

FİZİKSEL TIP

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARIN TEDAVİSİNDE DİFLUNİSAL ETKİNLİĞİ

THE EFFECT OF DIFLUNISAL IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Pınar BORMAN MD*, Yeşim Gökçe KUTSAL MD**

* Ankara Numune Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

** Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

Diz OA'nin konservatif tedavisinde analjezik ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların önemli bir yeri vardır. Plasebo kontrollü çift kör olarak planlanan bu çalışmanın amacı diz OA olan hastalarda diflunisalin etkinliğini belirlemektir.

Çalışmaya klinik ve radyolojik bulgulara göre diz osteoartriti tanısı alan, yaş ortalaması 51.7±10.7 yıl olan (40-72) 100 hasta dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ağrıları ve klinik semptomları belirlendi. Hastalar randomize olarak seçilerek 50 hastaya plasebo, 50 hastaya diflunisal 12 saat ara ile 1 tablet olarak 10 gün süre ile verildi. Tedavi sonunda ağrı ve klinik semptomlar tekrar değerlendirildi.

Diflunisal verilen hasta grubunda tedavi öncesi VAS ile ölçülen ortalama değerleri 7.8±3.8 iken tedavi sonrası 3.9±1.2 (p<0.05), plasebo grubunda ise tedavi öncesi ortalama VAS değeri 7.07±1.7 iken tedavi sonrası 6.5±1.9 (p>0.05) olarak bulundu. Diflunisal ile tedavi edilen hasta grubunda klinik semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken plasebo ile tedavi edilen grupta klinik semptom sayısında anlamlı bir azalma bulunmadı.

Sonuç olarak diz ekleminde OA olan hastaların semptomatik tedavisinde Diflunisal analjezik etkileri bakımından plaseboya üstünlük göstermektedir. Diflunisal ile tedavi edilen hastalarda diz ekleminde ağrı şiddeti ve eşlik eden semptom sayısının azalması nedeniyle, diflunisal diz OA vakalarında semptomatik tedavide önerilmektedir.

Anahtar sözcükler : Osteoartrit, tedavi, diflunisal.

SUMMARY

NSAI drugs and analgesics are accepted drugs for the conservative treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. The objective of this double blind placebo controlled study was to determine the efficacy of Diflunisal in this patient group.

A hundred patients with a mean age of 51.7±10.7 years were recruited. The clinical symptoms and the degree of pain were assessed on entry and at the end of the study. 50 randomized patients were given placebo and 50 patients were given Diflunisal 500 mg twice daily with a period of 10 days.

There was a significant improvement in the treatment group in their pain score assessed by VAS (7.8±3.8 versus 3.9±1.2) and in clinical findings. We could not find a significant improvement in the placebo group neither on the dimensions of pain (7.07±1.7 versus 6.5±1.9) nor in the clinical findings.

In conclusion Diflunisal is superior to placebo in the symptomatic treatment of osteoarthritis. As it is efficacious to the pain and clinical symptoms, it can be used in the symptomatic treatment of OA in the knee.

Key words : Osteoarthritis, treatment, diflunisal.

GİRİŞ

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdığı, subkondral kemik yanında sinovya ve eklem kapsülü gibi yumuşak dokularda dejenerasyon, rejenerasyon ve sinovit gibi inflamatuvar olaylarla karakterize, en sık görülen romatizmal hastalıktır (1). Diz, OA'de en sık tutulan eklemlerden birisidir. Diz OA olan hastalarda hareketle artıp istirahatle azalan ağrı, sabah tutukluğu ve eklem hareketleri sırasında krepitasyon görülür. Diz OA tedavisinde amaç hastanın ağrı ve tutukluğunu gidererek eklem fonksiyonları ve kas gücünü korumak, geliştirmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaca yönelik olarak konservatif yöntemler olan hasta eğitimi, kilo vermesi, egzersiz programları ile rehabilitasyon yanında analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan da faydalanılmaktadır (2). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile eklem ağrısı ve inflamasyonda azalma saptanırken hastaların günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığı azalıp hareket açıklığı artacak kas atrofileri azalarak koruyucu destek yapılarının güçlenmesi sağlanacaktır. OA'in en önemli semptomu olan ağrının tedavisinde analjezik ve NSAİ ilaçlar yaygın ola-

yonları ve kas gücünü korumak, geliştirmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaca yönelik olarak konservatif yöntemler olan hasta eğitimi, kilo vermesi, egzersiz programları ile rehabilitasyon yanında analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan da faydalanılmaktadır (2). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile eklem ağrısı ve inflamasyonda azalma saptanırken hastaların günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığı azalıp hareket açıklığı artacak kas atrofileri azalarak koruyucu destek yapılarının güçlenmesi sağlanacaktır. OA'in en önemli semptomu olan ağrının tedavisinde analjezik ve NSAİ ilaçlar yaygın ola-

rak kullanılmaktadır (3). Çift kör plasebo kontrollü olarak planlanan bu çalışmanın amacı diz OA olan hastalarda Diflunisal etkinliğini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına başvuran ve diz OA tanısı alan 72 kadın, 28 erkek toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların tanısı Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) OA sınıflandırma kriterlerine göre kondu (4). Buna göre diz eklemde en az 1 aydır ayakta durma, yürüme veya hareket ile ağrısı olan, 30 dakikadan daha az devam eden tutukluğu bulunan ve diz eklemde hareket ile krepitasyonu saptanan 38 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Sekonder dejeneratif OA'e neden olabilecek romatoid artrit, psöriatik artrit, reaktif artrit, ankilozan spondilit, enfeksiyöz artrit olanlar, okranozis, hemakromatozis, kalsiyum pirofosfat depo hastalığı, nöropati, veya Paget hastalığı bulunan vakalar ve öykülerinde peptik ülser, gastrit, gastrointestinal, renal veya hematolojik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadılar. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar bağımsız olarak mobilize idi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalıkla ilgili semptomları ve süresi sorgulanarak vücut kütle indexi (body mass index): BMI=vücut ağırlığı (kg) / boy (cm²) formülüne göre hesaplandı. Hastaların diz eklemlerindeki ağrı ile ilgili semptomlar ve süreleri sorgulandı.

Hastaların diz eklemlerindeki ağrı şiddetleri vizüel analog skala (VAS) ile ölçüldü. Buna göre arka kısmında 1-10 arasında dereceleri olan ve ön kısmında herhangi bir derece bulunmayan standart bir cetvel ile hasta tarafından bildirilen ağrı arkasına karşı gelen derece olarak belirlendi. Hastaların diz eklemlerindeki ağrı, hareket kısıtlılığı, deformite, atrofi, hassas nokta, effüzyon, lokal ısı artışı, krepitasyon ve istirahat tutukluğu gibi klinik semptomları değerlendirildi ve sayı olarak belirlendi. Tüm hastaların ayakta ön-arka ve lateral her 2 diz eklem grafileri çektilirdi. Diz eklem aralığında daralma, kemikte skleroz, marjinal osteofitik değişiklikler, kemikte kist, kollaps ve varus-valgus deformiteleri açısından değerlendirildi. Buna göre tek başına osteofit varsa grade-1, osteofit + subkondral skleroz + eklem aralığında daralma + kemikte kist varsa grade-4 olacak şekilde radyolojik olarak OA şiddeti değerlendirildi (5). Hastaların hemogramları, karaciğer fonksiyon testleri ve sedimentasyon incelemeleri yapıldı.

İncelemeler sonunda hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıl-

dı. Dış görünüşleri aynı olan, içlerinde ilaç ya da plaseboya ait tabletler bulunan, önceden numaralandırılmış şişeler, kullanım şekli ve dozlama anlatılarak hastalara verildi. İçinde 500 mg Diflunisal veya plasebo bulunan 20 tabletlik şişeler 12 saat arayla günde 2 kez 1 tablet kullanılması önerilerek hastalar 10 gün sonra kontrole çağrıldı. Kontrole gelen hastaların klinik semptomlarla ilgili sorgulamaları tekrarlandı, ağrı şiddetleri VAS ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ait değerler, plasebo ve ilaç kullanımı ile elde edilen sonuçlar SPSS programında t testi ve Pearson korelasyon analizi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 50 ilaç grubu ve 50 plasebo grubu olmak üzere 100 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 51.7±10.7 yıl (40-72) olarak belirlendi. Her 2 hasta grubuna ait BMI değerleri ortalama 30.9±3.4 kg/m² (25.9-36.4) olarak bulundu. Hastaların diz radyografilerinde OA şiddeti Grade-1: %39, Grade-2: %28, Grade-3: %20, ve Grade-4: %3 olarak saptandı.

İlaç ve plasebo grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası belirlenen klinik semptom sayısı ve VAS ile değerlendirilen ağrı şiddetleri Tablo-I'de gösterilmektedir. İlaç grubunda tedavi öncesi ve sonrasında bulunan ağrı şiddeti ve klinik semptomlardaki azalma anlamlı idi. Plasebo grubunda ise bu değerler arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında BMI ve laboratuvar bulgularında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Diz OA olan hastaların BMI, laboratuvar bulgular, radyografik yöntemlerle belirlenen OA şiddeti ile VAS ile belirlenen ağrı şiddeti ve klinik semptomlar arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo-II).

Tablo I: İlaç ve plasebo grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik semptomları ve ağrı şiddetinin karşılaştırılması (ortalama±SD)

		ilaç n=50	plasebo n=50
Ağrı şiddeti(VAS)	önce	7.8±3.8	7.07±1.75
	sonra	3.5±1.2	6.5±1.17
Klinik semptom sayısı	önce	5.9±1.2	5.7±3.4
	sonra	2.2±0.8	4.6±0.5

Tablo II: İlaç ve plasebo grubunda ağrı şiddeti ve klinik semptomlar ile çeşitli laboratuvar değerlerin tedavi öncesi ve sonrası korelasyon katsayıları ($p>0.05$)

		VAS	linik semptom sayısı
BMI(kg/m ²)	ilaç	r=0.05	r=0.09
	plasebo	r=0.02	r=0.04
Hb (gr/dL)	ilaç	r=0.03	r=0.09
	plasebo	r=0.07	r=0.09
ESH (mm/sa)	ilaç	r=0.02	r=0.04
	plasebo	r=0.09	r=0.05
Kreatin	ilaç	r=0.06	r=0.02
	plasebo	r=0.06	r=0.09
GGT	ilaç	r=0.01	r=0.05
	plasebo	r=0.07	r=0.09

BMI : Body Mass Index (vücut kütle indeksi)

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

GGT : Gama glutamin transferaz

TARTIŞMA

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erişkinlerin ortalama 1/3'ü ve 65 yaş üzerindeki ortalama %80'inde radyolojik olarak OA bulgularının olduğu gösterilmiştir (6). Diz OA'nde klinik olarak tedavide amaç, ağrıyı ve tutukluğu azaltarak eklem fonksiyonları ve kas gücünü koruyup geliştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Semptomatik tedavide en sık kullanılan ilaç grubu analjezik ve antiinflatuar ilaçlardır. Diflunisal analjezik özelliğe sahip salisilik asitin diflorofenil derivesidir. Analjezik etkisi hem prostoglandin sentez inhibisyonu hem de serbest oksijen radikallerinin sekestrasyonu ile gerçekleşmektedir (7). OA tedavisinde en önemli amaç, klinikte en belirgin semptom olan ağrının ortadan kaldırılmasıdır. Bizim çalışmamızda da diz OA olan hastaların Diflunisal ile tedavisinde plaseboya göre üstünlük sağlanmış ve hastaların klinik semptomları ve ağrılarında anlamlı azalma saptanmıştır. Diz OA'nde obezite önemli risk faktörleri arasındadır (8). Çalışmamızda da hastaların tümünde BMI değerleri obezite sınırı olarak kabul edilen 25kg/m² (9) üzerinde bulundu. OA'li hastalarda analjezik ve antiinflatuar ilaçlar yanında hasta eğitimi, kilo vermesi, fizik tedavi yöntemleri ve kas gücünü arttırmaya yönelik egzersizler de oldukça etkilidir. Hastaların ağrılarının ortadan kaldırılarak rehabilitasyon programlarına katılımlarının sağlanması açısından da Diflunisalin yeri önemlidir. OA ta-

nısı alan hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda da Diflunisal ile yapılan tedavilerde analjezik etkiler bakımından olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (10).

Sonuç olarak diz eklemine OA tanısı ile izlenen hastaların semptomatik tedavisinde Diflunisal analjezik özellikleri bakımından plaseboya üstünlük göstermektedir. Hastaların ağrı şiddetleri ve klinik semptomlarında azalma sağlaması nedeniyle bu ilaç OA vakalarının semptomatik tedavisinde önerilmektedir. Beraberinde uygulanacak rehabilitasyon programları ve hasta eğitimi ile tedavide daha çabuk sonuç alınması sağlanabilir. Diflunisalin antiinflatuar etkinliğini belirlemek için daha geniş ve uzun süreli kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Moskowitz RW: Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ(eds). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 1735-1760.
2. Schnitzer TJ: Management of osteoarthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ(eds). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 1761-9.
3. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 1541-6.
4. Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al. Osteoarthritis. Diagnosis and medical/surgical management. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
5. Kaye JJ. Radiological assessment of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19: 659-672.
6. Bagge E, Bjell A, Valkenburg HA, et al. Prevalence of radiographic osteoarthritis in two elderly european population. J Rheumatol 1993; 20: 331-335.
7. Nuernberg B, Koehler G, Brun K. Pharmacokinetic of diflunisal in patients. Clin Pharmacokinet 1991; 20: 81-89.
8. Cooper C, Mc Alindon T, Snow S, et al. Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis. J Rheumatol 1994; 21: 307-313.
9. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population. J Rheumatol 1993; 20: 331-335.
10. Özorun K, Caner N, Seçkin Ü, Uçan H, Yücel M. Diz osteoartritinde Diflunisal (Dolphin) Tedavisi: Plasebo kontrollü çift kör çalışma. Romatoloji ve Tibbi Rehabilitasyon Dergisi 1996; 7(2): 89-93.

