



14 / Özel Sayı 1 / 2011 (63-67)
14 / Suppl 1 / 2011 (63-67)

Süreyya ERGİN

İletişim (Correspondence)

Süreyya ERGİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
FTR Anabilim Dalı, ANKARA

Tlf: 0 312 508 20 01

Faks: 0 312 309 41 32

e- posta: Emine.S.Ergin@medicine.ankara.edu.tr

DERLEME

OSTEOARTRİTTE AĞRI OLUŞUM MEKANİZMALARI VE GÜNCEL MEDİKAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Öz

Osteoartritde (OA) ağrı en sık rastlanan, en önemli semptomdur. OA ağrısı komplike ve karmaşıktır. Eklemde kıkırdak dışındaki dokular zengin nosiseptif ağıha sahiptirler. Ağrı nosiseptif sistemin uyarılmasıyla başlar. Doku yıkımı, inflamasyon, mekanik stres zararlı uyarılara neden olabilir. Zararlı uyarılar kimyasal ,termal yada mekanik özelliktedir. OA tedavisi mutlaka farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerle birlikte yürütülmelidir. OA medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar semptom baskılayıcı ve hastalık modifiye edici (DMDOA) ilaçlar olarak gruplandırılır.

Anahtar Sözcükler: Osteoartrit; Ağrı; Tedavi

REVIEW ARTICLE

PAIN MECHANISMS IN OSTEOARTHRITIS AND CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES

ABSTRACT

Osteoarthritic pain is the most common and important symptom in osteoarthritis. Osteoarthritic pain has complicated and complex properties. Articular tissues, except articular cartilage, have rich nosiseptive network. With the stimulation of nociceptive system pain begins. Tissue destruction, inflammation, mechanical stress can cause harmful stimuli. Harmful stimuli have thermal, chemical and mechanical features. Pharmacological and non-pharmacological methods should be carried out for the treatment of OA. The drugs used in medical treatment of OA are symptom and disease modifying osteoarthritic drugs.

Key Words: Osteoarthritis; Pain; Therapeutic



Osteoartritte (OA) en sık rastlanan ve en önemli semptom ağrıdır. Ancak OA ağrısının nedenini açıklayabilmek oldukça zordur. Çünkü ağrının birden fazla kaynağı olabilir ve akut yada kronik ağrıda farklı mekanizmalar rol oynayabilir. Kesin radyolojik OA'lı olguların %40-80'inde ağrı saptanırken, diz grafileri normal olguların ise % 7-14 ünde ağrı saptanmıştır.

Hastalığın erken evresinde ağrı kullanımla ilgili, istirahatle gerileyen, ılımlı özelliktedir. Ancak hastalık ilerledikçe ağrı daha yoğun, dirençli hale gelir, hareketle bağlantısız spontan ağrı vardır. Ortalama % 30 olguda ise gece ağrıları vardır. Ağrı lokal ya da eklem başka bölgeden yansıyan ağrı olabilir. Örneğin lomber faset eklem OA'sı kalçaya, kalça OA'sı diz eklemine yansıyan ağrılara neden olabilir.

Ağrı hastada inaktiviteyi hızlandırır. İnaktivite kas gücünü azaltır, eklemde propriosepsiyon bozulur. Propriosepsiyon bilgisini oluşturan kas içcikleri ve derideki dokunma reseptörleri, basınç reseptörleri, mekanoreseptörler etkilenir. Propriosepsiyon duyası net ve sağlam olarak algılanamaz. Bu tablo ağrının dahada şiddetlenmesine yol açar. Tam bir kısır döngü ile ağrı, aktivite arttırmayı engeller, aerobik kapasite düşer, yorgunluk artar, hasta yürümeye karşı dirençli hale gelir. Eklemde travma ve düşme riski artar. Propriosepsiyonun korunmasında ağrıyla bağlantılı olarak kas gücü de çok önemlidir. Diz ağrısı olan olgularda quadriceps kas gücü ile propriosepsiyonun ters orantılı olduğu saptanmış, ağrı olmayan olgularda bu ters orantının olmadığı ileri sürülmüştür (1). Dolayısıyla ağrıyı azaltarak kas gücünü arttırmak temel tedavi hedeflerinden biridir.

Eklemde ağrının oluşması için zararlı bir uyarıcı ve bu uyarıcıyı algılayacak sensoriyel sinir uçlarının (nosiseptif reseptörler) bulunması gerekir. Ağrılı impuls myelinizince C lifleri ve ince myelinli A-delta lifleriyle iletilir. Ancak OA ağrısında non-sensitif A-beta mekanoreseptörlerinde rolü olduğu ileri sürülmüştür (2).

Eklemde kartilaj hariç tüm dokular zengin bir nosiseptif ağa sahiptir. (Kapsül, sinovyum, subkondral kemik, periost, kemik iliği, ligamanlar ve diz eklemine menisküs dış kenarları) Ağrı bu dokulardan birinin ya da birkaçının katılımıyla ortaya çıkar (3).

Şu halde ağrı oluşumunda yanıtlanması gereken iki soru bulunmaktadır:

- 1- Ağrının anatomik kaynağı nedir?
- 2- Ağrı oluşum mekanizmaları nedir?

Öncelikle nosiseptif düzeyde doku hasarı olmalıdır. Kartilaj non-nosiseptif bir dokudur. O halde ağrıyı başlatan ilk patoloji nedir?

OA'da kartilajda ilk değişiklik bir hiperhidrasyondur. Bu sıvı artımı proteoglikanların (PG) gevşemesine ve sen-

tezlerinin bozulmasına yol açar, hücrel (kondrosit) fonksiyonda bozulur. Ortama katabolik enzimler salınır. Bu enzimlerin irritan özellikleri olduğu ileri sürülmüştür.(4) Kollajen ağ zedelenir, elastisite kaybolur. Kartilaj kayganlığı azalır, eklem yüzeylerinin senkron hareket edebilme yeteneği bozulur. Kartilaj yumuşaması ve fizyolojik uyumsuzluk mekanik streslere direnci zayıfladır. Kartilajın mekanik özelliklerinin bozulması nöromusküler fonksiyonu bozar. Anormal yüklenme noktaları oluşur. (lokalize hassas noktalar) Ağrı daha da yoğunlaşır.

Gerek kartilaj metabolizmasının değişimi gerek biyomekanik zorlanmalar ve diğer eklem dokularındaki metabolik değişimlerinde eklenmesiyle ağrı yoğunlaşmaya başlar. Doku ödemi, sinovyal iritasyon, eklem içi basıncının artması, kapsül ve ligamanların gerilmesi nosiseptör ve mekanoreseptörlerin uyarılmasına neden olur. Eklem içine inflamatuvar aljezik mediatörler salınır. (Bradikinin, Prostaglandinler, SubstansP, CGPP: Calcitonin gen related peptid.) Sinovyal sıvı artımı ve inflamasyon gözlenir. İnflamasyonda bir ağrı nedenidir. İnflamatuvar mediatörler nosiseptif doku duyarlılığını artırır. Ağrı eşiği düşer (Hiperaljezi) Ağrı algılama alanları genişler. (5) Eklem içi sıvı basıncının arttığı olgularda ağrı skorları daha yüksek çıkmıştır (6). Sinovyal membran ağrı oluşumunda ortak noktadır.

OA'da bir diğer ağrı kaynağı kemiktir. Periost, subkondral kemik, kemik iliği zengin sensitif ağa sahiptirler. Subkondral kemik direkt ağrı kaynağıdır. Kemikte artmış metabolik aktivite yeni kemik oluşumunu tetikler. İnflamatuvar sitokinlerin yeni kemik oluşumunu başlatabildiği ve osteofitlerin periost gerilimiyle ağrıya neden olduğu ileri sürülmüştür (7). Ayrıca kemikte oluşan trabeküler mikrofraktürleri iyileştirme çabası sonucunda kemikte sert, kompakt adacıklar oluşur. Bunlar venöz staza neden olur. Kemik beslenmesi bozulur. Kemik anjinasına bağlı kemik ölümü olur. Bu süreç çok ağrılıdır, sıklıkla gece ağrılarına neden olur (8). Kemik ölümüyle (osteonekroz) ağrı geriler. Ancak tekrar yapılandırma (remodelling) ile ağrı tekrar başlar. Kemik ağrıları derin, yoğun, sızlayıcı tarzdadır. Ağrılı olgularda MRG incelemelerinde kemik iliği lezyonlarının daha yoğun olduğu saptanmıştır (9). Ayrıca subkondral kemik kistlerinin ağrıyı yoğunlaştırdığı ve kist kütlesi ile intraosseöz stres arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (10).

OA'da tablo ilerledikçe eklemde spontan ağrı oluşur. Spontan ağrı tablonun kronikleştığının göstergesidir (5). Periferik ağrı mekanizmalarının değişimine ek olarak santral ağrı sensitizasyonunda değişime uğrayabilir. Yani ağrının santral sensitizasyonunda farklılık oluşur Santral inhibisyon mekanizmaları zayıflar. Ağrının kronikleşmesi ve şiddetlenmesinde psikososyal dizabilite önemli rol oynar (11). Ağrının dışa vurumu, ağrı davranışı kişiseldir. Düşük eğitim düzeyi,



depresyon, anksiyete, toplumsal beklenti, sosyal izolasyon, inaktivite, kas güçsüzlüğü olumsuz etkenlerdir.

Hasta ağrıyla başa çıkmada yetersiz kalır. Santral ağrı sensitizasyonu olduğunda yürüme gibi normal bir aktivite dahi ağrıya neden olabilir.

OA'da normalde nonsensitif olan A – Beta mekanoreseptörlerinde EMG bulgularıyla eşik düşüklüğü saptanmıştır. Aksiyon potansiyellerde yavaşlama olduğu ve kas içiği nöronlarının en fazla etkilenen subgrup olduğu ileri sürülmüştür. OA ağrısında düşük eşikli mekanoreseptörlerinde rolü vardır (12).

Mesleki çalışma koşulları OA ağrısının yoğunlaşmasına neden olabilir. Eklemde aşırı yüklenmeye neden olan ağır çalışma koşullarının daha fazla kartilaj dejenerasyonuna neden olduğu çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Aynı şekilde obesitenin özellikle yaşlılarda ağrıyla bağlantılı olduğu saptanmıştır. Ancak bu bağlantının nedeni henüz çok iyi anlaşılamamıştır. Özellikle santral obesitenin, ağrıyla önemli oranda bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Santral obesite metabolik sendromun bir komponentidir (13). Bu nedenle obesitenin hem mekanik hemde metabolik nedenlerle ağrıyı yoğunlaştırdığı düşünülmektedir. Şişmanlarda leptin rezistansı söz konusudur. Leptin yağ hücrelerinden sekrete edilen düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Kilo kaybında leptin seviyesi düşer. Deneysel olarak kobayların eklemine enjekte edildiğinde büyüme faktörlerinin (IL–GF1 ve TGFB) ekspresyonunu uyararak osteofit oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Dumond OA'lı olguların sinovyal sıvısında leptinin mevcudiyetini göstermiştir (14). Ancak leptinin OA'daki rolü hala net olarak bilinmemektedir.

Eğer eklem ağrısında hızlı bir artış varsa, kristal artrit, osteonekroz yada hızlı kartilaj yıkımına bağlı atrofik osteoartrit düşünülmelidir.

Güncel Medikal Tedavi Yaklaşımları

Tedavide temel amaç ağrının giderilmesi ve eklem fonksiyonunun artırılmasıdır. Biyokimyasal değişikliklerin yanı sıra biyomekanik dengelerin bozulmasında ağrı açısından önemlidir. Bu nedenle OA tedavisinde bu temel iki etken göz önünde bulundurulmalıdır.

Medikal tedavi düzenlenirken komorbid hastalıklar, bu hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçlar ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Ağrının şiddetli, akut bir alevlenme olup olmadığı yada psikososyal faktörlerin etkinlik dereceleri araştırılmalıdır.

Hastanın eğitimi çok önemlidir. Eklem koruma eğitimi, ilaçların tanıtımı (doz, kullanım süreleri, diğer ilaçlarla etkileşimi, yan etkileri v.s), ağrıyla başa çıkma yöntemleri tedavinin temel taşlarıdır.

Medikal Tedavi: Yakın zamanlara kadar medikal tedavinin amacı ağrının giderilmesi ve eklem fonksiyonlarının düzeltilmesine yöneliktir. Bu amaçla; Analjezikler, non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, COX-2 inhibitörleri, topikal ilaçlar, intra-artiküler steroid ve hyalüronik asit enjeksiyonları, santral etkili analjezik ilaçlar kullanılmaktadır.

Genellikle basit analjezikler (parasetamol) ilk seçenek olarak önerilmektedir. Ancak semptom baskılamada yetersiz kalabilirler. NSAİ ilaçlar ise önemli yan etkileri nedeniyle özellikle yaşlılarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülan kullanan olgularda kanama riskini artırırlar. Gastro-intestinal sistemin iyi sorgulanması gerekir. Bu ilaçlar her olguda etkin olmamaktadırlar. Klinik araştırmalar NSAİ ilaçların ağrıyı %30 azalttığını ve ancak %15 fonksiyonel iyileşme sağladığını göstermiştir (15). Bu nedenle topikal ilaçlar daha uygundur.

Eklem içi steroid ve hyalüronik asit enjeksiyonları seçilmiş olgularda uygulanmaktadır. Bunların dışında intra-artiküler botoks enjeksiyonunun etkinliği araştırılmıştır. Botulinum neurotoksin-A (BONT/A) ile yapılan klinik araştırmada, hafif olgularda etkin olmadığı, ancak evre III diz OA'i olan olgularda anlamlı sonuç alındığı ileri sürülmüştür (16). Ağrının dirençli ve şiddetli olduğu olgularda santral etkili, hafif bir sentetik opioid agonisti Tramadol kullanılabilir. Tramadol, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür.

Ancak tüm bu ilaçlar OA'daki doku yıkımına engel olmamaktadırlar. Bu nedenle eklemdeki progressif doku yıkımını yavaşlatacak, hatta durdurabilecek medikal tedavi arayışları yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Hastalığın gidişini modifiye edebilecek osteoartrit ilaçları (DMOADs=Disease modifying osteoarthritic drugs) la ilgili yoğun klinik araştırmalar yapılmaktadır.

Bunlar; glucosamine SO4, matriks metallo proteinaz (MMPs) inhibitörleri, bifosfanatlar, sitokin bloke ediciler, kalsitonin, nitrik oksit sentez inhibitörleri (iNOS), doxycycline, ve diacerein'dir.

Glukozamine ve kondroitin SO4 vücutta normal olarak bulunan, kartilajın bütünlüğünün korunmasında ve tamir sürecinde önemli rol oynayan proteoglikanlardır. Sentetik bileşenlerin kontroprotektif özellikte olduğu ileri sürülmüştür. 2001 de Reginster ve arkadaşları 3 yıllık glukozamine SO4 kullanan olgularda eklem aralığı daralmasında önemli bir gerileme olduğunu ileri sürmüşlerdir (17).

MMP baskılayan ilaçlarla yapılan onkolojik klinik araştırmalarda, bu ilaçların ağır kas – iskelet sorunlarına (artralji, eklemde tutukluk, efüzyon) neden oldukları yada eklem aralığı daralmasında hiç değişim yapmadıklarına dikkat çekilmiştir. MMP lar eklemde dual rol oynarlar. Doku yıkımında etkin olmalarının yanısıra doku tamiri ve yeniden yapılan-



mada (remodelling) rol oynarlar. Yan etkileri açısından bu ilaçlarla daha yoğun klinik araştırmalara gerek vardır (18).

Bifosfanatlar: OA'da subkondral kemikteki yapısal bozulma, antirezorbatif ilaçların potansiyel DMOAD olarak kullanılması düşüncesine yol açmıştır. Ancak yapılan çalışmalar; kemikteki olumlu etkilerine rağmen kartilajdaki bozulmayı engelleyemediklerini göstermiştir (19).

Sitokin bloke ediciler; sitokinlerin yalnız kartilajda değil, kemik ve sinovyumda da önemli rol oynadıklarına inanılmaktadır (20). Kartilaj yıkımındaki rolü en iyi tanımlanan sitokin IL-1 dir. IL-1'in MMP sentezini hızlandırdığına inanılmaktadır. MMP inhibitörünü (TIMP) inhibe etmektedir. IL-1 ve bunun reseptörü IL-1R kondrositler tarafından eksprese edilmektedir. Bu nedenle OA tedavisinde bazı IL-1 yada IL-1R inhibitörleri klinik olarak araştırılmaktadır. IL-1R antagonisti olan Anakinra'nın diz OA'da etkili olmadığı ileri sürülmüştür (21). Adalimumab ve infliximabın OA tedavisindeki etkinlikleri ise kanıtlanamamıştır. Buna karşın deneysel olarak intra-artiküler IL-1R a gen enjeksiyonu ile diz ekleminde kartilaj yıkımının önemli ölçüde azaldığı ileri sürülmüştür (22).

Buna karşın diz OA'lı olgularda intraartiküler IL-1R a enjeksiyonuyla 4. günde ağrı azalmış, ancak bu etkinin 1 ay sonra plaseboyla eşdeğer olduğu saptanmıştır (23).

Kalsitonin: Uzun yıllardır osteoporoz tedavisinde kullanılan kalsitoninin kartilajın önemli bir komponenti olduğu saptanmıştır. Bu nedenle kalsitoninin OA tedavisinde etkin olabileceği düşüncesiyle bir seri klinik araştırmalar yapılmaktadır (24).

Nitrik oksit inhibitörleri: Nitrik oksit (NO) artiküler matris sentezini inhibe eder, MMP aktivitesini artırır. NO oluşturan enzimin (inducible NO synthase=iNOS) bloke edilmesi tedavide etkin olabilir. Bu amaçla geliştirilen bileşiklerden biri naproksenden derivate edilmiş "naproxcinod" dur.

Doxycycline: Bir antibiyotik olan doxycycline'in invitro olarak kartilaj üzerinde oldukça etkili olduğu MMP aktivitesini baskılayabildiği ileri sürülmüştür. Klinik bir araştırma sonucuna göre doxycycline eklem yıkımını bloke edebilir (25). Ancak bu çalışma küçük ve seçilmiş bir grupta, kısa süreli olarak planlandığından FDA tarafından kontroprotektif bir ilaç olarak kabul edilmemiştir.

Diacerein: İn vitro çalışmalarda eklem aralığı daralma hızını yavaşlattığı ileri sürülmüştür. Etkisi istatistiksel olarak önemli olmakla birlikte bu etkinin oldukça zayıf olduğu belirtilmiştir (26).

KAYNAKLAR

1. Hall MC, Mockett SP, Doherty M. Relative impact of radiographic osteoarthritis and pain on Quadriceps strength, proprioception, static postural sway and lower limb function. *Ann Rheum Dis* 2006 Jul; 65(7):865-70.
2. Wu Q, Henry JL. Changes in A beta non-nociceptive primary sensory neurons in a rat model of osteoarthritis pain. *Mol Pain* 2010 Jul 1;6:37.
3. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(5):624-8.
4. Sutton S, Clutterbuck A, Harris P, et al. The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. *The Veterinary Journal* 2009;179(1):10-24.
5. Farrell MJ, Gibson SJ, McMecken JM. Increased movement pain in osteoarthritis of the hands is associated with A beta-mediated cutaneous mechanical sensitivity. *J Pain* 2000;(3):229-42.
6. Goddard NJ, Gosling PT. Intraarticular fluid pressure and pain in osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg* 1988;70(1):52-5.
7. Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1330-7.
8. Pinals RS. Mechanisms of joint destruction, pain and disability in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52 Suppl 3:14-20.
9. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Annals* 2001;134: 541-9.
10. McErlain DD, Milner JS, Ivanov T, et al. Subchondral cysts create increased intra-osseous stress in early knee OA: A finite element analysis using simulated lesions. *Bone* 2011;48(3):639-46.
11. Thumboo J. Socioeconomic and psychosocial factors influence pain or physical function in Asian patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(11):1017-20.
12. Djouhri L, Lawson SN. A beta fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Rev* 2004;46(2):131-45.
13. Mutabaruka MS, Aissa MA, Delalandre A, et al. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteob-



- lasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arth Research Ther* 2010;12(1): R20.
14. Dumond H, Presie N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arth Rheum* 2003;48(11):3118-29.
 15. Todd PA, Clissold SP. Naproxen. Areappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1990;40(1):91-137.
 16. Chou CL, Lee SH, Lu SY, et al. Therapeutic effects of intra-articular Botulinum Neurotoxin in advanced knee osteoarthritis. *J Chin Med Assoc* 2010;73(11):573-80.
 17. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
 18. Per Qvist, Bay-Jensen A.C, Christiansen C, et al: The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD): Is it in the horizon? *Pharm Research* 2008;58(1):1-7.
 19. Buckland-Wright JC, Messent EA, Bingham CO, et al. A 2 year longitudinal radiographic study examining the effect of a bisphosphonate (risedronate) upon subchondral bone loss in osteoarthritic knee patients. *Rheumatol* 2007(46):257-64.
 20. Pelletier J.P, Lajeunesse D, Reboul, et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodelling factors by human osteoblast cells from osteoarthritis subchondral bone. *J Rheumatol* 2001(28):814-24.
 21. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Results from a double-blind, placebo controlled, multicenter trial of a single intra articular injection of Anakinra (Kineret) in patients with osteoarthritis. of the knee. *Arthritis Rheum* 2005;52:S507.
 22. Zhang X, Mao Z, Yu C. Suppression of early experimental osteoarthritis by gene transfer of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10. *J Orthop Res* 2004;22:742-50.
 23. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, et al. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol* 2005;32:1317-23.
 24. Bagger ZY, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Oral salmon calcitonin induced suppression of urinary collagen type II degradation in postmenopausal women. A new potential treatment of osteoarthritis. *Bone* 2005;12:12-7.
 25. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomised, placebo controlled, double-blind trial. *Arth Rheum* 2005;57(7):2015-25.
 26. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. ECHODIAH investigators study group. Evaluation of the structure modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis:ECHODtree year placebo controlled trial Evaluation of th chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arth Rheum* 2001;4:2539-47.