

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۳۲ شماره ۳ مرداد و شهریور ۱۳۸۹ صفحات ۶۷-۶۷

مقایسه اثر پردنیزولون خوراکی و تزریق داخل مفصلی تریامسینولون در درمان اوستئوآرتریت التهابی زانو

سوسن کلاهی: گروه بیماری های داخلی، تیم پژوهشی روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: susan.kolahi@gmail.com

رسول استخری: گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

علیرضا خبازی: گروه بیماری های داخلی، تیم پژوهشی روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط

مهرزاد حاجعلیلو: گروه بیماری های داخلی، تیم پژوهشی روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

محمد علی سرباچیان: گروه بیماری های داخلی غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

امیر قربانی حق جو: گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۸/۶، پذیرش: ۸۹/۱/۳۰

چکیده

زمینه و اهداف: اوستئوآرتریت زانو، شایعترین بیماری مفصلی انسان است عموماً یک بیماری غیر التهابی است اما حملات التهابی در طول بیماری ایجاد می شود. این مطالعه اثر پردنیزولون خوراکی با تزریق داخل مفصلی تریامسینولون در فاز التهابی اوستئوآرتریت نشان می دهد.

روش بررسی: ۳۳ نفر از مبتلایان به اوستئوآرتریت التهابی زانو که در طی ۶ هفته اخیر دچار شواهد التهاب مفصل بودند مورد بررسی قرار گرفتند. برای ۱۸ نفر تزریق داخل مفصلی آمپول تریامسینولون به میزان ۴۰ میلی گرم و برای ۱۵ نفر قرص پردنیزولون ۲۵ میلی گرم خوراکی به مدت ۱۰ روز تجویز شده و پاسخ درمانی تغییرات میزان درد، خشکی صبحگاهی، تورم و میزان گرمی مفصل در روزهای ۱۰، ۳۰ و ۶۰ مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: روند کاهش میزان درد در هر دو گروه معنی دار بود ($P < 0/0001$) و تفاوتی بین دو گروه در روز ۳۰ و ۶۰ وجود نداشت. ولی میزان کاهش درد در ۱۰ روز اول در گروه درمان شده با تریامسینولون داخل مفصلی به طور معنی داری بیشتر از گروه درمان شده با پردنیزولون خوراکی بود. روند کاهش میزان خشکی صبحگاهی، تورم مفصلی، گرمی مفصلی با هر دو نوع درمان معنی دار بود (P value) به ترتیب $P < 0/0001$ ، $P < 0/008$ ، $P < 0/005$ ، تفاوتی بین دو گروه درمانی در روزهای ۱۰، ۳۰ و ۶۰ وجود نداشت.

نتیجه گیری: کاهش درد مفصلی با تزریق داخل مفصلی استروئید سریعتر است، ولی در کل پردنیزولون خوراکی همانند تزریق داخل مفصلی تریامسینولون در کاهش علائم التهابی اوستئوآرتریت زانو در طی ۲ ماه موثر است.

کلید واژه: اوستئوآرتریت التهابی زانو - پردنیزولون خوراکی - تزریق داخل مفصلی

مقدمه

گرفته می شود. اما شواهد فزاینده ای در دست است که نشان می دهد دوره هایی از التهاب در مرحله ای از بیماری بطور شایع ایجاد می شود، علت التهاب و تشدید علائم در اوستئوآرتریت نامشخص است (۳-۷). ولی معمولاً عواملی چون میکروکریستالها، استرسهای مکانیکی و ماکرومولکولهای مشتق از غضروف (ناشی از خرد شدن آنزیماتیک غضروف) را دخیل می دانند (۶ - ۳). گلوکوکورتیکوئید به وفور در درمان اوستئوآرتریت بکار می روند. کاربرد آن به صورت تزریق داخل مفصلی در موارد وجود شواهد

اوستئوآرتریت شایعترین بیماری مفصلی انسان است به طوریکه در بیش از ۶۸ درصد افراد بالای ۶۵ سال دیده می شود و اوستئوآرتریت زانو به عنوان شایعترین فرم اوستئوآرتریت و از علل عمده ناتوانی مزمن در افراد مسن در کشورهای پیشرفته می باشد (۱-۲). ناتوانی ناشی از اوستئوآرتریت همانند ناتوانی ناشی از بیماریهای قلبی و بیماری انسدادی ریه میباشد (۳). شیوع آرتروز زانو در سن بالای ۱۵ سال در ایران ۱۵ درصد است (۵). اوستئوآرتریت عموماً به عنوان یک بیماری غیر التهابی در نظر

التهاب (بویژه افیوژن) توصیه شده و مطالعات مختلف کارایی آن را در کنترل علائم التهاب نشان داده است (۱۱ - ۵). اما از معایب عمده تزریق داخل مفصلی علاوه بر عوارض ناخواسته آن (از جمله: عفونت، آرتروپاتی ناشی از استروئید، پارگی تاندون، آتروفی بافتی، نکروز چربی، آسیب عصبی و...) تهاجمی بودن این روش و عدم پذیرش آن توسط بیماران می باشد. یکی از درمانهای آلترناتیو در اینگونه موارد که در بسیاری از مراکز علمی کشورمان انجام می شود تجویز کوتاه مدت پردنیزولون خوراکی می باشد که راحت، قابل دسترس در تمامی مراکز درمانی و بدون عارضه می باشد و پذیرش آن توسط بیماران بیشتر است، ولی مطالعات کافی در مورد آن وجود ندارد (۲). در این مطالعه ما پاسخ درمانی بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت التهابی زانو را از نظر شدت درد، گرمی مفصل، تورم مفصل و مدت خشکی صبحگاهی در دو گروه دریافت کنندگان پردنیزولون خوراکی و تزریق داخل مفصلی تریامسینولون مقایسه کردیم.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی یک سو کور بوده و در آن بیماران مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی مرکز آموزشی و درمانی سینا تبریز که از درد زانو شکایت داشتند و با توجه به معیارهای بالینی انجمن روماتولوژی آمریکا (American collage of Rheumatology) مبتلا به اوستئوآرتریت زانو بودند (۱۲) و طی ۶ هفته اخیر دچار شواهد التهاب به صورت افزایش درد، افیوژن و گرمی مفصل شده بودند، انتخاب شدند. به علت ماهیت مطالعه و عدم امکان تهیه پلاسبو تزریقی همانند کورتیکواستروئید تزریقی امکان دوسوکور کردن مطالعه نبود. حجم نمونه کلاً ۴۰ نفر بود که از فرمول محاسبه حجم نمونه استفاده شده است. با توجه به حذف احتمالی نمونه ها تعداد ۴۰ نفر حجم نمونه در نظر گرفته شد. بیمارانی که پلی آرتريت التهابی، مصرف آنتی کواگولان و شلی مفصل داشته اند از مطالعه کنار گذاشته شده اند. برای تعیین افیوژن مفصلی از تموج مایع استفاده شد. مطالعات نشان داده که تموج مایع در تشخیص وجود افیوژن مفصلی قابل اعتمادتر است (۱۳). برای ارزیابی گرمی مفصلی از مقایسه حرارت ساق پا با روی پاتلا و مقایسه با زانوی مقابل استفاده شد (۱۳). برای ارزیابی درد، از مقیاس آنالوگ بینائی Visual Analogue Scale (VAS)] از صفر تا ۱۰۰ استفاده شده است. برای رعایت مسایل اخلاقی، ضمن توجیه بیماران، فرم رضایتنامه برای تمام بیماران تکمیل شده است. مایع مفصلی تحت شرایط استریل و بعد از بی حسی پوست و زیر جلد با تزریق ۲ سی سی لیدوکائین ۲ درصد آسپیره شده و در یک لوله آزمایش استریل حاوی ۰/۲ سی سی هپارین، در عرض یک ساعت با هماهنگی قبلی با آزمایشگاه، آنالیز مایع از نظر شمارش افتراقی سلول و وجود کریستالهای مونو سدیم اورات و کلسیم پیروفسفات با میکروسکوپ نورپلاریزه در آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی

توسط همکار پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفت. مواردی که مایع خونی بود و همچنین، شک به عفونت، چه از نظر بالینی (وجود تب، اریتم مفصلی، شروع سریع مقادیر زیاد افیوژن (۱۴) و چه از نظر خصوصیات ظاهری مایع (مایع کدر و چرکی با ویسکوزیته پایین) بعد از بررسی میکروبیولوژیک و تایید وجود عفونت از مطالعه حذف شدند. انتخاب و تقسیم بندی بیماران به دو گروه بر اساس اعداد تصادفی و پاکت های سر بسته بوده که مداخله گر اصلی از آن اطلاعی نداشته و طی تماس تلفنی از محتوی پاکت سوال میشد. برای گروه اول همزمان با آسپیراسیون مایع مفصلی، تزریق داخل مفصلی تریامسینولون IA (intra-articular) ساخت شرکت هگزال به میزان ۴۰ میلی گرم انجام شد و همزمان داروی پلاسبوخوراکی به مدت ۱۰ روز تجویز شد و برای گروه دوم ضمن آسپیراسیون مایع مفصلی و تزریق پلاسبو (آب مقطر)، قرص پردنیزولون با دوز ۲۵ میلی گرم روزانه به مدت ۱۰ روز تجویز شد (Per Oral) (PO). به این ترتیب بیماران از نوع درمان بی اطلاع بودند و مطالعه به صورت یک سوکور انجام شد و داروهای معمول بیمار از جمله آستامینوفن و گلوکزامین ادامه یافت. سپس به بیمار توضیح داده شد که جهت ویزیت روزهای ۱۰، ۳۰ و ۶۰ مراجعه نماید و پیامدهای اولیه شامل میزان درد، گرمی، تورم و خشکی صبحگاهی و پیامدهای ثانویه شامل عوارض جانبی کورتیکواستروئید و عفونت و پارگی مفصل مجدداً در روزهای تعیین شده، توسط همان فرد معاینه کننده اولی، مورد ارزیابی قرار می گرفت و اطلاعات بیماران در فرم جمع آوری داده هائیت میشد. از ۵۷ بیمار با استئوآرتریت التهابی، ۱۷ نفر بعلت نداشتن معیارهای مطالعه از مطالعه حذف شده اند و ۴۰ نفر وارد مطالعه شده اند که این ۴۰ نفر واجد شرایط، ۷ مورد (۲ مورد از گروه IA و ۵ مورد از گروه PO) به علت عدم مراجعه جهت پیگیری از مطالعه حذف شدند و ۳۳ مورد، تحت بررسی قرار گرفتند که ۱۸ نفر از گروه IA و ۱۵ نفر از گروه PO بودند. آنالیز آماری بصورت pre protocol و بوسیله نرم افزار SPSS ۱۱/۵ انجام شد. برای بررسی روند معنی داری کلی میانگین های متغیرهای کمی (خشکی صبحگاهی و درد) از روش General Linear Model با استفاده از آزمون طرح اندازه گیری های مکرر (Repeated-measures) استفاده گردید و با توجه به توزیع نرمال داده ها (پس از تایید با استفاده از تست Kolmogorov-Smirnov) و نیز بررسی داده ها از نظر Skewness برای تعیین معنی داری میانگین های زمان های متفاوت به هم از آزمون paired-T-test استفاده شد. چون مقایسه های مکرر باعث افزایش خطای نوع اول می شود، برای کاهش آن با استفاده از آزمون تعقیبی روش Bonferroni، P محاسبه شد. و برای بررسی روند پاسخ درمانی متغیرهای کیفی اسمی دو حالت (تورم و گرمی) از آزمون Cochran-Q استفاده شد و در صورت معنی داری برای مقایسه دویه دو نسبت ها از آزمون مک نمار استفاده شد. سطح معنی دار P در این مطالعه ۰/۰۵ < در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۴۰ نفر واجد شرایط، ۷ مورد (۲ مورد از گروه IA و ۵ مورد از گروه PO) به علت عدم مراجعه جهت پیگیری از مطالعه حذف شدند و ۳۳ مورد، تحت بررسی قرار گرفتند که ۱۸ نفر از گروه IA و ۱۵ نفر از گروه PO بودند. ۷ مورد (۲۱/۲٪) مرد و ۲۶ مورد (۷۸/۸٪) زن بودند و میانگین سنی آنها 59 ± 10 سال بود. میانگین مدت بیماری، 5 ± 3 سال و میانگین مدت تشدید علائم 5 ± 1 هفته بود. به طور متوسط مدت خشکی صبحگاهی 15 ± 8 دقیقه بود.

۲۸ مورد (۸۵٪) مایع مفصلی غیر التهابی و ۵ مورد (۱۵٪) مایع مفصلی التهابی داشتند در ۸ مورد (۲۴/۳٪) کریستال در مایع مفصلی گزارش شده بود (۳ مورد کریستال مونو سدیم اورات و ۵ مورد کریستال کلسیم پیروفسفات) بود.

روند تغییرات درد مفصلی:

میانگین درد بیماران در ده روز اول و ماه اول و دوم متفاوت بود ($P < 0.0001$) و $F(2,36) = 20$ یعنی حداقل بین یکی از میانگین های درد بیماران در ده روز اول درمان و ماههای اول و دوم نسبت به هم اختلاف آماری وجود دارد. تعامل بین درد با گروه های درمانی معنی دار بود $P < 0.0001$ و $F(2,36) = 15.62$ که نمودار ۱-الف به وضوح این را نشان می‌دهند یعنی میانگین درد در دو گروه درمان بویژه در ۱۰ روز اول با هم متفاوت می باشد.

روند تغییرات تورم مفصل:

کاهش روند تورم مفصلی در هر دو گروه از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.02$) که شاهد یک روند کاهش تورم در بیماران هستیم که بیشترین درصد کاهش علائم تورم در ماه دوم (۸۵٪) بود. مقایسه تفاوت تغییر علائم در ۱۰ روز اول و ماه اول و دوم تفاوت معنی داری در ماه اول نسبت به ۱۰ روز اول نشان داد ($P < 0.05$) و همینطور تفاوت معنی داری در ماه دوم نسبت به ماه اول نشان داد ($P = 0.31$). ولی بین دو گروه IA و PO تفاوت معنی داری مشاهده نمی شود یعنی هر دو نوع درمان به یک میزان در کاهش روند تورم مفصلی موثرند (نمودار ۱-ب).

روند تغییرات گرمی مفصل:

تغییرات گرمی مفصل بدنال درمان از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.05$) که شاهد یک روند کاهش گرمی در بیماران هستیم که بیشترین میزان کاهش گرمی در ۱۰ روز اول بود (نمودار ۱-ج)، ولی مقایسه تفاوت تغییر علائم در روزهای ۱۰ و ۳۰ و ۶۰ تفاوت معنی داری در ماه اول نسبت به روز ۱۰ ($P = 1/000$) و همچنین روز ۶۰ نسبت به روز ۳۰ ($P = 0.125$) نشان نداد. همچنین دو گروه IA و PO تفاوت معنی داری مشاهده نمی شود ($P = 0.779$ و $P = 0.102$) یعنی هر دو نوع درمان به یک میزان در روند کاهش گرمی مفصل موثرند.

روند تغییرات سفتی صبحگاهی:

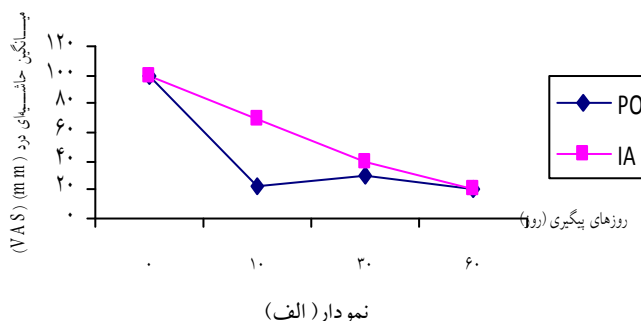
کاهش میزان سفتی صبحگاهی در هر دو گروه وجود دارند ($P < 0.0001$) و بیشترین میزان کاهش سفتی صبحگاهی در ۱۰ روز اول بعد از درمان بوده است. درجدول ۱ میانگین های میزان درد و مدت خشکی صبحگاهی در ۱۰ روز اول - ماه اول و دوم در نمودار ۱-د کاهش میزان سفتی صبحگاهی را در هر دو گروه درمانی نشان می‌دهد. لازم به توضیح است که به علت کم بودن تعداد موارد تشدید علائم ناشی از کریستال و نیز کم بودن تعداد موارد با مایع مفصلی التهابی، پاسخ درمانی موارد با کریستال و نیز موارد با مایع مفصلی التهابی مورد آنالیز قرار نگرفت.

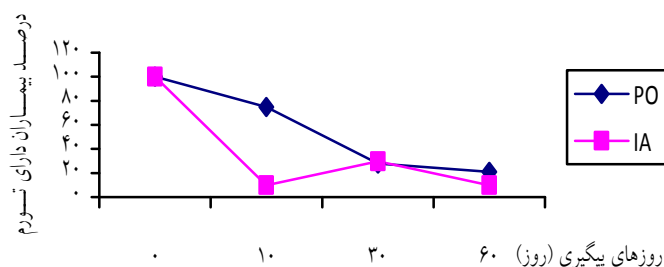
جدول ۱: مقایسه میانگین های درد و خشکی صبحگاهی در ۱۰ روز اول، ماه اول و ماه دوم گروه های درمانی IA و PO

متغیر	گروه‌های مطالعه		
	گروه PO	گروه IA	PV
درد در ۱۰ روز اول	۶۳/۳۳ ± ۳/۸۵	۲۰/۵۶ ± ۳/۸۳	P< ۰/۰۰۰۱
درد در ماه اول	۳۳/۰۸ ± ۴/۵۸	۳۶/۲۵ ± ۶/۴۸	۰/۶۹ *
درد در ماه دوم	۲۰ ± ۵/۱۶	۱۹ ± ۶/۲۲	۰/۹۰۳ *
خشکی صبح‌گاهی روز ۱۰	۴/۷۳ ± ۲/۶	۰/۴۴ ± ۰/۲	۰/۱۳۴
خشکی صبح‌گاهی روز ۳۰	۴/۶۲ ± ۳/۱	۱/۵ ± ۰/۹	۰/۳۵۴
خشکی صبح‌گاهی روز ۶۰	۰/۴ ± ۰/۲۶	۲ ± ۱/۵	۰/۳۲۸

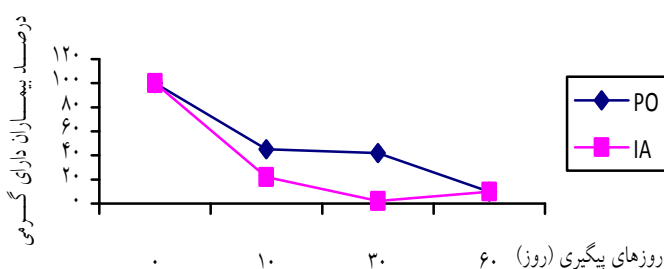
*معنی دار نیست،

IA= تزریق داخل مفصلی تریامسینولون، PO= تجویز پردنیزولون خوراکی

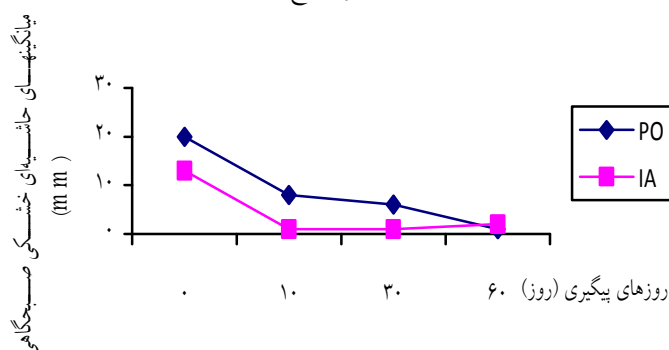




نمودار (ب)



نمودار (ج)



نمودار (د)

نمودار ۱: روند تغییرات شاخص‌های التهابی اوستئوآرتریت زانو، شامل درد مفصلی (mm) (نمودار الف)، تورم مفصلی (%)(نمودار ب) و گرمی مفصلی (%)(نمودار ج) خشکی صبح گاهی (min) (نمودار د). در بیماران مورد بررسی بدنال بر اساس نوع درمان در طول زمان.

بحث

در این مطالعه طی دو ماه پیگیری بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت التهابی زانو با دو نوع درمان استروئید داخل مفصلی و خوراکی به طور خلاصه نتایج زیر بدست آمد: هر چهار شاخص التهاب بررسی شد، شامل خشکی صبح گاهی، درد مفصلی، تورم و گرمی طی دو ماه روند کاهش یابنده داشتند.

بیشترین میزان روند کاهش شاخص‌های التهاب در ۱۰ روز اول بوده است. تفاوت معنی داری بین دو گروه درمانی از نظر روند کاهش یابنده شاخص‌های التهاب وجود نداشت بجز روند کاهش درد که در گروه IA در ۱۰ روز اول بیشتر از گروه PO بوده است. مطالعات متعدد نیز در مورد اثرات درمانی استروئید IA در انسانها انجام شده که اکثراً سبب بهبود کوتاه مدت علائم (تا ۲ هفته و گاه

تا ۲۴-۱۶ هفته) شده است. در مطالعه PELLETIER & MARTEL PELLETIER اثر پردنیزولون خوراکی با دوز ۰/۲۵ mg/kg/day به مدت ۸ هفته با تزریق داخل مفصلی تریامسینولون بلافاصله بعد از قطع لیگامان متقاطع قدامی زانو در سگها، مقایسه شده که تقریباً به یک اندازه در جلوگیری از تشکیل اوستئوفیت موثر بوده‌اند (۱۵ و ۱۶). تزریق داخل مفصلی استروئید می‌تواند سبب فراهم آوردن تحویل موثرتر و مداوم تر دارو به مفصل شود مطالعات نشان داده که تریامسینولون داخل مفصلی در عرض ۲ الی ۳ هفته به طور کامل از محل تزریق جذب شده است و کریستالهای استروئید به میزان فراوان تا ۴ هفته بعد از تزریق در غضروف مفصلی اوستئوآرتریت بامیکروسکوپ الکترونیک

اوستئوآرتریت شود تشخیص مرحله التهابی با وجود علائم بالینی بویژه افیوژن مفصلی، گرمی مفصل، تشدید درد و حساسیت مفصلی و خشکی صبحگاهی و بطور دقیقتر با MRI یا سستی گرافی استخوان مشخص می شود. بر اساس نتایج مطالعه ما، پردنیزولون خوراکی با دوز کافی به اندازه تزریق داخل مفصلی تریامسینولون در کاهش علائم التهابی اوستئوآرتریت زانو موثر بوده است. پس توصیه می شود با توجه به هزینه بالاتر، دردناک بودن تزریق مفصلی، احتمال بروز عوارضی نظیر عفونت و عدم مقبولیت تزریق داخل مفصلی در زانو توسط اکثر بیماران در درمان مبتلایان به اوستئوآرتریت التهابی به جای تزریق مفصلی از پردنیزولون خوراکی با دوز ۲۵ میلی گرم روزانه به مدت ۱۰ روز استفاده نمود و در صورت عدم پاسخ بالینی تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید صورت گیرد و در صورت عدم پاسخ بالینی اقدام به آسپیراسیون مایع مفصلی و تزریق داخل مفصلی تریامسینولون به میزان ۴۰ میلی گرم شود.

مشاهده شده است. بنابراین به نظر می رسد که استروئید داخل مفصلی موثرتر از فرم خوراکی آن باشد (۱۵ و ۱۶). ولی در مطالعه ما تفاوت معنی داری بین دو گروه درمانی مشاهده نشده است، بجز روند کاهش درد که در ۱۰ روز اول در گروه دریافت کننده داخل مفصلی تریامسینولون به طور معنی داری بیشتر بوده است که با فرضیه فوق قابل توجیه است. و این مسأله که روند کاهش میزان درد در بیماران درمان شده با تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید در ۱۰ روز اول به طور معنی داری بیشتر از بیماران دریافت کننده پردنیزولون خوراکی می باشد می تواند به علت تحویل موثرتر و مداوم تر دارو به مفصل باشد که در روش تزریق داخل مفصلی دیده می شود و سبب ایجاد بهبودی سریعتر می شود که مطالعات متعدد نیز مؤید بهبودی کوتاه مدت و سریعتر علائم اوستئوآرتریت زانو با تزریق داخل مفصلی کورتیکو استروئید بودند (۱۷ و ۱۸).

نتیجه گیری

تشخیص مرحله التهابی اوستئوآرتریت زانو خیلی مهم است چرا که می تواند سبب تسریع تخریب مفصلی و تشدید

References:

- Blackburn S, Ellis R, George C, Kirwin J. The impact and treatment of arthritis in general practice. *Pharmacoepidemiol Safety* 1994; **3**:123.
- Gabriel S, Crowson S, O'Fallon W. Costs of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; **22** Suppl 43: 23.
- Gucci one AA, Felson DT, Anderson J. The effects of specific medical conditions of the functional limitations of elder in the Framingham study. *Am J public Health* 1994; **84**: 351-357.
- Arroll B, Coodyear S. Corticosteroid injection for osteoarthritis of knee: Metaanalysis. *Annals of the Rheumatic Disease* 2004; **10**(2): 328- 340.
- Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran. *J Rheumatol* 2008; **35**(7):1384
- Baltimore M. Intra arthicular corticosteroid injections osteoarthritis: do they work and if so,how ? *Annals of the Rheumatic Disease* 1997; **56**(2): 634-636.
- Stephen JW. Low dose prednisolone treatment doses not reduce the severity of OA in Dogs. *Journal of Rheumatism* 1991; **18**(12): 1856-1862.
- Pierre J. Protective effect of corticosteroid on cartilage lesions and osteophyte formation in the pond nuki Dog model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1989; **32**(2): 181-193.
- William JM, Brandt KD. Triamcinolone protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced arthicular cartilage damage. *Arthritis & Rheumatism* 1985; **28**: 1267-1274.
- Colombo C. A new model of OA in Rabbits Evaluation of anti-osteoarthritic effects of selected anti rheumatic drug administred systemically. *Arthritis & Rheumatism* 1983; **26**: 1132.
- Butler M, Colombo C. A new model of OA in Rabbits Evaluation of anti osteoarthritic effects of selected drug administered intra-articularly. *Arthritis & Rheumatism* 1983; **26**: 1380-1386.
- Jolanda C. Reliability of the knee Examination in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; **50**(2): 458-68.
- Pierre J. Intra arthicular injections with Methyl prednisolon reduce Osteoarthritis lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1994; **37**(3): 414-423.
- Gatter RA, Andrews RP, cooley DA. American college of Rheumatology guidelines for performing office synovial fluid examinations. *Journal of clinical Rheumatology* 1995; **2**: 194.
- Taylor TJ. Inflammation in osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 2004; **31**:70-75.
- Coll MC. Common corticosteroid injections, An anatomical and evidence based review. *Australian Family Physician* 2000; **29**: 922-926.
- Jones A, Hopkinson N, Patrick M. Evaluation of Method for clinically assessing OA of knee. *Annals of Rheumatic Disease* 1992; **51**: 243-245.