with the initial visit; it still remains a significant therapeutic effect of Hyalgan.

**Conclusion:** These results indicate the beneficial effects of this type of therapy be short-term and medium-term. These effects include a decrease in the resting state of the pain, in rest, walking, sitting, etc. Increase range of motion and reduce joint line tenderness. We should say about the long-term effects that these cases were less than the effects of short and medium term. But compare with before the intervention, the signs and symptoms significantly reduced.

**Keywords:** Osteoarthritis, Knee; Hyaluronic Acid; Injections, Intraarticular

1- Assistant Professor, Physical Medicine and Rehabilitation Department, Imam Reza Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- (\*Corresponding Author) Researcher, Physical Medicine and Rehabilitation Department, Imam Reza Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Tel: +98 21 88028350 E-mail: masoomehbahramii@yahoo.com