

بررسی تأثیر کولشیسین بر میزان درد و عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو

محمد مهدی نژاد کاشانی¹، عاطفه گیلان ورنوسفادرانی²

(1) استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.

(2) دانشجوی رشته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده مقاله

مقدمه و هدف: از آنجا که مطالعات نشان داده اند که کریستال ها می توانند منجر به التهاب در استئوآرتریت اولیه زانو شوند، فرض بر این است که کلسی سین بتواند اثری در کاهش علائم این بیماران داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر کلسی سین بر میزان درد و عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو می باشد.

روش کار: 180 بیمار در دو گروه (90 نفر در گروه کلسی سین و 90 نفر در گروه شاهد) وارد مطالعه شدند. افراد مبتلا به بیماری های مزمن کبدی، گوارشی و خونی از مطالعه حذف گردیدند. سن، جنس، میزان درد و عملکرد زانو برای هر بیمار ثبت گردید. برای ارزیابی میزان درد از معیار VAS و برای ارزیابی عملکرد زانو از Koos ps استفاده شد. به گروه مورد، 0.5 میلی گرم کلسی سین خوراکی دو بار در روز داده شد. همچنین هر دو گروه از دیکلوفناک در صورت درد، استفاده نمودند. میزان درد و عملکرد زانو پس از سه ماه مجدداً ارزیابی شد، یافته ها مورد تجزیه و تحلیل آماری با نرم افزارهای v.20 و Statistica v.10 قرار گرفتند.

یافته ها: میانگین سنی بیماران $60 \pm 5/4$ سال (50-70) سال بود و 53/9٪ بیماران را خانم ها تشکیل می دادند. دو گروه از نظر درصد تغییر درد تفاوت معناداری نداشتند ($P \text{ value} > 0/005$). همچنین هیچ گونه ارتباط معناداری بین درصد تغییر درد، جنس، سن و یک یا دو طرفه بودن ایلتا دیده نشد. میزان عملکرد بیماران در گروه مورد سه ماه پس از شروع درمان نسبت به گروه مورد به طور معناداری بیشتر بود ($P \text{ value} = 0/019$). همچنین درصد تغییر عملکرد زانو به طور معناداری در گروه کلسی سین

نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ($P=0.001$). ارتباط عملکرد زانو با سن (گروه سنی کمتر از 60 سال) ($P \text{ value } 0/001$) جنس (جنس مونث) ($P \text{ value } 0/004$) و سمت مبتلا (درگیری دو طرفه زانو) ($P \text{ value } 0/003$) نیز معنادار بود.

نتیجه گیری: جهت تصمیم گیری در مورد استفاده روتین از کلشی سین در درمان استئوآرتروز مطالعات بیشتری لازم است.

واژگان کلیدی: کلشی سین، استئوآرتروز، درد، عملکرد زانو

مقدمه:

استئوآرتريت زانو، شایعترین بیماری مفصلی است. این بیماری در خانم ها نسبت به آقایان شیوع بیشتری دارد. سالانه حدود 25٪ افراد بالای 55 سال از دردهای مرتبط با استئوآرتريت رنج می برند، که تنها در نیمی از موارد تصاویر رادیوگرافی موید این مورد است. (1) عوامل خطر ابتلا به این بیماری شامل چاقی، آسیب به زانو و جراحی پیشین می باشد. (2) امروزه مطالعات نشان می دهد که استئوآرتريت اولیه با نوعی التهاب مزمن، غیر آشکار و دائمی همراه است. (3)

فرآیند آزمایشگاهی خاصی در تشخیص این بیماری به کار نمی رود، مگر در موارد محدودی مانند بهبود درد در آرتريت روماتوئید. بررسی مایع سینوویال جهت تشخیص آرتريت های التهابی (WBC بیشتر از 1000 در میلی متر مکعب) و همچنین رد نمودن نقرس یا نقرس کاذب استفاده می شود. همچنین از رادیو گرافی نیز می توان جهت رد کندروکلسینوز که منجر به دردهای مزمن زانو می گردد استفاده نمود. (2)

مطالعات نشان می دهد که درمان های متنوعی برای این بیماری پیشنهاد شده است، که هیچ کدام از آنها تاثیر قطعی و رضایت بخشی در کاهش درد و بهبود عملکرد بیماران نداشته است. این درمان ها شامل: استفاده از NSAID ها، تزریق داخل مفصلی هیالورونیک اسید، گلوکوزامین و کندرایتین سولفات، درمانهای غیر دارویی، تصحیح مشکلات زمینه ساز آرتروز و نهایتا آرتروپلاستی است.

مطالعات مختلفی در چند سال اخیر نشان می دهد که کریستال های حاوی کلسیسم به ویژه کلسیم پیروفسفات دهیدرات¹ (CPPD) و کلسیم فسفات بازیک² (BCP) را می توان در مایع مفصلی زانوهای

¹. Calcium pyrophosphate dehydorgenase

². Basic phosphate calcium

مبتلا استئوآرتريت، مفاصل آرتروپلاستی شده و به خصوص در مراحل پایانی بیماری یافت. کریستال های حاوی کلسیم، منجر به افزایش نوتروفیل و نهایتاً افزایش القاء تولید اینترلوکین 1 می گردد.

اینترلوکین 1 (یک) سایتوکاین پیش التهابی و از عوامل اصلی تخریب غضروفی زانو است، که احتمالاً با افزایش بروز التهاب منجر به این رویداد می گردد. همچنین این کریستال های کلسیمی می تواند منجر به القاء تولید³ PGE₂،⁴ NO₂ و³ MMP13 گردد. در اکثر مطالعات، این کریستال ها می تواند منجر به کاهش سن آرتروپلاستی و همچنین افزایش شدت این بیماری می گردد. البته مطالعات کمتری موجود است که رابطه معناداری بین وجود کریستال ها و افزایش شدت بیماری برقرار نگردید. (4-10)

کلشیسین دارویی است که در درمان حملات نقرس مورد استفاده قرار می گیرد. مکانیسم این دارو چندان مشخص نیست، اما به احتمال زیاد با مهار عملکرد میکروتوبول های لکوسیت ها منجر به کاهش مهاجرت فاگوسیت ها می گردد. این کاهش منجر به شکستن پروسه التهابی و رسوب کریستال های اورات می گردد. کلشیسین همچنین می تواند باعث مهار الاستاز و ماتریکس متالوپروتئینازهای القاء شده توسط کریستال های اورات و کلسیم پیروفسفات دهیدرات (CPPD) گردد. از خصوصیات این دارو می توان به عدم وقوع احتباس مایعات که در NSAIDs ها تا حدودی دیده می شود، اشاره کرد. از عوارض مصرف کوتاه مدت این دارو نیز می توان کاهش حرکات روده ای و در مواردی اسهال را نام برد. (11) و (12) تاکنون مطالعاتی اندکی به بررسی تاثیر مصرف کلشیسین بر کاهش سطح کریستال ها و میزان درد بیماران مبتلا به استئوآرتريت اولیه زانو پرداخته اند. برآیند این مطالعات، بر تاثیر مثبت این دارو اشاره دارد. در نهایت، با توجه به آنچه گفته شد، در این تحقیق برآنیم که تاثیر مصرف دوز کم کولشیسین را

¹. Prostaglandin E2

². Nitrite oxide 2

³. Matrix metalloproteinase 13

در میزان درد و همچنین عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو در سنین 50-70 سال در مقایسه با گروه شاهده بررسی نماییم.

مواد و روش انجام طرح :

در این مطالعه ی کارآزمایی بالینی ابتدا بر اساس معاینه بالینی و رادیوگرافی استاندارد، 200 بیمار مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو در سنین 50 تا 70 سال انتخاب شدند. پس از اخذ شرح حال و انجام آزمایش CBC از نظر مشکلات گوارش و خونی بیمار مطلع شدیم. سپس بیماران از لحاظ میزان درد، سطح عملکرد، سن و جنس بر اساس معاینه در پرسشنامه ثبت شدند. (میزان درد بر اساس معیار VAS و میزان عملکرد زانو بر اساس معیار Koos PS اندازه گیری شد. کلیه بیماران با روش غیرتصادفی آسان وارد مطالعه شدند. سپس بدون استفاده از روش های تصادف سازی، دو بیمار به ترتیب در گروه مورد و دو بیمار بعدی در گروه شاهد قرار گرفتند و به همین منوال ادامه یافت. کورسازی در هیچ مرحله ای از مطالعه انجام نپذیرفت. در گروه مورد تنها دو بار در روز قرص کولشیسین 0/5 میلی گرم استفاده شد. به بیماران گروه مورد دیکلوفناک تنها در صورت درد تجویز گردید. به گروه شاهد نیز تنها دیکلوفناک سدیم 50 میلی گرم دوبار در روز تجویز گردید تا در صورت لزوم مصرف نمایند. آموزش های لازم جهت کاهش فشار روی زانو با تغییر عادات زندگی به تمام بیماران داده شد. پس از 3 ماه مجدداً میزان درد و عملکرد به ترتیب توسط VAS و KOOS PS سنجیده شد. پس از جمع اوری نتایج، بررسی و آنالیزهای آماری انجام گردید. پس از جمع آوری و طبقه بندی همه داده ها ابتدا شاخص های آمار توصیفی، شامل شاخص های مرکزی و پراکندگی استخراج و به صورت جداول و نمودار ارائه شد. بر اساس مطالعات انجام شده و محاسبات آماری سطح معنی اطمینان 95٪ تعیین گردید. در تجزیه و تحلیل داده ها ابتدا نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون یک نمونه ای کلموگروف - اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) با اصلاح لی لی فرس (Lilliefors) مورد بررسی قرار گرفته است. با تایید نرمال بودن از روش های پارامتری مناسب مانند آزمون استیودنت استفاده شده و در صورت نرمال نبودن از آزمون من ویتنی استفاده گردید. در تحلیل داده های با مقیاس اسمی از آزمون کای دو (Pearson Chi-Square) استفاده شده است و در مواردی که بیش از 20٪ فراوانی های مورد انتظار جداول کمتر از 5 بوده است (کوکران) از آزمون دقیق

فیشر (Fisher's Exact Test) استفاده شده گردید. جهت بررسی توام نتایج از مدل های خطی چندگانه استفاده شد. نرم افزار های مورد استفاده در این پژوهش SPSS v.20 و Statistica v.10 بوده و سطح معنی داری آزمون ها کمتر از 5٪ در نظر گرفته شد.

نتایج:

در این مطالعه تعداد 200 بیمار وارد مطالعه شدند، از این تعداد 26 بیمار دچار عوارض دارویی (جدول عوارض دارویی) شدند، که در 6 مورد داروی بیمار ادامه پیدا نمود و در 20 مورد نیز بنا بر صلاحدید پزشک معالج، مصرف کلشیسین (مورد) و یا دیکلوفناک (شاهد) قطع و بیمار از مطالعه خارج گردید. در مجموع از 180 بیمار یاقی مانده مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو در سنین 50 تا 70 سال که به کلینیک خصوصی مراجعه نموده اند، در دو گروه 90 نفری مورد بررسی قرار گرفته اند که نتایج بدست آمده به شرح ذیل است. هر چند حجم نمونه به اندازه کافی بزرگ می باشد، و می توان بر اساس قضیه حد مرکزی فرضیه نرمال بودن داده ها را قبول نمود؛ ولی جهت اطمینان بیشتر، نرمال بودن داده ها بررسی شد.

همانطور که در جدول زیر مشاهده می گردد و ذکر شد، در مجموع عوارض، تنها در 26 بیمار گروههای مورد و شاهد رخ داد. در مجموع درد شکم شایع ترین عارضه گزارش شده در گروه های مورد مطالعه بود. 14 بیمار در گروه شاهد و 2 بیمار در گروه مورد دچار این عارضه شدند. بیشتر موارد این عوارض در همراهی با مصرف NSAIDs (گروه شاهد) دیده شده است. داروی مصرفی بیماران دچار این عارضه به جز 4 بیمار گروه شاهد قطع گردید و از مطالعه حذف گردیدند. از دیگر عوارض نیز می توان به اسهال و افزایش فشار خون اشاره نمود که هر کدام 7/69٪ موارد عارضه دار را شامل می شدند و اسهال تنها در گروه مورد و افزایش فشار خون صرفاً در گروه مصرف کننده NSAIDs رخ داد. اکیموز، خونریزی GI، سایر عوارض غیر تشخیصی، ادم و استفراغ نیز از دیگر عوارض مشاهده شده در این مطالعه بودند که هر کدام در یک بیمار اتفاق افتاد. قابل ذکر است، هیچ یک از بیماران گروه مورد نیازی به مصرف دیکلوفناک پیدا نمودند.

موارد عارضه دار:

مجموع		شاهد		کلشیسین		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
61/35	16	66/66	14	40/00	2	درد شکم
7/69	2	0	0	40/00	2	اسهال
3/84	1	4/76	1	0/00	0	اکیموز
3/84	1	4/76	1	0/00	0	خونریزی GI
3/84	1	4/76	1	0/00	0	واکنش افزایش حساسیتی
7/69	2	52/9	2	0/00	0	افزایش فشار خون
3/84	1	4/76	1	0/00	0	سایر عوارض غیرتشخیصی
3/84	1	4/76	1	0/00	0	ادم
3/84	1	0	0	20/0	1	استفراغ
100	26	100	21	100	5	جمع

آماره آزمون (مقدار احتمال)	انحراف معیار	میانگین	بیشترین	کمترین	یکطرفه یا دوطرفه / تغییرات عملکرد	
Mann-Whitney U= -1/54 P value = 0/124	19/6	66/2	32/4	100/00	کلشیسین	یک طرفه
	31/3	53/5	18/3	100/00	شاهد	
Mann-Whitney U= -2/93 P value = 0/003	14/8	52/00	29/3	100/00	کلشیسین	دو طرفه
	20/5	41/4	13/2	81/1	شاهد	

همانطور که در جدول فوق مشاهده می شود، عملکرد زانو در موارد دو طرفه به طور معناداری تغییر یافت (P value = 0/003) اما در موارد یک طرفه این تغییر معنادار نبود. (P value = 0/124)

بحث:

در این مطالعه در مجموع 180 بیمار مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو در سن 50 تا 70 سال در دو گروه 90 نفری مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه درمان شده با کلشی سین $59/6 \pm 5/6$ و در گروه شاهد $60/5 \pm 5/3$ سال بود. در مجموع افراد مورد مطالعه میانگین سنی $60 \pm 5/4$ سال داشتند. دو گروه تفاوت معناداری از نظر سنی نشان ندادند. (P value = 0/304). در مطالعات مشابه میانگین سن بیماران شامل 40 تا 75 سال (12)، $74 \pm 1/7$ سال (13)، $70/3 \pm 6/37$ و $67/5 \pm 7/15$ سال (14) و همچنین $71/54$ سال (15) می باشد. میانگین سنی افراد مورد مطالعه در بیشتر بررسی ها مشابه مطالعه ما بوده است.

در مطالعه ما در مجموع از 200 بیمار شرکت کننده، 26 بیمار در اثر مصرف دارو دچار عارضه گشتند، که اکثر بیماران (80/76٪) در گروه شاهد (NSAIDs) بوده و در اثر مصرف دیکلوفناک رخ داده بود. همچنین قابل ذکر است که تنها 5 بیمار مصرف کننده کلشی سین (19/23٪) دچار عارضه شدند. در مطالعه "داس" و "آران" نیز مشابه مطالعه ما موارد عارضه دار شده به ترتیب (5/3٪ و 7/2٪) بوده که در هر دو مورد عارضه در گروه مصرف کننده NSAIDs بیش از کلشیسین بوده، اما تفاوت معناداری گزارش نگردید. (P value = 0/05) همچنین ناراحتی گوارشی شایع ترین عوارض اشاره شده در این دو مطالعه بود. (13 و 14)

در مجموع در این مطالعه 53/9٪ افراد مورد بررسی را خانم ها و 46/1٪ را آقایان تشکیل می دادند. در گروه آزمون (کلشی سین) 55/6٪ و در گروه شاهد 52/2٪ را خانم ها تشکیل می دادند. دو گروه از لحاظ توزیع جنسی نیز تفاوت آماری معناداری نداشتند. در مطالعه روز از بیماران مورد بررسی 42 نفر زن و 17 نفر مرد بودند. (16) در مطالعه لوترنو نیز تعداد خانم ها (58 نفر) بیشتر از آقایان بود (33 نفر) بود. (22)

در مجموع در کل بیماران 8/4٪ درگیری تنها در اندام تحتانی راست، 8/3٪ چپ و در 83/3٪ هر دو اندام تحتانی درگیر بود. در گروه کلشی سین 8/9٪ زانوی راست، 7/8٪ زانوی چپ و 83/3٪ دو طرف درگیر بود. همچنین در گروه شاهد 7/8٪ زانوی راست، 8/9٪ زانوی چپ، 83/3٪ در طرف درگیر بود. اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر محل ابتلا مشاهده نشد. (P value = 0/936).

میزان درد بیماران قبل از شروع مطالعه در گروه مورد و شاهد به ترتیب $6/8 \pm 1/1$ و $6/9 \pm 1/1$ بوده است، که تفاوت در دو گروه معنادار نبود (P value = 0/515). میانگین سه ماه بعد امتیاز درد در گروه مورد

(کلشی سین) $2/2 \pm 1/1$ و شاهد $2/5 \pm 1/3$ بود، که این مورد هم تفاوت معناداری را نشان نداد ($0/137$)
(P value= اگرچه از میزان درد به مقدار زیادی کاسته شده بود، و میانگین درصد تغییرات در سه ماه
بعد نسبت به قبل درمان در گروه مورد بیشتر از شاهد می باشد، و به ترتیب $68 \pm 15/2$ و $64/5 \pm 17/4$
بوده اند. اما درصد تغییر در بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت
(P value = 0/154)

بر خلاف مطالعه ما در بررسی انجام شده توسط "داس" بهبود معناداری در درد گروه کلشی سین نسبت
به گروه شاهد مشاهده شد. (12) همچنین در مطالعه دیگری که توسط وی انجام شد، بهبودی معناداری
در کاهش علائم بیماری در هفته های 16 تا 20 در گروه کلشی سین نسبت به گروه شاهد دیده شد (13)
در مطالعه "آران" نیز نتایج حاکی از آن بود که میزان کاهش درد در گروه کلشی سین به طور کاملا
معناداری بالاتر از گروه شاهد بود (14) در مطالعه ی دیگری که اثر متوتروکسات توسط "آندرس" در
کاهش درد مورد بررسی قرار گرفته بود، نتایج نشان داد که این دارو می تواند در بیماران آرتريت CPP
موثر و بی خطر باشد. (13) در مطالعه "لوترنو" نیز افراد با آرتريت حاد به درمان با کلشی سین خوراکی
به تنهایی به خوبی پاسخ دادند. (15) به نظر، عدم مصرف NSAIDs به صورت همزمان با کلشیسین در
بیماران، از جمله دلایلی است که باعث عدم معناداری تفاوت درد در دو گروه مورد مطالعه شده است.

در مطالعه ما در بررسی میزان تغییرات درد به تفکیک سن، بیماران به دو گروه کمتر یا مساوی 60 سال
و بیشتر از 60 سال تقسیم شدند که رابطه ی تغییرات میزان درد در هر یک از دو گروه مورد و شاهد در
این دو گروه سنی معنی دار نبود (به ترتیب P value = 0/085 و P value = 0/888). همچنین مانند
سن بیشتر و کمتر از 60 سال، میانگین تغییرات درد در دو گروه رابطه معناداری با جنس نشان نداد
(P value > 0/05).

رابطه ی درصد تغییر درد به چگونگی الگوی درگیری (یک یا دو طرفه) نیز مورد بررسی قرار گرفت که بازهم رابطه معنی دار نبود ($P \text{ value} > 0/05$).

عملکرد زانو سه ماه بعد از شروع درمان، در گروه مورد در سطح معنی داری 5٪ نسبت به گروه شاهد معنی دار بود ($P \text{ value} = 0/019$). همچنین، میانگین درصد تغییر میزان عملکرد زانو، به ترتیب در گروه کلتشی سین و شاهد $54/4 \pm 16/4$ درصد و $43/4 \pm 22/9$ درصد بوده است، که تفاوت دو گروه در سطح معنی داری 1٪ معنی دار می باشد ($P \text{ value} = 0/001$). به عبارت دیگر می توان گفت که کلتشی سین در گروه مورد منجر به بهبود معنی دار عملکرد زانو سه ماه پس از درمان شده است.

در این مطالعه به بررسی ارتباط سن با توزیع میزان عملکرد زانو نیز پرداختیم، که تفاوت دو گروه مورد و شاهد در گروه سنی کمتر یا مساوی 60 سال معنی دار شد ($P \text{ value} = 0/001$). بنابراین بر اساس این یافته می توان گفت که درمان با کلتشی سین در بیماران با سن کمتر از 60 سال با پاسخ بهتر همراه خواهد بود؛ به طوری که میانگین درصد تغییر در گروه کلتشی سین در گروه کمتر مساوی 60 سال $56/4 \pm 16/6$ و در گروه شاهد $44/8 \pm 22/6$ بود است. ($P \text{ value} = 0/001$).

همچنین میانگین درصد تغییر عملکرد زانو در گروه سنی کلتشی سین نسبت به گروه شاهد در جنس زن به طور معناداری بالاتر بود. (به ترتیب $54/6 \pm 17/9$ و $38/7 \pm 23/7$ و $P \text{ value} = 0/004$) این یافته را می توان بدین گونه توجیه نمود، که احتمالاً خانم ها پاسخ به درمان بهتری نسبت به گروه کلتشی سین نشان می دهند.

در موارد ابتلای دو طرفه میزان درصد تغییر عملکرد زانو در گروه کلتشی سین $52 \pm 14/8$ نسبت به گروه شاهد $41/4 \pm 20/5$ به طور معناداری ($P \text{ value} = 0/003$). بهتر بود. ارتباط بین میزان تغییر و بهبود عملکرد زانو با متغیرهایی همچون سن، جنس، و یک یا دو طرف بودن استئوآرتریت در سایر

مطالعات مشابه تا کنون بررسی نشده است. به عبارتی می توان بیان نمود که به احتمال زیاد، این مطالعه اوکین مورد بررسی موارد فوق الذکر است.

نتیجه گیری:

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که اگرچه در مجموع میزان کاهش درد در گروه کلشی سین و شاهد تفاوت معناداری نداشت ($P \text{ value} > 0/05$)، اما درصد بهبود عملکرد زانو در گروه دریافت کلشی سین نسبت به گروه شاهد به طور معناداری بالاتر بود ($P \text{ value} = 0/001$). همچنین میزان بهبود عملکرد زانو در گروه سنی کمتر مساوی 60 سال در مقایسه با افراد بالای 60 سال ($P \text{ value} = 0/001$)، در جنس مونث نسبت به مذکر ($P \text{ value} = 0/004$) و در موارد درگیری دو طرفه نسبت به یک طرفه ($P \text{ value} = 0/003$)، در گروه دریافت کننده کلشی سین به طور معناداری بالاتر بود. یکی از دیگر نکات قابل توجه در این مطالعه عوارض کمتر در اثر مصرف کلشی سین نسبت به مصرف NSAIDs به تنهایی می باشد.

References:

- 1) Felson DT. Osteoarthritis of the Knee. N Engl J Med. 2006; 354(6): 841-8.

- 2) Felson DT, Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS. Epidemiology of osteoarthritis. *J Osteoarthritis*. 2003;9(2):225-229.
- 3) Guccione AA¹, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kreger BE, Kannel WB. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1994 Mar;84(3):351-8.
- 4) Fuerst M, Lammers L, Schäfer F, Niggemeyer O, Steinhagen J, Lohmann CH, Rüther W. Investigation of calcium crystals in OA knees. *Rheumatol Int*. 2010 Mar;30(5):623-31. Epub 2009 Jul 29.
- 5) Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ, Daft LJ, Carrera GF, Ryan LM, Rosenthal AK. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):570-4.
- 6) Viriyavejkul P, Wilairatana V, Tanavalee A, Jaovisidha K. Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Feb;15(2):232-5.
Reuge L, Van Linthoudt D, Gerster JC. Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):428-31.
- 8) Halverson PB, McCarty DJ. Patterns of radiographic abnormalities associated with basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee. *Ann Rheum Dis*. 1986 Jul;45(7):603-5.
- 9) Liu YZ, Jackson AP, Cosgrove SD. Contribution of calcium-containing crystals to cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Oct;17 (10):1333-40.

- 10) Martínez Sanchis A, Pascual E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninfamed joints of patients with CPPD related arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12):1769-72.
- 11) Trevor A J , Katzung B G, Masters S B. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review. 9th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2010.p.366-371.
- 12) Das SK, Ramakrishnan S, Mishra K, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, Sircar AR. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom-modifying effects of colchicine in osteoarthritis of the knee: a preliminary report. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun 15;47(3):280-4.
- 13) Nguyen C, Bazin D, Daudon M, Chatrollet A, Hannouche D, Bianchi A, Come D, So A, Busso N, Lioté F, Ea HK. Revisiting spatial distribution and biochemical composition of calcium-containing crystals in human osteoarthritic articular cartilage. *Arthritis Res Ther.* 2013 Sep 3;15(5):R103.
- 14) Viriyavejkul P, Wilairatana V, Tanavalee A, Jaovisidha K. Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Feb;15(2):232-5.
- 15) Louthrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thai.* 1999 Jun;82(6):569-76.

- 16) Reuge L, Van Linthoudt D, Gerster JC. Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):428-31.

- 17) Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Aug;18(5):234-6.

The effect of colchicin on pain and function of patients with primary knee osteoarthritis

Abstract

Background and objective: As crystals may contribute to inflammation in osteoarthritis (OA), it is hypothesized that colchicines may affect on symptoms of patients with primary knee OA. Our objective was to evaluate the symptomatic benefits of colchicines on pain and function of patients with primary knee OA.

Methods: There were 180 patients in two groups (90 in colchicines and 90 in control group), enrolled in this study. Those patients with chronic hepatitis, gastrointestinal or hematologic diseases were excluded. At the first, age, sex, pain and knee function were registered. Using visual analogue scale (VAS) for pain and koos ps criteria for knee function. The Case group received 0.5mg colchicines twice a day and both groups received diclophenac in order to use if they had pain. Pain and knee function was measured again after 3 months. For analyzes SPSS v.20 and Statistica v.10 has been used.

Results: Mean age of patients was 60 ± 5.4 years (50-70), and 53.9% were women. There was no significant difference between two groups considering percentage of pain relief ($P>0.05$). Also there was no significant correlation between pain relief percentage and age, sex, or affected side. But function of knee was significantly higher in case group after 3months ($P=0.019$). The patients function recovery percentage was statically significant in case group ($P=0.001$). The relation of function with age (less than 60) $P=0.001$, sex (women) $P=0.004$ and affected side (Bilateral) $P=0.003$ was significant.

Conclusion: More studies are needed in order to routine usage of colchicines in osteoarthritis.

Keyword: Colchicine, Osteoarthritis, Pain, Knee function