

Osteoartrit (OA)

Cephesinde Yeni Ne Var?

Dr Mustafa Akif SARIYILDIZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

Akış şeması

- Patogenez
 - OA ve biyomekanik
 - OA ve inflamasyon
 - OA ve genetik
- Klinik
- Tanı
 - Radyoloji
- Tedavi rehberleri
 - ACR
 - OARSI
 - ESCEO

Osteoartrit neden önemli?

- Dünyada en sık görülen artrit
- 50 yaş sonrası, en sık görülen kas-iskelet sistemi hastalığı
- 65 yaş sonrası radyolojik olarak %50-80 sıklıkta...
- ***Diz %41, El %30, Kalça %19***
- Dünyada 3. en yaygın özürlülük nedeni
 - 2030 yılında en önemli sakatlık nedeni olacağı öngörülüyor

Osteoartrit

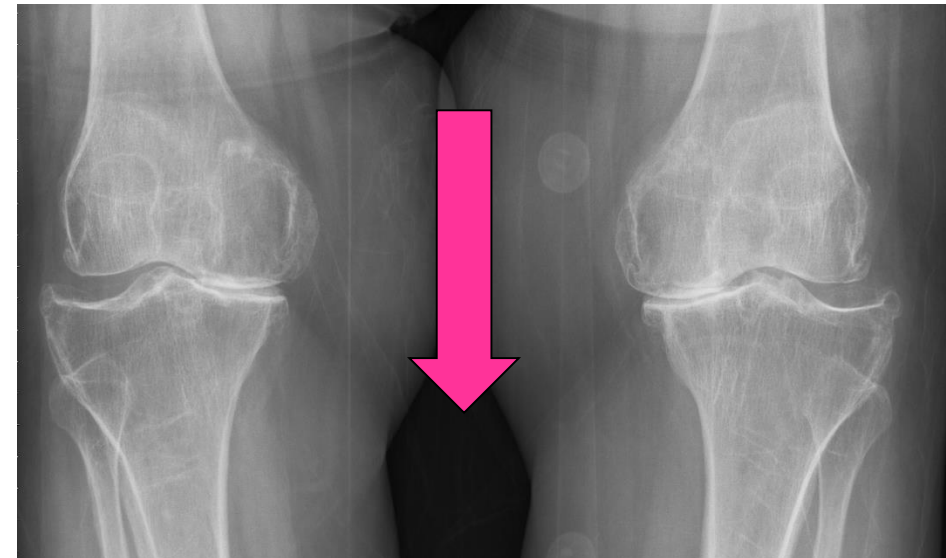
- ✓ *Kıkırdak hasarı, Subkondral kemik remodelingi,*
- ✓ *Osteofit formasyonu ve*
- ✓ *Eklemde inflamasyon (sinovit) ile seyreden;*
- ✓ *Eklem kapsülü, menisküs ve periartiküler yapıları da etkileyen*
Sonuçta fonksiyon kaybına neden olan bir eklem hastalığı...
- ✓ *Mekanik ve inflamatuvar süreçler beraber seyreder...*

OA ve Biyomekanik

$$\text{Basınç} = \text{Kuvvet} / \text{yüzey alanı}$$

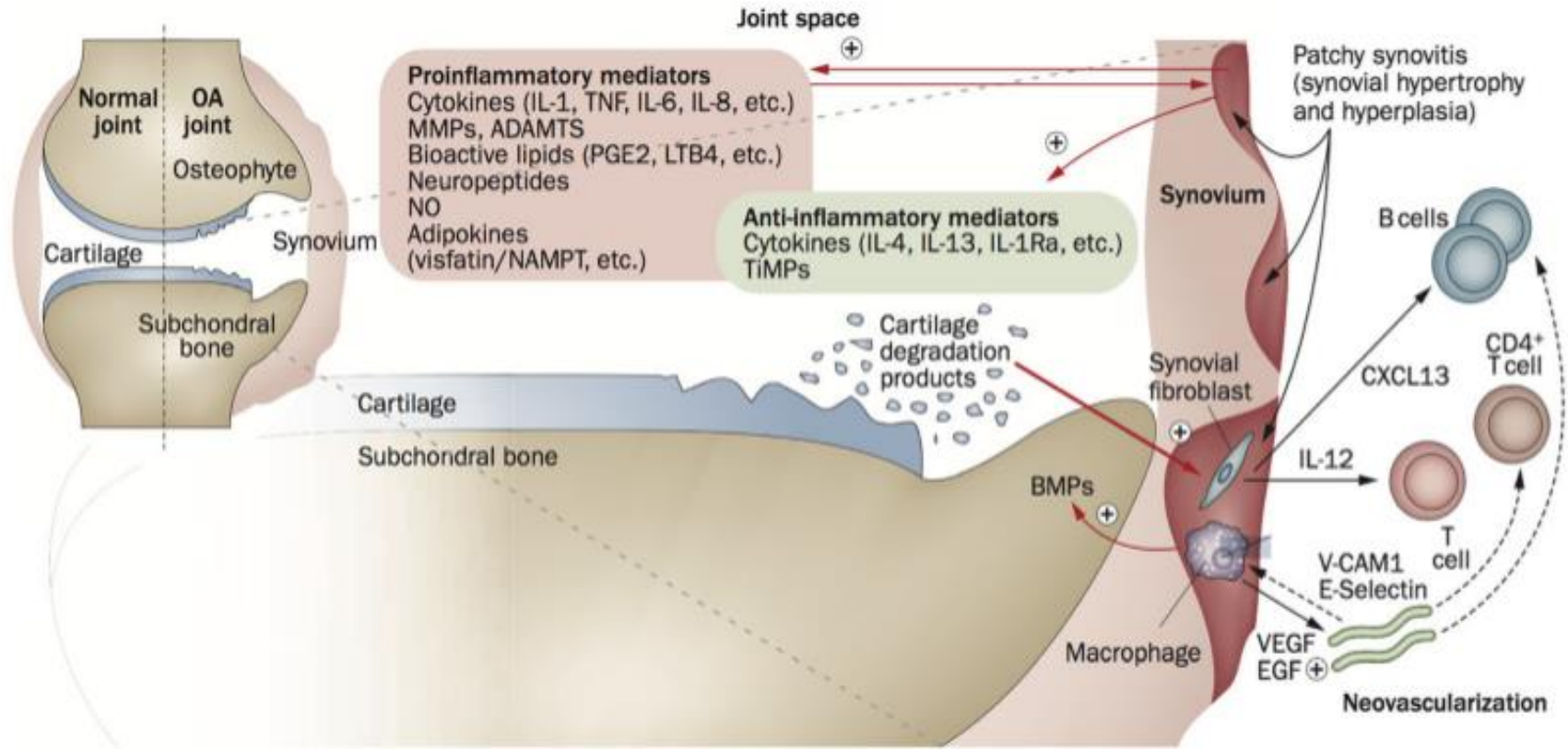


VAM



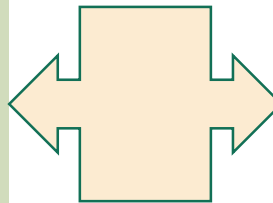
- ✓ Yaş ya da mekanik yüklenmeye;
- ✓ Eklem kıkırdığı ve/veya Subkondral kemiğin verdiği cevap...
- VAM ile ilişkili...
- ✓ Kıkırdak yıkımında artış,
 - ✓ Eklem mesafesinde asimetrik daralma
- ✓ Subkondral kemik yapımında artış,
 - ✓ Subkondral skleroz, osteofit
- ✓ Subkondral apoptozis, kist oluşumu

OA ve inflamasyon



Yıkım süreci

- ✓ *IL-1 β* ve *TNF- α*
- ✓ *MMP, NO*, Regülatör IL-6-8



Yapım süreci

- ✓ IL4, IL10, IL13
- ✓ TIMP (MMP inh) ve PGE2
- ✓ *TGF-Beta, IGF, BMP* anabolik sitokinler

OA klinik / sinovit kanıtları

- Klinik
 - Eklem şişliği, ısı artışı, gece ağrısı, sabah tutukluğu...
- Histolojik
 - Sinoviyal hiperplazi, mononükleer hücre göçü...
- Moleküler
 - IL1-6-8-15-17-18-21, TNF, MMP, ADAMTS, BMP, NO, IL4-10-13...
- Radyolojik
 - MRI: *Sinovyal kontrastlanma-hipertrofi, efüzyon, Hoffa yağ yastıkçığında inflamasyon, kemik iliği lezyonu-ödem*
 - Ultrason: Sinovyal hipertrofi, (Power dopler) sinovitis, efüzyon
- Tedavi cevabı
 - NSAİ, Steroid, Mtx

OA sinovit'le seyrediyorsa...

- Akut alevlenme...
- Eroziv OA...
- İnflamatuvar OA yeni bir subtip mi?

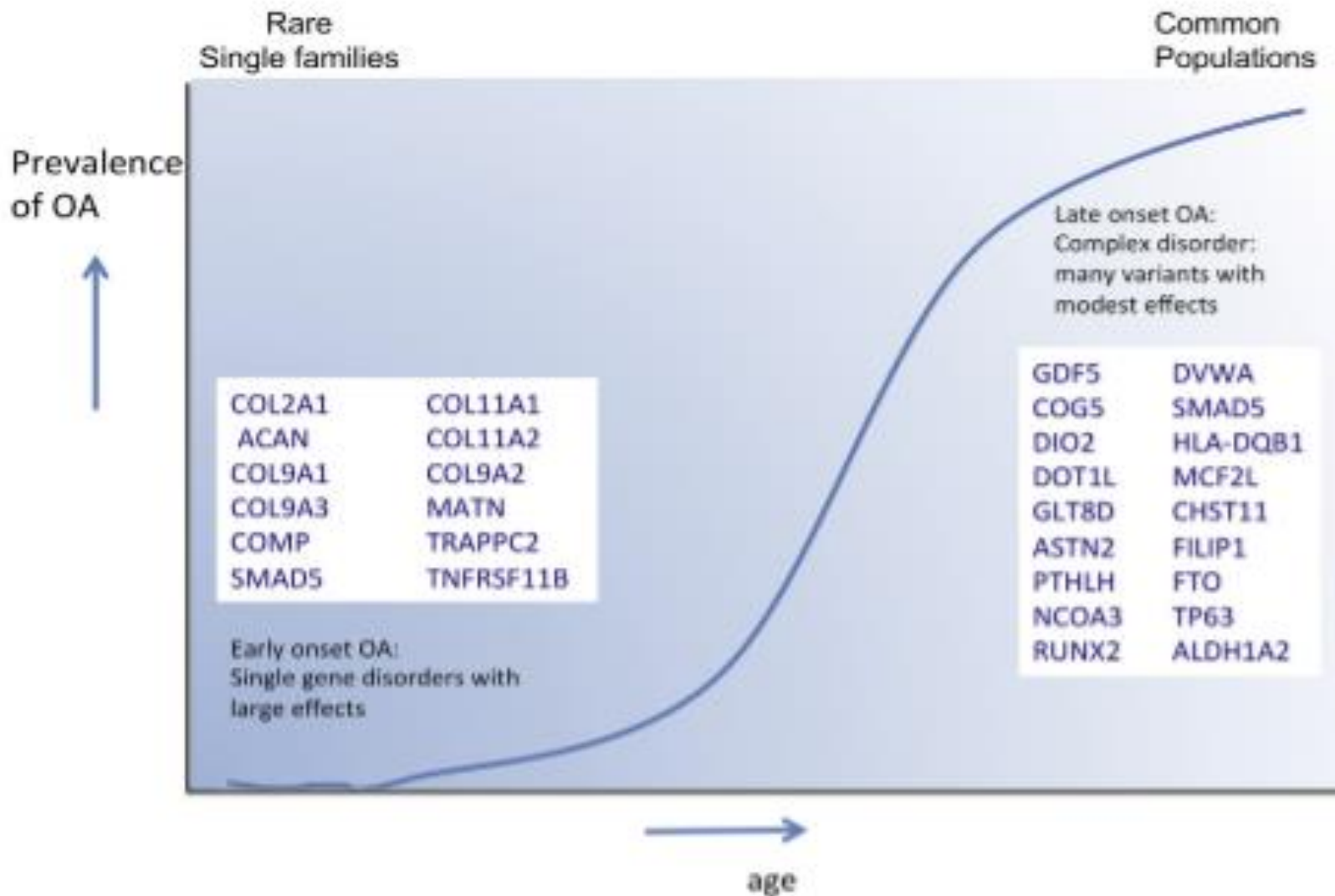
OA genetiği

- İkiz çalışmalarında kalıtımın etkisi %50-60 seviyesinde
- IL, BMP,
- MMP,
- TGF-beta,
- Tip 2 kollojen, Kollajenaz,
- Kalmodulin

➤ *Gen polimorfizmlerinin OA genetiđinde rolü olabilir?*

OA genetiği

J.B.J. van Meurs / Osteoarthritis and Cartilage 25 (2017) 181–189



Osteoartrit

- Primer OA, idiopatik
- Sekonder OA, metabolik, anatomik, travmatik, inflamatuvar hastalık

Spesifik tablolar;

- ✓ ***Inflamatuvar/erozif:*** özellikle EL, 2. ve 3.DIF-PIF ve 1.KMK, simetrik, postmenapozal
- ✓ **Herediter:** Heberden-Bouchard nodülleri, el, kalça
- ✓ **Primer jeneralize:** >3 eklem bölgesinde artrit
- ✓ **Hipertrofik/Atrofik:** subkondral skleroz ve marjinal kemik değişikliklerinin varlığı/yokluğu
- ✓ DISH, Nöropatik eklem

OA tanısı...

- 50 yaş üstü
- Eklem ağrısı, özellikle diz, postmenapozal el
- Krepitasyon
- Direkt grafi;
 - Asimetrik daralma,
 - Subkondral skleroz,
 - Osteofit,
 - Kist
- OA birlikteliği
- MR çoğu zaman gereksiz



OA Radyolojisi



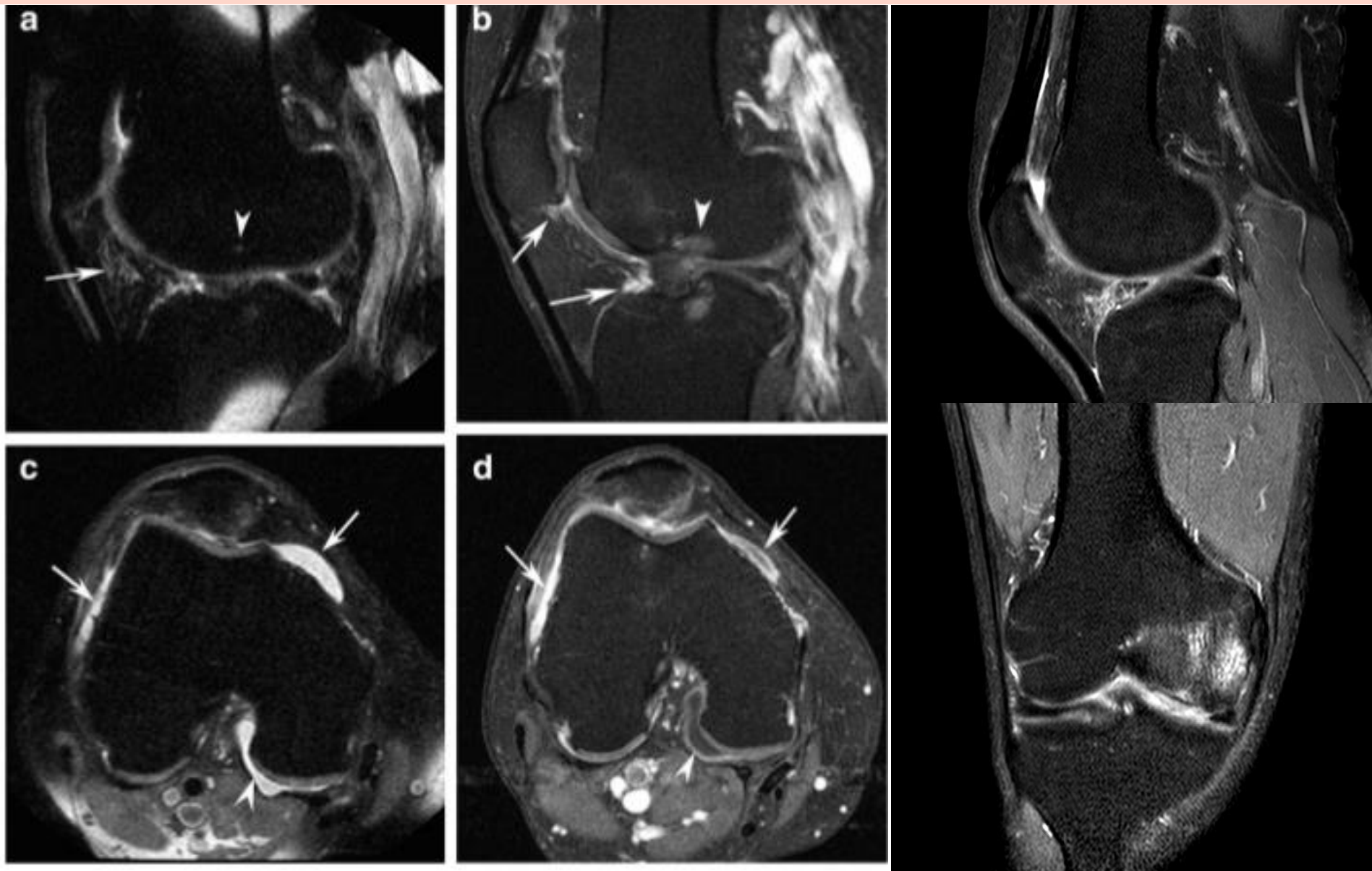
- ✓ Eklem aralığında asimetrik daralma
- ✓ DIF tutulumu; OA, PsA
- ✓ 1.CMC eklem

KL evrelemesi, tedavi planı açısından değerli...



- 0 **NORMAL**
- 1 **ŞÜPHELİ** şüpheli osteofit, eklem aralığı daralması yok
- 2 **HAFİF Osteofit**, Olası eklem aralığı daralması
- 3 Eklem aralığında **ORTA** derece **daralma**, orta derecede multipl osteofit, skleroz
- 4 Eklem aralığında **İLERİ** derece **daralma**, osteofit, skleroz, kist

OA-MRI



Erken Osteoartrit

- Diz OA açısından yüksek riskli hastalarda ilk bulgular;
 - *Dinamik yüklenme ile ortaya çıkan ağrı*, özellikle merdiven çıkma
 - *İlk hareketi başlatmada zorluk...*
- ***Preradyografik MRI lezyonu*** erken OA için prediktif; OA başlangıcında KL evre 0 olan deneklerde, başlangıçtaki;
 - *Kıkırdak hasarı*
 - *Kemik iliği lezyonu ve*
 - *Menisküs yırtıkları*

➤ Sonraki 4 yıl içerisinde kalıcı semptom ile ilişkili...

OA-Tedavisi

Tedavi rehberleri yol gösterici

- ✓ *Farmakolojik olmayan tedaviler*
- ✓ *Farmakolojik tedaviler*

Birlikte planlanmalı...

Farmakolojik olmayan tedaviler

ACR 2012/OARSI 2014

- Güçlü öneri, tüm hastalara önerilir
 - **Egzersiz; aerobik**, zeminde ya da suda
 - **Kuvvetlendirme; Kuadriseps**, egzersiz reçetesi kişiye özel olmalı
 - **Kilo verme**
- Zayıf öneriler
 - Eğitim ve Öz bakım
 - Gözetimli egzersiz
 - Psikososyal yaklaşımlar
 - Mediale doğru patellar bant
 - Medial/lateral kama
 - Sıcak uygulamalar
 - Yürümeye yardımcı cihaz, akupunktur, TENS

Farmakolojik tedaviler

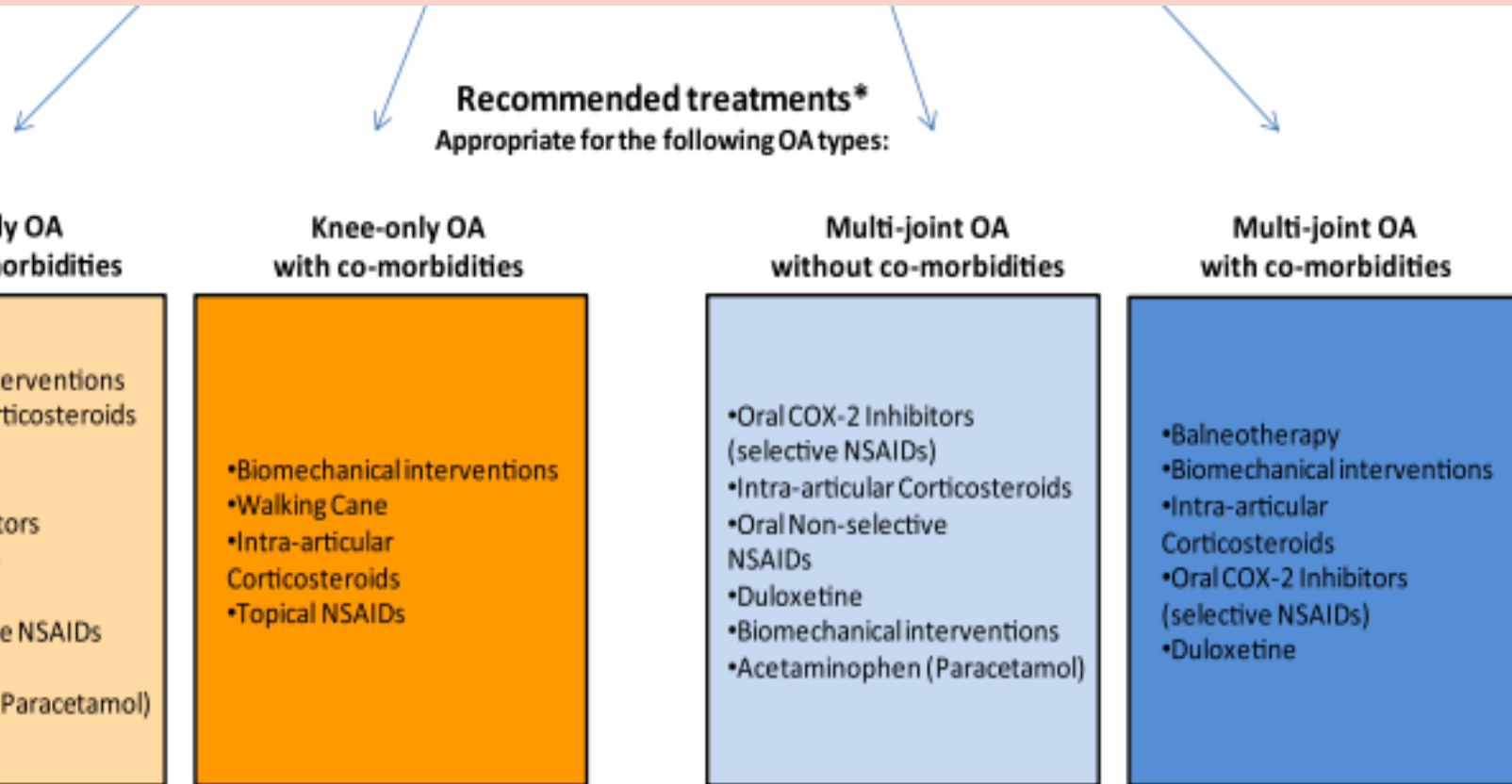
OARSI 2014

1. *Parasetamol max 3gr/gün*
2. *NSAI veya COX-2 selektif ajanlar*
 - a) Beraberinde gastroprotektif önerilir, PPI
3. *Topikal NSAI/kapsaisin*
4. *İA steroid*
5. *Duloksetin*
6. *Zayıf opioidler*

- Hyaluronik asit
- Glukozamin sülfat
- Kondroitin
- Diaserin

**YAVAŞ ETKİLİ OA İLAÇLARI
ÖNERİ DÜZEYİ: NET DEĞİL !**

Farmakolojik tedaviler/OARSI 2014



*OARSI also recommends referral for consideration of open orthopedic surgery if more conservative treatment modalities are found ineffective.

Fig. 1. Appropriate treatments summary.

ESCEO 2016 / 1. Basamak

Semptomatik diz OA tanılı hasta



Kronik SYSADOA = Patentli kristal glukozamin sülfat (günde tek doz 1500 mg, biyoyararlanımı daha iyi) ve/veya Kondroitin sülfat
Gerektiğinde, kısa süreli parasetamol ekle



Topikal NSAİİ

ESCEO 2016 / 2. Basamak

Normal GIS risk

Non selektif NSAİ + PPI
COX 2 selektif + PPI ?

Artmış GIS risk

COX 2 selektif NSAİ + PPI
Non selektif PPI verme

Artmış KV risk

Naproksen öner

Yüksek doz diklofenak
veya ibuprofen verme
COX 2 selektif verme

Artmış renal risk = NSAİ verme!!!

İA steroid veya Hiyaluronik asit

ESCEO 3. Basamak

Tramadol/Duloksetin

Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib

Marc C Hochberg,¹ Johanne Martel-Pelletier,² Jordi Monfort,^{3,4} Ingrid Möller,⁵ Juan Ramón Castillo,⁶ Nigel Arden,^{7,8,9} Francis Berenbaum,¹⁰ Francisco J Blanco,¹¹ Philip G Conaghan,¹² Gema Doménech,¹³ Yves Henrotin,^{14,15} Thomas Pap,¹⁶ Pascal Richette,^{17,18} Allen Sawitzke,¹⁹ Patrick du Souich,²⁰ Jean-Pierre Pelletier,² on behalf of the MOVES Investigation Group

KL evre 2-3 olan 606 diz OA, Ağrı, fonksiyonel durum (WOMAC)

- ✓ Grup 1: Selekoksib 200mg/g (n=304)
- ✓ Grup 2: GA 500mg +CS 400mg 3x1/g (n=302)

6. Ayın sonunda;

- ✓ Her iki grupta ağrı, eklem şişliği, sabah tutukluğu ve fonksiyonel durum skorlarında %50 ye yakın azalma
- ✓ Gruplar arasında iyileşme seviyeleri benzer ($p>0.05$)

Glukozamin / Kondroitin / Diaserin

Glukozamin, Kondroitin, Diaserin:

- ✓ ***Anti-inflamatuvar;*** IL1- β , TNF- α , PGE2, NFkB akt. inhibisyonu
- ✓ ***Kondroprotektif;*** IL 10, IL1-Ra, Hyaluronik A seviyesini arttırır
- ✓ ***Anti-katabolik;*** MMP, agrekanaz, Fosfolipaz inh.

- Hafif-orta OA için uygun...
- Klinik etkinlik için 4-12 hafta gerekli
- Pek çok çalışmada en az 6 ay kullanılması öneriliyor

Kondroitin / Glukozamin / Diaserin *kombinasyon tedavisini önerebilmek için yeterli kanıt yok*

Kongtharvonskul et al. *Arthritis Research & Therapy* (2016) 18:233
DOI 10.1186/s13075-016-1124-9

Arthritis Research & Therapy

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial

Jatupon Kongtharvonskul^{1*}, Patarawan Woratanarat², Mark McEvoy³, John Attia^{4,5}, Siwadol Wongsak², Viroj Kawinwonggowit² and Ammarin Thakkinstian¹

KL evre 2-3 olan 148 diz OA, Ağrı, fonksiyonel durum (WOMAC)

- ✓ Grup 1: Glukozamin sülfat 1500 mg/g + Diaserin 50mg/g (n=74)
- ✓ Grup 2: Glukozamin sülfat 1500mg/g + Plasebo (n=74)

6. Ayın sonunda;

- ✓ Gruplar arasında iyileşme seviyeleri benzer ($p>0.05$)
- ✓ GS'a Diaserin eklemine ek yararı olmamış...

Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis

Jatupon Kongtharvonskul^{1*}, Thunyarat Anothaisintawee¹, Mark McEvoy², John Attia³, Patarawan Woratanarat⁴ and Ammarin Thakkinstian¹

31 RKÇ, 27'si diz, 3'ü kalça OA;

Glukozamin, Diaserin, NSAID, Tedavi süresi: 4 hafta-3 yıl

- ✓ *Ağrı, fonksiyonel durum (WOMAC) ve yan etki...*
- ✓ *3 ilaç grubu' da placeboya üstün, birbirine üstünlüğü yok...*
- ✓ *Glukozaminin istenmeyen etki profili Diaserinden daha düşük ...*
 - ✓ **Diaserin YE;** bulantı, diare, nadiren KCFT bozukluk
 - ✓ *Diaserinin istenmeyen etki oranı NSAID' e benzer*
 - ✓ *Diaserin ve/veya glukozaminin eklem aralığındaki daralmayı geciktirici etkisi yok*

Hiyaluronik asit enjeksiyonu



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys

Emmanuel Maheu, MD^{a,*}, François Rannou, MD, PhD^b, Jean-Yves Reginster, MD, PhD^c

^a Rheumatology Department, AP-HP, Saint-Antoine Hôpital, 184 Rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^b Rehabilitation Unit, Rheumatology Department, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, AP-HP, INSERM UMR-S 1124, Paris, France

^c Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium

✓ *Viskoziteyi iyileştirir*

✓ *Endojen HA ve kartilaj matriks komponentlerinin yapımını indükler*

➤ *Etkinlik 4 haftada başlar, 8 haftada pik noktaya ulaşır*

➤ *6 aya kadar ağrı ve fonksiyonel durumu, plaseboya kıyasla anlamlı iyileştirir*

➤ *Evre 2 OA' te Evre 3' e kıyasla ve genç hastada daha etkin*

✓ Önerilen molekül ağırlığı ; orta

- ✓ Sinovyal hücrelere karşı yüksek affinite
- ✓ HA sentezini daha iyi indükler



MW < 500,000

LOW LINK AFFINITY

No stimulation
of biosynthesis of H.A.



500,000 ≤ MW ≤ 4,000,000

HIGH LINK AFFINITY

Optimum stimulation
of biosynthesis of H.A.



MW > 4,000,000

STERIC VOLUME

Limited stimulation
of biosynthesis of H.A.

✓ Kortikosteroid enjeksiyonuna kıyasla daha uzun etkili

Comparative effect of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids on pain in knee osteoarthritis over time [11]

Weeks from injection	Effect size (95% CI)	Favors
Week 2	-0.39 (-0.56 to -0.12)	CS > HA
Week 4	-0.01 (-0.23 to 0.21)	CS = HA
Week 8	0.22 (-0.05 to 0.49)	HA = CS
Week 12	0.35 (0.03-0.66)	HA > CS
Week 26	0.39 (0.18-0.59)	HA > CS

Analysis of 7 clinical trials (N = 606; HA, n = 312; CS, n = 298); CS, corticosteroid; HA, hyaluronic acid; IA, intra-articular.

PRP

- ***Yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma (en az 3-6 kat)***
- Plateletler içerdikleri ***büyüme faktörleri, sitokinler ve biyoaktif moleküller*** sayesinde yara iyileşmesini başlatır ve düzenler
 - ***Kondrosit proliferasyonu uyarır***
- ***Kartilajda çift yönlü etki...***
 - ***Anti-inflamatuvar ve Pro-inflamatuvar***
- ✓ ***PRP'nin Osteoartritteki hasarlı kartilaj üzerine etkisi daha çok anti-enflamatuvar cevap ile ilişkili...***

Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis

Augustinus B M Laudy,^{1,2} Eric W P Bakker,² Mark Rekers,³ Maarten H Moen^{4,5}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2014-094036>).

¹Department of Physiotherapy, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands

ABSTRACT

Background The effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) injections for osteoarthritis (OA) is still controversial. We investigated the effect of PRP injections in patients with knee OA based on decreasing pain, improving function, global assessment and changes regarding joint imaging.

primary intended treatment for severe knee OA to relieve pain and improve function. Owing to the limited lifespan of joint replacements with implant wear and the associated risk for joint revision, conservative treatment modalities are the central focus in the younger and middle-aged population with cartilage damage and OA of the knee.⁶

- ✓ **6 RKÇ, 4 Non RKÇ; toplam 10 çalışma**
- ✓ *Diz OA tedavisinde PRP enjeksiyonu ağrıyı azaltma ve fonksiyonel iyileşme açısından, plasebo ya da hiyaluronik asit enjeksiyonundan daha üstün...*
- ✓ *Çalışmalardaki yanlılık dikkate alındığında iyi kalitede RKÇ ihtiyacı var...*

Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis

A Randomized Clinical Trial

Xingzhong Jin, MD; Graeme Jones, MD, PhD; Flavia Cicuttini, MD, PhD; Anita Wluka, MD, PhD; Zhaohua Zhu, MD; Weliyu Han, MD; Benny Antony, PhD; Xia Wang, MMSc; Tania Winzenberg, MD, PhD; Leigh Blizzard, PhD; Changhai Ding, MD, PhD

413 hasta; Vit D/plasebo, Vit D grubuna 2 yıl boyunca ayda 50.000 IU

Gruplar arasında;

- ✓ ağrı,
- ✓ fonksiyonel durum ve
- ✓ kıkırdak kaybı açısından fark yok

Vit D nin ek yararı yok...

Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature

Haiko IMFL Pas,^{1,2,3} Marinus Winters,⁴ Hidde J Haisma,⁵ Martinus JJ Koenis,⁶ Johannes L Tol,^{1,3,7} Maarten H Moen^{1,8,9}

5 RKÇ, toplam 155 hasta/155 kontrol; *yüksek heterojenite, yüksek bias riski*

- Otolog yağ doku kökenli stem cell
- Otolog kemik iliği kökenli stem cell
- Otolog perifer kan kökenli stem cell
- Allojenik kemik iliği kökenli stem cell

• 2 yıl takip sonunda YE: ağrı, şişlik, eklem hareket zorluğu, ciddi YE yok

• ***Kanıt seviyesi: 3-4***, iyi kalitede RKÇ yok...

• ***Sonuç:***

- Yeni araştırmalara ihtiyaç var
- Günlük pratikte kullanımı önerilmiyor...

Efficacy of Direct Injection of Etanercept into Knee Joints for Pain in Moderate and Severe Knee Osteoarthritis

Seiji Ohtori, Sumihisa Orita, Kazuyo Yamauchi, Yawara Eguchi, Nobuyasu Ochiai, Shunji Kishida, Kazuki Kuniyoshi, Yasuchika Aoki, Junichi Nakamura, Tetsuhiro Ishikawa, Masayuki Miyagi, Hiroto Kamoda, Miyako Suzuki, Gou Kubota, Yoshihiro Sakuma, Yasuhiro Oikawa, Kazuhide Inage, Takeshi Sainoh, Jun Sato, Yasuhiro Shiga, Koki Abe, Kazuki Fujimoto, Hiroto Kanamoto, Tomoaki Toyone, Gen Inoue, and Kazuhisa Takahashi

Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.

- KL evre 2-4, 39 diz OA, ağrı ve WOMAC fonksiyonel durum
- **Grup 1; tek doz İA HA 25 mg**
- **Grup 2 tek doz İA Etanersept 10 mg**
- **4. hafta sonunda;**
 - *Etanersept grubunda ağrı ve fonksiyonel durum skorları daha iyi*
 - *Her iki grupta da önemli bir yan etki yok*

Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain

Thomas J Schnitzer,¹ Evan F Ekman,² Egilius L H Spierings,³ H Scott Greenberg,⁴ Michael D Smith,⁴ Mark T Brown,⁴ Christine R West,⁴ Kenneth M Verburg⁴

2700 hasta, diz veya kalça OA, 5 grup;

1. Tanezumab 5mg/8 hafta, 2. Tanezumab 10 mg/8 hafta, 3. Tanezumab 5mg + Naproksen 2x500, 4. Tanezumab 10mg/ 8 hafta + Naproksen 2x500 mg, 5. Plasebo+ Naproksen 2x500 mg

- **16 haftalık takip, Ağrı ve fonksiyonel durum;**

- Tüm Tanezumab grupları tek başına NSAİ grubundan üstün...
- Tanezumab'a NSAİ eklemenin ek yararı yok...
- Tanezumab 10mg grubunda hızlı ilerleyen OA riski fazla...

- ✓ **Tanezumab gruplarında sadece NSAİ alan gruba göre önemli yan etkiler anlamlı yüksek;**

- PE, AF, tibia ve femur frx, mide ca, üst GIS kanaması, spinal frx

OA diğer tedaviler

iyi kalitede RKÇ sayısı az/yok...

- **Metotreksat, Hidroksiklorokin, Kolşisin...**
- Alendronat ve **Stronsiyum** MMP inh ile subkondral kemik değişikliklerine etkili olabilir ?
- **Wnt yolağı modulatorleri**
- **Yumurta iç zarı: nemartro;** kondromin, HA içerir, TNF inh.
- **Proloterapi:** *gliserol, fenol, tannik asit, dekstroz* inflamasyon oluşturur
- **Ozon**
- **Rekombinan BMP, MMP inh (TIMP)**
- **Biyolojik ajanlar:**
 - Adalimumab: EI OA çalışmalarının sonuçları iyi değil
 - Tanezumab (Nerve growth faktöre karşı mab, ağrı tedavisinde)
 - IL-1 antagonistleri

TEŞEKKÜRLER