

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİT HASTALARINDA  
ÇAMUR PAKETİ TEDAVİSİNİN  
AĞRI, FONKSİYON, ENFLAMASYON VE  
KIKIRDAK YIKIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GONCA ÖDEMiŞ GÜNGEN**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. FÜSUN ARDIÇ**

**DENİZLİ-2009**

Prof.Dr. Füsun ARDIÇ danışmanlığında Dr. Gonca ÖDEMİŞ GÜNGEN tarafından yapılan “Diz Osteoartrit Hastalarında Çamur Paketi Tedavisinin Ağrı, Fonksiyon, Enflamasyon ve Kıkırdak Yıkımı Üzerine Etkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Füsun ARDIÇ

ÜYE Doç. Dr. Oya TOPUZ

ÜYE Yrd.Doç.Dr.Gülin FINDIKOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof.Dr.Zafer AYBEK

Dekan

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen, her türlü konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Füsün Ardıç'a, tüm eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Oya Topuz, Yrd. Doç. Dr. Merih Özglen, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Sarsan, Yrd. Doç. Dr. Necmettin Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Gülin Fındıkoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Nilgün Atalay'a ve rotasyonlarım sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım sayın hocalarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşe ve diğer personellerine şükranlarımı sunarım.

Çamur paketi tedavilerinin uygulanmasında yardımcı olan Umut Termal Otel sahipleri ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzun ve özveri gerektiren tıp eğitimim sürecinde her zaman varlıklarıyla bana güç veren annem ve babama, sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen eşime ve en değerli varlığım Nisan' ıma derin ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gonca ÖDEMİŞ GÜNGEN

# İÇİNDEKİLER

		Sayfa No
1	<b>GİRİŞ</b>	1
2	<b>GENEL BİLGİLER</b>	3
	<b>2.1 DİZ EKLEMİ ANATOMİSİ</b>	3
	2.1.1 Eklem Kapsülü	3
	2.1.2 Kemik Yapılar	3
	2.1.3 Bağlar	3
	2.1.4 Menisküsler	4
	2.1.5 Kaslar	4
	2.1.6 Eklem Kıkırdağı	4
	2.1.7 Sinovyal Zar ve Sinovyal Sıvı	6
	<b>2.2 OSTEOARTRİT</b>	6
	2.2.1 Epidemiyoloji	6
	2.2.2 Osteoartrit Sınıflandırması	7
	2.2.3 Risk Faktörleri	8
	2.2.4 Patogenez	8
	<b>2.3 DİZ OSTEOARTRİTİ</b>	10
	2.3.1 Tanı Kriterleri	10
	2.3.2 Klinik Semptom ve Bulgular	11
	2.3.3 Laboratuvar Bulguları	12
	2.3.3.1 CTX II	13
	2.3.3.2 YKL-40	14
	2.3.3.3 hsCRP	15
	2.3.4 Radyolojik Bulgular	15
	2.3.5 Diz Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımları	15

2.3.5.1	Hazırlayıcı Faktörlerin Önlenmesi ve Hasta Eğitimi	17
2.3.5.2	Medikal Tedavi	17
2.3.5.3	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	19
2.3.5.4	Kaplıca Tedavisi	22
2.3.5.5	Cerrahi Tedavi	23
2.4	<b>PELOİDOTERAPİ</b>	23
2.4.1	Peloidlerin Sınıflandırması	23
2.4.2	Peloidlerin Etki Mekanizmaları	25
2.4.3	Peloid Uygulamaları	28
3	<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	29
4	<b>BULGULAR</b>	37
5	<b>TARTIŞMA</b>	70
6	<b>SONUÇLAR</b>	88
7	<b>ÖZET</b>	90
8	<b>YABANCI DİL ÖZETİ</b>	92
9	<b>KAYNAKLAR</b>	94

## TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
<b>Tablo-1:</b> Osteoartrit Sınıflandırması	7
<b>Tablo-2 :</b> Osteoartrit Risk Faktörleri	8
<b>Tablo-3:</b> Diz OA' de ACR Tanı Kriterleri	11
<b>Tablo-4:</b> Kemik, Kıkırdak ve Sinovyum Biyolojik Belirteçleri	13
<b>Tablo-5:</b> Osteoartritli hastalarda kullanılan tedavi yöntemleri	16
<b>Tablo-6:</b> Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yöntemleri	19
<b>Tablo- 7:</b> Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	29
<b>Tablo-8 :</b> Kellgren Lawrence Radyolojik Evrelemesi	30
<b>Tablo-9:</b> Peloid analiz raporu	31
<b>Tablo-10:</b> Gruplardaki bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı	39
<b>Tablo-11:</b> Grupların tedavi öncesi klinik özelliklerinin karşılaştırması	40
<b>Tablo-12:</b> Grupların tedavi öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması	41
<b>Tablo-13:</b> Çalışma grubu hastaların YKL-40 ve hsCRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması	41

<b>Tablo-14:</b> Hastaların Tedavi Öncesi Biyokimyasal Belirteçlerinin Korelasyonu	42
<b>Tablo-15:</b> Hastaların Tedavi Öncesi YKL-40 Seviyelerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu	43
<b>Tablo-16:</b> Hastaların Tedavi Öncesi hsCRP seviyelerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu	44
<b>Tablo-17:</b> Hastaların tedavi öncesi CTX-II seviyelerinin tedavi öncesi klinik parametrelerle korelasyonu	45
<b>Tablo-18:</b> Hastaların VAS Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	47
<b>Tablo-19:</b> Hastaların Hareket, İstirahat ve Gece VAS Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	48
<b>Tablo-20:</b> Hastaların Diz Ekstansiyon ve Fleksiyon Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	49
<b>Tablo-21:</b> Hastaların 15 m Yürüme Sürelerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması	50
<b>Tablo-22:</b> 15 m Yürüme Süresinin Grup İçi Karşılaştırması	50
<b>Tablo-23:</b> Hastaların WOMAC Değerlerinin Grup içi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	52
<b>Tablo-24:</b> Hastaların WOMAC Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	54

<b>Tablo-25:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Ağrı Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	55
<b>Tablo-26:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Ağrı Değerleri Grup İçi Karşılaştırması	56
<b>Tablo-27:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Enerji Düzeylerinin Grup İçi Ve Gruplar Arası Karşılaştırması	56
<b>Tablo-28:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Enerji Düzeylerinin Grup İçi Karşılaştırması	57
<b>Tablo-29:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	58
<b>Tablo-30:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	58
<b>Tablo-31:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Uyku Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	59
<b>Tablo-32:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Uyku Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	60
<b>Tablo-33:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Sosyal İzolasyon Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	61
<b>Tablo-34:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Sosyal İzolasyon Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	61
<b>Tablo-35:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Fonksiyonel Aktivite Değerlerinin Grup İçi Ve Gruplar Arası Karşılaştırması	62



<b>Tablo-36:</b> Hastaların Nottingham Sağlık Profili Fonksiyonel Aktivite Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	63
<b>Tablo-37:</b> Hastaların Serum YKL-40 Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	64
<b>Tablo-38:</b> Hastaların Serum YKL-40 Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	65
<b>Tablo-39:</b> Hastaların Serum hsCRP Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	66
<b>Tablo-40:</b> Hastaların İdrar CTX-II Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	67
<b>Tablo-41:</b> Hastaların İdrar CTX-II Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması	68
<b>Tablo-42:</b> Kullanılan Parasetamol tb Sayısının Gruplar Arası Karşılaştırması	69

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

<b>Şekil-1:</b> Çalışmanın akışı	38
<b>Şekil-2:</b> 15 m Yürüme Süresinin Grup İçi Karşılaştırması	51
<b>Şekil-3:</b> WOMAC Ağrı Skorlarının Grup İçi Karşılaştırması	53
<b>Şekil-4:</b> WOMAC Fonksiyonel Kapasite Skorlarının Grup İçi Karşılaştırması	53
<b>Şekil-5:</b> YKL-40 Seviyelerinin Grup İçi Karşılaştırması	65
<b>Şekil-6:</b> CTX-II Seviyelerinin Grup İçi Karşılaştırması	68

## EKLER

<b>Ek-1:</b> Etik Kurul Onayı
<b>Ek-2:</b> WOMAC Osteoartrit İndeksi
<b>Ek-3:</b> Nottingham Sağlık Profili
<b>Ek-4:</b> Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

## KISALTMALAR

<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>TNF alfa</b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>IGF-1</b>	: İnsülin like growth factor 1
<b>YKL-40</b>	: Human cartilage glycoprotein 39
<b>CTX-II</b>	: Tip 2 kollajen C telopeptid
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>hsCRP</b>	: serum yüksek duyarlıklı CRP
<b>ACR</b>	: American Collage of Rheumatology
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism
<b>SOAEİ</b>	: Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar
<b>VAS</b>	: Görsel analog skala
<b>WOMAC</b>	: Western Ontario and Mc Master Univercities
<b>NSP</b>	: Nottingham Sağlık Profili
<b>NSP-A</b>	: Nottingham Sağlık Profili Ağrı
<b>NSP-ER</b>	: Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon
<b>NSP-ED</b>	: Nottingham Sağlık Profili Enerji Düzeyi
<b>NSP-U</b>	: Nottingham Sağlık Profili Uyku
<b>NSP-FA</b>	: Nottingham Sağlık Profili Fiziksel Aktivite
<b>NSP-Sİ</b>	: Nottingham Sağlık Profili Sosyal İzolasyon
<b>ark.</b>	: Arkadaşları

# 1- GİRİŞ

Osteoartrit (OA) sıklıkla yük verilen eklemleri etkileyen dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Hastalık kıkırdak, sinovyal membran, subkondral kemik, ligamanlar ve periartiküler kasları etkilemektedir. Diz, osteoartritte semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Ağrı ve hareket kısıtlılığı diz osteoartritin ana semptomlarıdır. Yaşam kalitesini bozmakta ve özürüllüğe neden olmaktadır (1).

Diz osteoartriti tedavisinde ağrının azaltılması, fonksiyonun iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Oral/ topikal/ intraartiküler ilaçlar, egzersiz, yardımcı cihazlar, fizik tedavi modaliteleri (sıcak paket, ultrason, kısa dalga diatermi, TENS), kaplıca tedavisi ve eklem replasman cerrahisi gibi pek çok tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır (1).

Nonfarmakolojik modalitelerden çamur paketi tedavisi geleneksel olarak uygulanan bir tedavi yöntemi olup, son yıllarda etki mekanizması ve etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar artmaktadır (1, 2, 3, 4). Evcik ve ark. çamur paketi tedavisinin gonartrozda ağrı, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi parametrelerinde anlamlı iyileşmelere neden olduğunu, bu etkinin 3 ay süreyle devam ettiğini bildirmişlerdir (1). Çamur paketi tedavisinin terapötik etkisinin hem antienflamatuar hem de termal etkisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (2). Bellometti ve ark. tarafından osteoartritte çamur paketi tedavisinin, kıkırdak yıkımında etkili olduğu bilinen sitokinlerden IL 1 ve TNF alfa seviyelerinde azalma ve kıkırdak yapısında koruyucu etkisi olduğu bilinen IGF-1 seviyesinde artma sağlayarak antienflamatuar etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (2). Diğer bir araştırmada da serum NO ve myeloperoksidaz seviyelerini azaltarak kıkırdak homeostazı ve enflamatuar reaksiyonlarında koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (3).

Osteoartritte biyokimyasal belirteçlerin hastalığı erken dönemde tanımda, şiddetini anlamada ve tedavi etkinliğini izlemede önemli olduğu vurgulanmaktadır. Human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40) osteoartritte

kondrositler tarafından hemen hemen kırıldak fibrilasyonunun şiddeti ile doğru orantılı olarak sentez edilir (5). Serum YKL-40 seviyeleri, radyografik olarak ilerlemiş evredeki diz osteoartritli hastalarda yüksek bulunmuştur (6). Osteoartritte glukozamin/kondroitin tedavisinin etkinlik takibinde kullanılmıştır (7).

Tip 2 kollajen C telopeptid (CTX-II) kırıldakın temel yapı birimlerinden olan tip 2 kollajenin yıkım ürünüdür. Bu nedenle CTX-II' nin kırıldak yıkımının özgül bir belirteci olduğu bildirilmektedir (8). Garnero ve ark. idrar CTX-II seviyelerinin diz osteoartritli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, artmış kırıldak yıkımı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (9). İdrar CTX II seviyeleri diz osteoartritli hastalarda ibuprofen tedavisinin etkinlik takibinde kullanılmıştır (10).

C reaktif protein (CRP) sistemik enflamasyon belirtecidir. Osteoartritli hastalarda sinovyal enflamasyon ile serum yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) seviyelerinin ilişkili olduğu öne sürülmüştür (11). hsCRP' nin ilerleme gösteren diz osteoartritli hastalarda ve hızlı ilerleyen destrüktif kalça osteoartritte yüksek olduğu bildirilmiştir (12).

Osteoartritte kırıldak yıkımının yanısıra, kemik ve sinovyal doku metabolizmasında da değişiklikler olur (13). CTX II kırıldak yıkımı, YKL-40 ise kırıldak yıkımı ve sinovyal enflamasyon derecesi ile orantılı olarak artmaktadır (6, 13). Literatürde çamur paketi tedavisinin diz osteoartritte kırıldak yıkımı ve sinovyal enflamasyon üzerine etkisini YKL-40, CTX II ve hsCRP düzeyleri ile araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu anlamda ilk araştırma olacaktır.

Bu çalışmada diz osteoartritli hastalarda çamur paketi tedavisinin ağrı, tutukluk, günlük yaşam aktiviteleri, kırıldak yıkımı ve sinovyal enflamasyon üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 DİZ EKLEMİ ANATOMİSİ

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemdir. Ginglimus (menteşe) tip bir eklem olup, diğer menteşe tipi eklemlerden farklı olarak fleksiyon ekstansiyon hareketleri yanında bir miktar rotasyon yapabilir (14). Femoral ve tibial kondiller arasında iki adet tibiofemoral eklem, patella ve femur arasında 1 adet patellofemoral eklem olmak üzere 3 eklemden oluşmuştur (15).

#### 2.1.1 Eklem Kapsülü:

Üstte femoral kondillerin eklem sınırlarının hemen proksimaline, altta ise tibianın eklem sınırına yapışan fibröz bir yapıdır (15).

#### 2.1.2 Kemik Yapılar

Dizin kemik yapıları yukarıda femur distali (kondil bölgesi), aşağıda tibia proksimali (plato) ve önde sesamoid kemik olan patelladan oluşur (16).

Femur alt yüzünde medyal ve lateral kondiller yer alır. İki kondil arasında patellanın yuvalandığı bir oluk vardır (patellofemoral oluk veya troklea). Arkada kondiller arasında çentik (interkondiler notch) vardır (16).

Tibia proksimal yüzü oldukça düz yüzlü iki kondilden oluşur (14).

Patella vücudun en geniş sesamoid kemiğidir. Lateraldeki daha geniş olan iki eklem yüzeyi vardır (16).

#### 2.1.3 Bağlar

Diz eklemi bağları dış ve iç bağlar olmak üzere iki gruptur.

Dış bağlar patellar ligaman, fibular (lateral) kollateral ligaman, tibial (medyal) kollateral ligaman, oblik popliteal ligaman, arkuat popliteal ligamandır (16). Fibular kollateral ligaman dize gelen varus stresinde dizi

stabilize eder ve korur (16). Tibial (medyal) kollateral ligaman dizin medyal stabilitesini sağlar (17).

İç bağlar ön ve arka çapraz bağlardır. Ön çapraz bağ femurun tibia üzerinde arkaya kaymasını engeller. Arka çapraz bağ femurun tibia üzerinde öne kaymasını engeller (17).

#### **2.1.4 Menisküsler**

Diz ekleminde tibia proksimal yüzüne yerleşmiş fibrokartilajenöz yapılardır (16). Medial menisküs yarım ay şeklindedir. Tibial kollateral ligamana tutunmuştur. Bu nedenle daha az hareketlidir, daha çok yaralanır. Lateral menisküs kapalı bir C harfi şeklindedir. Kapsüle gevşek yapıştığı için çok hareketlidir ve gerilme zorlanmasına az maruz kalır (14, 16).

#### **2.1.5 Kaslar**

Diz eklemi kaslarını ekstansör, fleksör, iç ve dış rotatörler olarak gruplayabiliriz. M.quadriceps femoris diz ekleminin başlıca ekstansörüdür. Uyluk ön bölgesinde yer alan bu kas m. vastus medialis, m. vastus lateralis, m. vastus intermedius ve m. rektus femoris parçalarından oluşmaktadır. N. femoralis tarafından innerve edilir. Diz eklem fleksiyonu uyluk arka tarafında bulunan hamstring grubu kaslarca yapılır (M. biceps femoris, M.semitendinosus, M.semimembranosus). İnnervasyonları n. tibialis tarafından yapılır. İç rotasyon m.popliteus, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius ve m. Gracilis, dış rotasyon m. biceps femoris ve m. tensor fascia lata tarafından yapılır. M. biceps femorisin kısa başı haricinde tümünün innervasyonu n.tibialis tarafından sağlanır. M. biceps femorisin kısa başını ise n. peroneus communis innerve eder (14, 18).

#### **2.1.6 Eklem Kıkırdağı**

Diz eklemine oluşturan kemik yüzeyler hyalin kıkırdak ile kaplıdır. Kıkırdak sadece birkaç milimetre kalınlığa sahip olmasına rağmen basınca ve gerilmeye karşı son derece dayanıklıdır (19).

Eklem kıkırdağı hücreler, matriks suyu ve matriksdeki makromoleküler iskeletten oluşur. Sinir, damar veya lenfatik içermez. Hücreler sinovyal sıvıdan difüzyonla beslenirler (19, 20).

Eklem kıkırdağının %1'ini hücreler oluşturur. Tek tip hücre vardır: kondrositler (19). Matriks içinde tek tek veya çift olarak yaşayan, fazlaca özelleşmiş hücrelerdir. Kondrositler, ekstraselüler matriksi oluşturan bileşenlerin (kollajen, proteoglikanlar, nonkollajenöz asidik glikoproteinler, kondronektin, küçük katyonik polipeptidler) ve yıkılmasında etkili enzimlerin (kollajenaz, nötral proteinaz, katepsin) sentezini yapabilir (21).

Normal eklem kıkırdağının %65-80'i sudur. Suyun çoğu proteoglikan veya kollajen jeli şeklinde intrafibriler alanı kaplar. Az bir kısmı matriks içeriklerine sıkıca bağlanmıştır (22).

Kıkırdağın yapısal makromolekülleri kollajenler, proteoglikanlar, nonkollajenöz proteinler ve glikoproteinlerdir. Kollajenin %90' ı ipliksi bir ağ oluşturan tip 2 kollajendir. Kıkırdak kuru ağırlığının %50' sini oluşturur. 3 alfa1(II) zincirden oluşur. Tip 1' den farklı olarak daha az çözünürdür, artmış miktarda hidroksilizin içerir ve daha fazla glikoziledir (22).

Proteoglikanlar eklem kıkırdağının geri dönüşlü deformasyonunu sağlarlar (22). Bir protein merkez filamentiyile, bir veya birkaç glikozaminoglikan zincirden oluşur (19).

Nonkollajenöz matriks proteinleri ankorin, kıkırdak oligomerik protein ve fibronektindir. Bu moleküller matriksin makromoleküler yapısının organizasyonu ve idamesinde yardımcıdır (22).

### **Kıkırdak Metabolizması**

Kıkırdak homeostazı anabolik ve katabolik olayların dengelenmesiyle sağlanır. Kıkırdakta bulunan birçok sitokin ve proteinaz bu dengeyi bozabilir ve belirli büyüme faktörleri de dengeyi yeniden kurar. Katabolizmada etkili primer proteolitik enzimler metalloproteinazlardır. Bunlar nötral pH'da etkili



olan, hücre dışında faaliyet gösteren ,aktif bölgelerinde çinko atomu taşıyan enzimlerdir. Bu enzimler bütün ekstraselüler matriks komponentlerini parçalayabilirler. Kondrositler tarafından inaktif formda salgılanırlar, ekstraselüler olarak aktive edilmeleri gerekmektedir. Majör matriks metalloproteinazları kollajenaz (MMP 1), jelatinaz (MMP2), stromelizin (MMP 3) ve nötrofil kollajenaz (MMP 8)' dir. MMP' lar endojenöz metalloproteinaz inhibitörleri tarafından inhibe edilirler (19, 22).

### **2.1.7 Sinovyal Zar ve Sinovyal Sıvı:**

Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, eklem kıkırdağını örtmeyen, damardan zengin bir bağ dokudur. Vasküler beslenmesi iyi olduğu için yenilenme kapasitesi yüksektir (19).

Sinovyal sıvı, plazmanın sinovyal aralığa geçen bir filtratıdır. Sinovyal sıvı miktarı 2-4 ml arasındadır. Renksiz, berrak, viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskozite hiyaluronik asit içeriğine bağlıdır (19).

## **2.2 OSTEOARTRİT**

Osteoartrit eklem kıkırdağının dejenerasyonu, subartiküler kemikte osteoblastik aktivite, eklemden kıkırdak ve kemik büyümesi, sinovyal enflamasyon ve kapsüler fibrozisle karakterize kronik bir hastalıktır. Oluşumunda yaşlanma önemli bir faktör olmasına karşın günümüzde basit bir yıpranma-aşınma süreci olmadığı karmaşık bir hastalık grubu olduğu kabul edilmektedir (20, 21, 23).

### **2.2.1 Epidemiyoloji**

OA en sık görülen eklem hastalığı olup fiziksel özürülüğün en sık sebeplerinden biridir. Görülme sıklığı ve eklemlerdeki dağılımı ırklara ve cinsiyete göre değişiklikler gösterir. Otopsi çalışmalarında 65 yaş üstü bireylerin hemen hepsinde kıkırdak değişiklikleri gösterilmiştir. Klinik ve radyolojik araştırmalar 30 yaş altındaki kişilerde %1' in altında olan prevalansın, 40 yaş üstünde %10' a , 60 yaş üstünde %50' nin üstüne

çıkıldığını göstermektedir. Erkek ve kadında eşit oranda görülmekte olup, kadında daha fazla eklem tutulumu olmaktadır (20).

## 2.2.2 Osteoartrit Sınıflandırması

OA, primer ve sekonder olmak üzere iki ana başlıkta değerlendirilir. Primer (idyopatik ) OA' de bilinen bir etyoloji bulunmamakta, sekonder OA ise daha önceden oluşmuş bir eklem yıkımı sonucunda ortaya çıkmaktadır (20, 21). Tablo-1' de yaygın kullanılan bir sınıflama görülmektedir (20).

**Tablo-1: Osteoartrit Sınıflandırması (20)**

---

1) Primer (idyopatik )	2) Sekonder
A) Lokalize (bir eklemden ön planda olan)	A) Displastik
1) Kalça (süperolateral, süperomedial, medial)	1) Kondrodisplaziler 2) Epifizyal displaziler
2) Diz (medial, lateral, patelofemoral)	3) Konjenital eklem çıkığı 4) Gelişim bozuklukları (Perthes hastalığı, epifizyoliz)
3) Spinal apofizyal	B) Posttravmatik
4) El (interfalanjial ve 1. karpometakarpal eklem)	1) Akut 2) Tekrarlayıcı (kronik; iş, uğraş veya spor ile ilişkili) 3) Postoperatif
5) Ayak (metatarsofalanjial eklem)	C) Yapısal kusurlar
6) Diğerleri (omuz, dirsek, el bileği, ayak bileği)	1) Osteonekroz 2) Osteokondrit
B) Jeneralize (Kellgren's sendromu)	D) Yangı sonrası
1) El (Heberden nodülleri)	1) Enfeksiyon 2) Enflamatuar artropatiler
2) El, diz ve spinal apofizyal eklem tutuluşu ( jeneralize OA)	E) Endokrin ve metabolik
	1) Akromegali 2) Okronozis
	3) Hemakromatoz 4) Kristal depo hastalıkları
	F) Bağ dokusu hastalıkları
	1) Hiper mobilite sendromları 2) Mukopolisakkaridozlar
	G) Etiyolojisi bilinmeyen (Kashin beek hastalığı)

---

### 2.2.3 Risk Faktörleri

OA gelişimi için risk faktörleri sistemik ve lokal biyomekanik faktörler olmak üzere iki grup olarak incelenebilir. OA risk faktörleri tablo-2' de özetlenmiştir (24). Sistemik faktörler OA gelişimine katkıda bulunan sistemik ortam oluştururken, lokal faktörler eklemlere anormal biyomekanik yüklenmeye neden olurlar (24).

**Tablo-2 : Osteoartrit Risk Faktörleri (24)**

<b>A. Sistemik Risk Faktörleri</b>	<b>B. Lokal Biyomekanik Risk Faktörleri</b>
1) Etnik	1) Eklem hasarı
2) Yaş	2) Obezite
3) Cinsiyet ve hormonal durum	3) Meslek
4) Genetik	4) Spor
5) Kemik dansitesi	5) Eklem biyomekaniği
6) Beslenme	6) Kas güçsüzlüğü

### 2.2.4 Patogenez

OA günümüzde çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle etkilenen, yıkım ve onarımın birarada olduğu metabolik olarak aktif dinamik bir süreç olarak düşünülmektedir (19). Tipik olarak sinovyal eklemi oluşturan tüm yapıları etkiler. Eklem kıkırdağı, subkondral kemik, sinovyal doku, eklem kapsülü ve kaslar etkilenen yapılardır. Primer patolojik değişiklikler eklem kıkırdağının fibrilasyon ve kaybı, subkondral kemiğin kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi ve sonuç olarak eklem aralığının kaybıdır (24).

Eklem kıkırdağının yüzeysel tabakalarında ortaya çıkan lokalize fibrilasyon ve ayrılmalar OA' in gözle görülebilen en erken belirtisidir. Hastalık ilerledikçe eklem yüzeyinin daha büyük bölümü pürtükleşir ve düzensizleşir, fibrilasyon gittikçe derinleştikçe sonunda subkondral kemiğe ulaşır (19).

İlk dönemde fibrilasyon öncesi ve sırasında matriksin makromoleküler çatısı bozulur ve su içeriği artar. Tip 2 kollajen konsantrasyonu normal kalırken proteoglikan konsantrasyonu ve glikozaminoglikan zincirlerinin

uzunluğu azalır. Aynı zamanda kollajen ağındaki minör kollajenlerle kollajen fibrilleri arasındaki ilişkinin bozulması agregan moleküllerinin şişmesine neden olur. Bütün bu değişiklikler geçirgenlik artışına yol açarak suyun ve diğer moleküllerin matriksde daha kolay hareket etmesine neden olur ve matriksin sertliğini azaltır. Sonuçta matriks mekanik hasarlara daha az dayanıklı hale gelir. Bu ilk dönem mekanik etkenler sonucunda gelişebileceği gibi enflamasyona bağlı olarak matriks makromoleküllerini yıkım yönünde etkileyen metabolik bozukluklara bağlı olarak da gelişebilir (19).

Erken dönemde kıkırdak dejenerasyonuna subkondral kemik değişiklikleri eşlik eder. Bunlar subkondral skleroz, kemik kistleri ve osteofit gelişimidir. Subkondral kemik değişiklikleri anormal osteoblast fonksiyonlarının bir sonucu olabilir (24, 25). Subkondral kistler zedelenmiş kıkırdaktan basınçla giren sinovyal sıvı nedeniyle veya subkondral kemiğin nekrotik alanlarında oluşabilir. Osteofitlerin, zedelenmiş kıkırdağın bazal katmanlarına kan damarlarının penetrasyonu veya eklem kenarlarındaki subkondral trabeküllerdeki stres kırıklarının iyileşmesi ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Osteofitleri kaplayan kıkırdakta tip 1 kollajen sentezi artmıştır (20).

OA' de sinovyal enflamasyon da görülür. Erken evrede de bildirilmekle birlikte şiddetli hastalığı olanlarda enflamasyon derecesi artmaktadır. Sinovyal enflamasyon eklem şişliği, efüzyon, sertlik, kızarıklık gibi birçok semptom ve bulgudan sorumludur (23). Enflamasyonun derecesi ve kıkırdak yıkımı arasında bir ilişki vardır (19).

Osteoartritik eklemden kondrositler tarafından üretilen matriks parçalayıcı enzimlerin sentez ve sekresyon oranlarında belirgin artış vardır. En iyi bilinenler proteoglikanın protein iskeletini yıkan metalloproteinazlardır. IL 1 ve TNF etkisi altında kondrositler tarafından salgılanır. Spesifik bir hyaluronidazın hyaluronik asit ve kondroitin 6 sülfatı parçaladığına dair güçlü delliller vardır. Osteoartritik kıkırdakta hyaluronik asit sentez oranının

normale göre daha fazla olmasına rağmen hyaluronik asit konsantrasyonun da düşük olması bu durumla tutarlılık göstermektedir. Osteoartritlik kıkırdakta kollajenaz enzim konsantrasyonunun büyük oranda arttığı belirlenmiştir. Bu enzimin hastalık progresyonu ve yüzey harabiyetinde ana faktör olduğu ileri sürülmektedir (26).

Kıkırdak matriks parçalanmasında IL 1' in ilk rolü üstlendiği düşünülmektedir. Kıkırdak hücreleri kimyasal ve mekanik streslere cevap olarak NO sentezlerler. Hücre dışına çıkan NO, IL 1 yapımını başlatır. IL 1 latent kollajenaz, latent stromelizin, latent jelatinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörü gibi çok sayıda parçalayıcı enzimin sentez ve sekresyonunu stimüle eder. TNF alfa da matriks yıkımının önemli bir medyatörüdür ve sinovyal membran enflamasyonunu tetikler. IL 6, IL 8, IL 11 ve IL 17' nin de osteoartritlik dokuda arttığı gösterilmiştir. Kondrositlerin TGF B ve IGF gibi anabolik sitokinlere cevabı azalmıştır (26).

## **2.3 DİZ OSTEOARTRİTİ**

Diz, osteoartritte semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Tibifemoral ve patellofemoral OA şeklinde ikiye ayrılır. Tibiofemoral OA' de esas olarak medyal kompartman tutulur (19).

### **2.3.1 Tanı Kriterleri**

Diz OA için American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından bazı kriterler geliştirilmiştir. Bu tanı kriterleri klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir (19) ACR tanı kriterleri tablo-3' de görülmektedir (26).

**Tablo-3: Diz OA' de ACR Tanı Kriterleri (26)**

<b>Klinik</b>	<b>Gerekli Kriterler</b>
1- Son ay içinde pek çok gün diz ağrısı olması	1,2,3,4 veya
2- Eklem hareketi ile krepitasyon olması	
3- Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması	1,2,5 veya
4- 38 yaş ve üstünde olmak	1,4,5
5- Muayenede eklemden büyüme gözlenmesi	
<b>Klinik ve Radyolojik</b>	
1- Önceki ayın pek çok gününde diz ağrısı olması	
2- Radyolojik olarak eklem kenarı osteofitleri	1,2 veya
3- OA için tipik sinovial sıvı bulguları	1,3,5,6 veya
4- 40 yaş ve üstü olmak	
5- Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması	1,4,5,6
6- Aktif eklem hareketi ile krepitasyon alınması	

### **2.3.2 Klinik Semptom ve Bulgular**

Ağrı en önemli semptomdur. Radyolojik bulgular ve ağrı arasında iyi bir korelasyon yoktur. Başlangıçta tipik olarak eklem kullanılmadan sonra artar, istirahat ile azalır. Genellikle sızı tarzındadır, iyi lokalize edilemez. Olayın ilerlemesi ile minimal hareket sonrası hatta istirahatte de ağrı görülmeye başlanır. Erken evrelerde sinovit, intraosseöz basınç artışı ağrının sebepleri; ileri evrelerde kapsül fibrozisi, eklem kontraktürü ve kas yorgunluğu ağrı sebepleridir. Tibiofemoral OA merdiven çıkmakla, patellofemoral OA merdiven inmekle ve uzun süre ayakta kalmakla artan ağrıya neden olur. Tibiofemoral OA' de ağrı medyalde, patellofemoral OA' de dizin ön yüzünde daha belirgindir (19).

Tutukluk-sertlik sabahları uyanınca ve hareketsiz dönemlerden sonra görülen bir semptomdur. Genellikle kısa sürelidir ve 15-20 dakikayı geçmez (19).

Şişlik, deformite, eklem hareketlerinde kısıtlanma diğer semptomlardır.

Fiziksel muayenede krepitasyon sıklıkla saptanır. Palpasyonla eklem üzerinde lokalize duyarlılık, eklem pasif hareketleri sırasında ağrı, eklem hareket açıklığında azalma diğer bulgulardır (19). Efüzyon ve ileri dönemlerde kuadriceps kasında atrofi görülebilir. Medyal kompartman tutulumu ile gelişen varus deformitesi de sık görülen bir bulgudur (26).

### **2.3.3 Laboratuvar Bulguları**

Osteoartrit için özgül bir tanısal test yoktur. Primer OA' li hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, idrar tetkiki ve kan biyokimyası normal sınırlar içindedir. Eritrosit sedimentasyon hızı bazı hastalarda hafif yüksek saptanabilir. Bu testler ayırıcı tanıda diğer hastalıkları ekarte etmede kullanılmaktadır. Sinovyal sıvıda hafif enflamasyona ait nonspesifik değişiklikler görülür. Berrak, visközdür ve beyaz küre sayısı 2000/mm<sup>3</sup>' den azdır (19, 26, 27).

OA kemik, kıkırdak ve sinovyal membranın metabolizmasını etkiler. Bu dokulardaki değişiklikleri yansıtan biyokimyasal belirleyiciler OA tanısında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, prognozda ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilirler (19). OA için potansiyel biyolojik belirteçler matriks bileşenleri (ve/veya bunların yıkım ürünleri), sitokinler ve proteazlardır. OA' de kullanılan biyolojik belirteçler tablo-4' de belirtilmiştir (28).

Kemik belirteçleri OA' deki subkondral kemik değişiklikleri dışında daha çok tüm iskelet metabolizmasını yansıtır ve yaş, menapoz, osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarından etkilenir. Bu nedenle OA' de kemik belirteçleri ile ilgili birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir ve kıkırdak-sinovyum belirteçlerine yönelim olmuştur (28).

**Tablo-4:** Kemik, Kıkırdak ve Sinovyum Biyolojik Belirteçleri (28)

	Sentez	Yıkım
<b>Kemik</b>		
Tip 1 kollajen	N ve C propeptidler (PICP, PINP)	Piridinolin (PYD), Deokspiridinolin (DPD) C ve N telopeptidler (CTX-I, NTX-I, ICTP)
Nonkollajenöz proteinler	Osteokalsin, Kemik alkale fosfataz	Kemik siyaloprotein (BSP), tartrat dirençli asit fosfataz (5b izoenzim)
<b>Kıkırdak</b>		
Tip 2 kollajen	N ve C propeptidler (PIICP, PIIANP ve PIIBNP)	PYD, tip 2 kollajen CTX II, tip 2 kollajen alfa fragmanları (COL 2-3/4 long mono ve COL 2-3/4 C short)
Agrekan	Kondroitin sülfat (epitop 846, 3B3, 7D4)	Kor protein fragmanları, keratan sülfat (epitop 5D4, ANP9)
Nonagrekan ve nonkollajenöz proteinler	Glikoprotein 39 (YKL 40), cartilage derived retinoic acid-sensitive protein	Kıkırdak oligomerik matriks protein (COMP)
<b>Sinovyum</b>		
Tip 3 kollajen	Tip 3 N propeptid (PIIINP)	PYD, CTX-I, NTX-I, glukozil galaktozil piridinolin
Nonkollajenöz proteinler	Hyaluronan, YKL 40, COMP	
Proteazlar ve inhibitörleri	Matriks metalloproteazlar (MMP) -1,-2,-3,-9;TIMP-1,-2	
<b>Sistemik enflamasyon</b>	C-reaktif protein	

### 2.3.3.1 CTX-II

Tip 2 kollajenin hemen hemen tamamı kıkırdakta bulunur. Bu nedenle yıkım ürünlerinin ölçümü kıkırdak yıkımı için spesifik olabilir (8).

Tip 2 kollajen prokollajen olarak sentezlenir, uçlarda N ve C propeptidler vardır. Sentez sırasında propeptidler spesifik proteazlarla uzaklaştırılırlar. Kıkırdak yıkımı sırasında neoepitop taşıyan üçlü heliks parçaları (COL2-3/4 long mono ve COL 2-3/4C short), nitratlanabilen üçlü heliks parçaları ve C- ve N terminal cross linking telopeptidler sinovyal sıvı , serum ve idrara salınır (28, 29). Tip 2 kollajenin C terminal bölümü (CTX-II) diğer kollajen



moleküllerinden metalloproteazlarla ayrılır. Eklem sıvısında ve idrarda saptanabilir. Olgunlaşmış fibriler kollajen için spesifiktir. Yeni sentezlenmiş kırıkta yıkımını göstermez (30). CTX-II' nin OA' li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte bir grup hastada da normal seviyede olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle hasta bazında tanı aracı olarak yeterli duyarlılıkta olmadığı düşünülmektedir (29, 31). Yüksek idrar CTX II seviyelerinin düz röntgen veya artroskopi ile belirlenen hızlı eklem yıkımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32). Hastalık progresyonu tahmininde önemlidir. Tedavi etkinlik takibinde de kullanılır. Gineyts ve ark. gonartrozlu hastalarda OA alevlenmesinde ibuprofen tedavisi ile idrar CTX II atılımının azaldığını göstermişlerdir (10).

### **2.3.3.2 YKL-40**

YKL-40 (human cartilage glycoprotein 39) kitinazlara benzeyen ama enzimatik aktivitesi olmayan bir glikoproteindir. Normal erişkin eklemde sinoviyositler tarafından sentezlenirken osteoblast ve kondrositler sentezde rol almazlar. Osteoartritte kondrositler tarafından hemen hemen kırıkta fibrilasyonunun şiddeti ile doğru orantılı olarak sentez edilir. YKL-40 ayrıca osteofitlerdeki osteoblastlar ve primer osteositler tarafından da sentezlenir. Kondrositler ve osteoblastlar stimüle edilince, büyüme veya tamir sırasında, YKL-40 sentezlerler (5). İmünohistokimyasal analizler YKL-40' ın osteoartrit kırıkta yüzeysel ve orta katmanlarındaki kondrositlerde yüksek miktarda bulunduğunu göstermiştir (33). Volck ve ark. YKL-40' ın enflame sinovyal membranda bulunduğunu ve YKL-40 pozitif hücrelerin sinovyal enflamasyon derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (33). Sinovyal membran dışında eklem kırıkta ve sinovyal sıvıdaki nötrofillerden gelen YKL-40 sinovyal sıvı YKL-40 'ına katkıda bulunur. Serum YKL-40 seviyesi sinovyal sıvıdaki miktarla orantılı bulunmuştur (34). Aktif RA ve ileri evre OA' de serum ve sinovyal sıvı YKL-40 konsantrasyonları, kalça OA' inde de serum YKL-40 miktarları yüksek bulunmuştur (12, 35). Osteoartritte glukozamin/kondroitin tedavisinin etkinlik takibinde kullanılmıştır (36). Ancak sadece eklem özel değildir, diğer birçok doku tarafından da sentezlenir. Siroz, metastatik meme kanseri, kolorektal kanser, pnömoni gibi birçok durumda da artabilmektedir.

Bazı yazarlar tarafından nonspesifik enflamasyon belirteci olarak da kabul edilmektedir (5).

### **2.3.3.3 hsCRP**

C reaktif protein (CRP) akut faz yanıtı sırasında IL 6, TNF alfa, IL 1 gibi sitokinlerin uyarısıyla hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteindir (37). CRP geleneksel olarak enflamatuar olayları enflamatuar olmayan olaylardan ayırmada kullanılmıştır. Son zamanlarda daha düşük miktarda CRP seviyesini saptayabilen yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) belirteci kullanılmaya başlanmıştır (11). Birçok çalışmada OA' li hastaların serumlarında hsCRP' nin artmış olduğu gösterilmiştir (12,38,39). Nonspesifik bir enflamasyon belirteci olduğu için OA' de tanı belirteci olarak kullanılamaz. Ancak hastalık progresyonu ve klinik şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (12, 38, 40, 41). hsCRP' deki artışın radyografik ilerleme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). Sistemik hsCRP seviyelerinin OA' de sinovyal enflamasyon derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

### **2.3.4 Radyolojik Bulgular**

Diz OA tanısında düz grafiler en faydalı görüntüleme yöntemleridir. Genellikle eminensiyalarda sivrileşme, eklem fareleri, subkondral skleroz, subkondral kistler, osteofitler ve medial ve lateral eklem aralığında daralma diz OA' inde görülen radyolojik bulgulardır. Radyolojik bulgularla semptomlar arasında korelasyon zayıftır. Diz OA' inde sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rutinde nadiren kullanılır. Teknisyum-99 ile yapılan sintigrafi subartiküler aktivite artışı, vasküler reaksiyon ve osteoblastik aktivite artışını gösterir. BT ve MRG ile dejeneratif değişiklikler erken dönemde saptanabilir (26, 42).

### **2.3.5 Diz OA' de Tedavi Yaklaşımları**

Diz OA tedavisinde amaç; hastanın OA hakkında bilgilendirilmesi, ağrının azaltılması, eklem fonksiyonunu düzelterek özürüllüğü azaltmak,

hastalığın ilerlemesini önlemektir (43). Kesin tedavisi olmamakla birlikte birçok farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçeneği mevcuttur. Diz OA' de kullanılan tedavi yöntemleri tablo-5' de özetlenmiştir (26).

**Tablo-5:** Osteoartritli hastalarda kullanılan tedavi yöntemleri (26)

---

Eğitim ve koruyucu önlemler

Psikolojik destek

Medikal tedavi (sistemik, intraartiküler, topikal)

Fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri

Kaplıca tedavisi

Cerrahi tedavi

---

Diz OA' nin optimal tedavisi için European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından 2003 yılında hem kanıtlara, hem de uzman görüşüne dayanan 10 maddelik bir sonuç bildirilmiştir (43).

**Diz OA Tedavisinde 2003 EULAR Önerileri :**

**1-** Diz OA' nin optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin birlikte kullanımını gerektirir.

**2-** Diz OA' nin tedavisi, obezite, bedensel aktivite, yaş, ağrının şiddeti, sakatlık düzeyi, enflamasyon durumuna göre belirlenmelidir.

**3-** Diz OA' nin farmakolojik olmayan tedavisi, düzenli eğitim, egzersiz, yardımcı alet kullanımı (baston, tabanlık, dizlik) ve kilo vermeyi kapsmalıdır.

**4-** Parasetamol ilk kullanılması ve başarılı olursa uzun dönemde tercih edilmesi gereken ilaçtır.

**5-** Topikal uygulamalar klinik etkinliğe sahiptir ve güvenlidir.

**6-** Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (SOAEİ) mide koruyucu ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır.

7- SOAEİ' ların kontrendike ya da etkisiz olduğu durumlarda, tek başına veya parasetamolle kombine olarak opioid analjezikler önerilmektedir.

8- Semptomatik yavaş etkili ilaçlar (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, dianserin, hyalüronik asit) semptomatik ve modifiye edici etkiye sahiptir .

9- Uzun etkili kortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonu, özellikle effüzyonun eşlik ettiği durumlarda önerilmektedir.

10- Ciddi ağrı ve sakatlık durumunda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

### **2.3.5.1 Hazırlayıcı Faktörlerin Önlenmesi ve Hasta Eğitimi:**

Hasta eğitiminde hastaya hastalık ve tedavisi hakkında bilgi verilmelidir. Eğitimin hastaneye başvurusu ve maliyeti azalttığı belirtilmiştir (43).

Eklemin korunması hakkında hastanın eğitimi sadece ağrıyı azaltmakla kalmaz ileride oluşabilecek hasarı da önler. Mesleki veya mesleki olmayan işler sırasında eklem kullanımı iyi değerlendirilmelidir. Uzun süre ayakta durmamaları, diz üstüne çökmeleri, yüksek topuklu ayakkabı kullanmamaları önerilmektedir. Diz OA' ne predispozan kalça, diz ve ayak deformiteleri ortezler veya cerrahiyle düzeltilmelidir (20, 26) Obezitenin OA' e neden olduğu bilinmektedir. Kilo kaybı ile eklem binen mekanik yük azaltılarak OA gelişimi, ilerlemesi ve ağrı azalır (19).

### **2.3.5.2 Medikal Tedavi:**

#### **2.3.5.2.1 Basit Analjezikler**

OA tedavisinde ağrı kesici olarak asetaminofen (parasetamol), düşük doz aspirin ve metamizol sodyum kullanılır (26). Parasetamolün diz OA tedavisinde ağrıyı gidermede etkili olduğu belirtilmiştir (44). Günde en fazla 4 gr olacak şekilde 2 yıla kadar güvenle kullanılacağı belirtilmektedir (45). OA ağrı tedavisinde ilk basamak olarak önerilmektedir (43, 46).

### **2.3.5.2.2 Steroid Olmayan Antienflamatuar İlaçlar**

Parasetamole yeterli yanıt vermeyen hastalarda ek olarak veya parasetamol yerine SOAEİ' lar kullanılabilir (43). OA' in düşük dereceli bir enflamatuar komponenti olduğu düşünülürse parasetamole yanıt verilmemesi durumunda özellikle de klinik olarak belirgin sinovit varlığında SOAEİ kullanımı mantıklıdır (45). Hangi SOAEİ 'in daha etkili olduğu konusunda yeterli veri yoktur. Bu nedenle ilaç seçiminde güvenlik, hasta memnuniyeti ve maliyet ön planda tutulmalıdır. Yüksek yan etki insidansı nedeniyle mümkün olan en düşük dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır (47).

### **2.3.5.2.3 Opioidler**

SOAEİ' ların kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler yararlı alternatifler olabilir. Bu grup ilaçları kullanırken özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve potansiyel bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir (43). Tramadolle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada diz OA' li hastalarda naproksen dozunun azaltılmasını sağladığı gösterilmiştir (48).

### **2.3.5.2.4 Yavaş Etkili Semptomatik İlaçlar**

Glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, avokado/soya fasulyesi (ASU), diaserin ve hyaluronik asit diz OA' de kullanılan yavaş etkili semptomatik etkileri olan yapıyı modifiye edebilen ilaçlardır. Bu ilaçlar SOAEİ' lar gibi hızlı etkili değildir ve etkileri için birkaç haftalık düzenli kullanım gerekmektedir (19).

### **2.3.5.2.5 Topikal Analjezikler**

Çeşitli çalışmalarda topikal kullanılan ilaçların (kapsaisin, piroksikam, ketoprofen, diklofenak) plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir ( 49, 50, 51, 52). Topikal SOAEİ' ların güvenilirlik profili oldukça yüksektir. Temel yan etki cilt reaksiyonlarıdır. Topikal SOAEİ' lar ile üst GIS kanama/perforasyon

arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (45). Topikal kapsaisin ile de iyi derecede etkinlik bildirilmiştir (43).

### 2.3.5.2.6 İntraartiküler Kortikosteroid

İntraartiküler kortikosteroid kullanımının diz ağrısı alevlenmesinde özellikle de efüzyon varlığında endike olduğu bildirilmiştir. Hızlı ve kısa etkili semptomatik bir ilaçtır. OA' in uzun vadeli tedavisinde yararsızdır (43, 53).

### 2.3.5.3 Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi osteoartrit tedavisinde yeri değişmeyen bir yöntem olup özellikle kalça ve diz gibi büyük eklemlerin OA' lerinde sıklıkla kullanılmaktadır (26). 2003' de EULAR tarafından etkili olabileceği bildirilen 33 tedavi alternatifi içerisindedir (43). OA tedavisinde kullanılan fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri tablo-6' da belirtilmiştir (26).

**Tablo-6:** Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yöntemleri (26)

---

A- Egzersiz

B- Yardımcı cihazlar (ortez, ayakkabı ve yürüme cihazları)

C- Fizik tedavi ajanları

1. Termal yöntemler

a-sıcak uygulama

yüzeysel ısı (sıcak paket, parafin banyosu, infraruj)

derin ısı ( ultrason, kısa dalga diatermi, radar)

b-soğuk uygulama (soğuk paket, spreyleme)

c-hidroterapi

2. Elektroterapi

3. Diğer fizik tedavi yöntemleri ( pulsatil elektromanyetik alan, akupunktur, manipulasyon, masaj, yoga,

lazer, ultraviyole )

D- Kaplıca tedavisi

---

### **2.3.5.3.1 Egzersiz**

Ev programı ile destekli olarak uygulanacak grup egzersiz programları ağrıyı azaltmada, fiziksel fonksiyonları artırmada oldukça faydalı olabilir (26, 43). Eklem hareket açıklığını artırıcı, izometrik, izotonik ve aerobik egzersizler uygulanır (26).

### **2.3.5.3.2 Yardımcı Cihazlar ve Patellar Bantlama**

Baston, lateral kama, elastik bandaj, deformitelere yönelik diz ortezi kullanımının diz OA' de ağrıyı azalttığı, yürümeyi düzelttiği, instabiliteyi kontrolde tutarak düşme riskini azalttığı bildirilmiştir (26, 43, 46). Patellar bantlama patellanın optimal pozisyonunu sağlamak, ağırlı bölgenin yükünü azaltmak için uygulanır (26).

### **2.3.5.3.3 Fizik Tedavi Ajanları**

#### **1) Termal yöntemler**

Termal yöntemler sıcak ve soğuk uygulamaları içerir (26).

#### **a- Sıcak Uygulama**

Sıcak uygulama ısının penetrasyon derinliğine göre yüzeysel ve derin ısı uygulaması olarak yapılır.

**i) Yüzeysel ısı:** Yüzeysel ısıtıcı ajanlar, en yüksek ısıyı deri ve deri altı dokularda oluşturmaktadırlar. Dolayısıyla en güçlü terapötik etki yüzeysel dokularda ortaya çıkar, derin dokularda ise orta derecede etkili olabilirler (19).

Yüzeysel ısı ajanlarının fizyolojik etkileri (1, 26):

1) Metabolik reaksiyonlar üzerine etkisi: Isıdaki her 10 derecelik yükselmede hücrelerin kimyasal aktiviteleri ve metabolik hızları 2-3 kat artar.

- 2) Vazodilatasyon olur ve kan akımı artar: Histamin benzeri maddelerin etkili olduğu düşünülmektedir. Refleks termoregülasyon mekanizması kadar sıcaklığın doğrudan kan damarları üzerine olan etkisi de önemlidir. Dolaşım arttığından ısı diğer bölgelere yayılır.
- 3) Ağrı üzerine etkisi: Ağrıyı azaltır. Primer ve sekonder yollarla gerçekleşir. Primer olarak sıcaklığın hem serbest sinir uçlarına hem de ağrıyı ileten sinir liflerine direkt etkisi sonucunda ağrı eşiği yükselmekte ve analjezi sağlanmaktadır. Analjezik etkiyi endorfinler aracılığı ile açıklayanlar da vardır. Santral sinir sistemi sitokinleri ve endorfin sistem etkileşimi ağrıyı azaltmakta etkili olabilir. Sekonder olarak ağrılı kas spazmını çözerek ağrının azalmasında etkili olabilir. Enflamatuar maddelerin, ödemin, eksudaların çözülmesi ve periferik vazodilatasyonla ağrı medyatörlerinin ortamdaki uzaklaştırılması sağlanarak ağrının sekonder olarak kontrol edilmesi mümkün olmaktadır.
- 4) Kas spazmı üzerine etkisi: Sıcak kas spazmını çözer. Gama lif aktivitesini, kas liflerinin uyarılabilirliğini ve istirahat halindeki kas tonusunu azaltır.
- 5) Viskoelastik fonksiyonlara etkisi: Dokular ısıtıldıklarında viskoelastik özellikleri artar.

Sıcak paketler, sıcak su torbası, parafin banyosu, fluidoterapi, hareketli sıcak su banyoları, infraruj ışınları başlıca yüzeysel ısıtıcılarıdır (19).

Sıcak paketler sıklıkla hidrokollatör paketler olarak bilinir. Bu paketler değişik çaplarda elde edilebilir ve tipik olarak içine silikat jeli doldurulmuş plastik veya sızdırmaz kumaş torbalarıdır. Kumaş torbalar içindeki silikat jeli bol miktarda su ve ısı emerek şişer ve bu paketler suya temel olarak büyük bir ısınma kapasitesi kazandırır. Uygulama anında pakette ısı 71-79 derece civarındadır ve uygulama esnasında derinin tolere edebileceği ısı derecesi olan 44 derece aşılmamalıdır. Bu amaçla paketin üzeri bir kuru havluyla sarılır. Bu durumda 30 dakika kadar etkin sıcaklığını sürdürebilir ve uygulama süresi 20-30 dakikadır. Sıcak paketlerle deriyi 42 dereceye, kas içini 38 dereceye kadar ısıtmak mümkün olmaktadır. Diz eklemine yapılan



uygulamada eklem içi ısısının 36.75 dereceye yükseldiği saptanmıştır. Günde bir defa 30-45 dakika uygulanabilir.

**ii) Derin ısı:** Derin ısıtıcı ajanlar deri üzerine uygulanan enerjinin emilerek dokularda ısı enerjisine dönüşümü (konversiyon) yoluyla ısıtma sağlarlar. Derin ısıtıcılar, deri ve deri altı dokularda minimal, kas, tendon, bağlar, kemikler gibi derin dokularda ise maksimal ısınma oluştururlar (54). Kısa dalga diyatermi, mikrodalga diyatermi, ultrason kullanılan derin ısıtıcı yöntemlerdir (55).

### **b- Soğuk Uygulama**

Soğuk uygulama enflamasyon, ağrı ve ödemi azaltmak için kullanılır. Vazokonstriksiyon ve sinir impuls blokajı ile etkilenen alanda ağrıyı azaltır (56). Soğuk paketler, kimyasal buz torbaları, buz masajı, soğuk suya daldırma, spreylere, soğuk su ile doldurulmuş basınç splintleri şeklinde klinik uygulamaları vardır (26).

### **2) Elektroterapi**

İnterferansiyel akım, transkutanöz elektrik stimülasyonu (TENS), faradik akım kullanılan elektroterapi yöntemleridir. Ağrı kesici ve trofik etkilerinden faydalanmak için kullanılabilirler (19).

### **3) Diğer Fizik Tedavi Yöntemleri**

Pulse elektromanyetik alan, lazer tedavisi, akupunktur uygulanan diğer fizik tedavi yöntemleridir (26). Akupunkturun diz OA' de semptomatik olarak etkili olabileceği bildirilmiştir (46).

#### **2.3.5.4 Kaplıca Tedavisi**

Kaplıca tedavisi American College of Rheumatology tarafından romatizmal hastalıklar için tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir (57). EULAR tarafından diz OA tedavisinde nonfarmakolojik modalitelerden biri olarak kabul edilmektedir. Türkiye' de de romatizmal hastalıklarda kaplıca

tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (58). Osteoartritte en sık kullanılan kaplıca tedavileri genel ve lokal termomineral su ve peloid (doğal terapötik çamur) uygulamalarıdır (19). Osteoartrit tedavisinde tüm termal ve termomineral sular kullanılabilir. Etkiden kaplıca suyunun mekanik ve termik mekanizmaları sorumlu tutulmuştur. Kullanılan termomineral suların kimyasal bileşimleri de etkide rol almaktadır (59). Termomineral su uygulamasının ileri evre diz OA' de ağrı ve fonksiyon üzerine erken ve geç dönemde etkili olduğu gösterilmiştir (60). Ankilozan spondilit, romatoid artrit, fibromiyalji ve bel ağrısında etkili olduğu bildirilmektedir (61, 62, 63, 64). Peloidoterapiden bölüm 2.4' de ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

### **2.3.5.5 Cerrahi Tedavi**

Tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ağrısı olan ve fonksiyon kısıtlılığı oluşan radyografik diz OA bulguları olan hastalar cerrahiye aday hastalardır. Sıklıkla uygulanan cerrahi yöntemler artroskopik cerrahi, osteotomiler ve eklem replasmanıdır (19, 26).

## **2.4 PELOİDOTERAPİ**

Balneoterapinin özgün tedavi modalitelerinden biridir. Kullanılan peloidler jeolojik ve/veya jeolojik ve biyolojik olaylar sonucu oluşan organik veya inorganik maddelerdir. Doğada ince tanecikli halde bulunabilirler veya bazı ön hazırlık işlemleri ile ufak-ince tanecikli hale getirilirler. Doğal olarak su içerebilirler ya da susuz olabilirler. Kullanım sırasında yeterli miktarda termal veya düz su ile karıştırılarak, uygun yoğunluk ve sıcaklığa getirilirler. Banyolar veya paketler şeklinde kullanılırlar (59).

### **2.4.1 Sınıflandırma**

Peloidlerin sınıflandırması bu maddelerle ilgili tanım ve kavramlarda bir uzlaşma oluşturulamaması nedeni ile net olarak tanımlanması yapılmış bir

konu değildir. Mevcut sınıflandırmalar içinde en kapsamlı olanı Alman Kaplıcalar Birliği' nin yaptığı sınıflandırmadır. Sınıflandırmanın temeli 1991 yılında bir jeolog olan Luttig tarafından atılmıştır (65).

Balneolojik kulllanımda peloidler torf ve schlam olarak iki ana grupta özetlenir. Schlam jeolojik genetik grubuna göre 2 şekilde bulunur: minerallerin gevşek veya sıkışık durumda bulunmasına göre *Eu-Peloid* ya da *Para-Peloid* şeklindedir. Torf ise esasen biyolojik menşei olan ve humidifikasyona uğramış birikintilerdir (sediment). Peloidleri doğada su içermeleri veya kuru halde bulunmalarına göre sınıfladığımızda torf ve eu-peloidler sulu ve gevşek yapıda, parapeloidler ise kuru ve sert yapıdadırlar (59).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından peloidler dört grup olarak sınıflandırılmaktadırlar (65):

- 1-Turbalar
- 2- Bataklar
- 3- Deniz ve delta balçıkları
- 4- Topraklar

#### **1-Turbalar:**

Kurumuş göl ve bataklık alanlarında bitkisel artıkların putrifikasyonu (çürümesi) ile oluşur. Çürüyen tabakaların oksijensiz kapalı ortamda kalması ile humifikasyon ve torflaşma denilen radikal mikrobik ve kimyasal süreçlere uğrarlar. Anaerob ortamda asit maddeler artar. Koyu kahverengi humik asitlerin oluşumu belirleyicidir. Yüksek su bağlama kapasiteleri ve buna bağlı olarak yüksek ısı tutma kapasiteleri vardır. Asit pH' dadırlar. Boya maddeleri, humik asit ve rezorbe olabilen östrojen benzeri maddeler içerirler. Olgunlaşma sonrası viskoelastisitesi artar, yeşilimsi bir renk alır, granulometrik profilde önemli bir değişiklik olmazken kimyasal özellikleri önemli oranda değişir (59, 65).

## **2- Şifalı Bataklar:**

Durgun sularda (göl,akarsu) çöken ufak tanecikli çöktelilerdir. Organik maddeler bakımından çok farklılık gösterirler. *Bitüminöz* ve *mineralli bataklar* olarak iki alt gruba ayrılırlar. *Bitüminöz bataklar* durgun sularda toplanmış küçük tanecikli gevşek yapıda çöküntülerdir. Organik madde içerikleri zengindir. *Mineralli bataklar* termomineral suların doğal olarak yeryüzüne çıktıkları yerlerde oluşurlar (66).

## **3- Deniz ve Delta Balçıkları:**

Delta balçıkları akarsu deltaları ve deniz diplerinde çöken inorganik nitelikte sedimentlerdir. Ağırlıklı olarak mineral içerikleri taşırlar. Deniz balçıkları ise gelgitle bağlantılı olarak deniz diplerinde çöken ve deniz suyununkine benzer içerikte çözülmüş mineral içeren çöktelilerdir (66).

## **4- Şifalı Topraklar:**

Su topluluklarının dışında ya ufalanma ile oluşan ufak tanecikli sedimentler ya da katı halde bulunan kayaçlardır. Peloid uygulamalarında termomineral suyla karıştırılarak uygun kıvama getirilirler (66).

### **2.4.2 Peloidlerin Etki Mekanizmaları:**

Özel ve genel etkiler olarak gruplanır. Özel etkiler termofiziksel ve kimyasal etkiler olarak ikiye ayrılır.

#### **Termofiziksel etkiler**

Termofiziksel etkiler peloidlerin fiziksel (mekanik) olarak hidrostatik basınç, kaldırma kuvveti ve vizkozitelerinden , aynı zamanda kendilerine özgü termik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Mekanik etkiler daha çok dolaşım ve solunum sistemi üzerinedir. İspirasyon zorlaşır, ekspirasyon kolaylaşır. Kalp dakika hacmi %30 kadar artar. Santral venöz basınç artar. Semptomatik kalp yetmezliği gelişebilir. Banyo diürezi oluşur. Hidrostatik

basıncın etkisinden kaçınmak gerektiğinde paket uygulamaları yapılabilir. Çünkü paket uygulamalarında yalnızca cilt üzerinde basınç vardır. Çamur kalınlığı 4 cm' i geçmeyecek şekilde uygulandığında cilt dolaşımında olumsuz etki ortaya çıkmaz.

Peloidlerin içerdikleri su ve organik, inorganik madde miktarına göre de termofiziksel özellikleri değişebilmektedir. Organik içeriğin artması ile su tutma kapasitesi artmaktadır, çünkü organik maddelerin su tutma kapasitesi daha yüksektir. Isı akışı organik maddelerde inorganik maddelere göre daha kötüdür. Bu nedenle organik içeriği yüksek peloidlerde ısı akışı yavaştır. Vücuda ısı akımında iyi ve kötü kanlanımlı bölgeler arasında fark yoktur, oysa su banyolarında iyi kanlanımlı bölgelere çok daha yüksek ısı akımı oluşur. Bu yüzden peloidlerde ısı akımı suya göre daha dengelidir. Su banyolarında konveksiyonla da iletim olmasına karşılık peloid banyolarında yalnızca konduksiyonla ve daha yavaş ısı iletim olmaktadır. Bu yüzden termal sulara göre daha yüksek sıcaklıklarda kullanılabilirler. Peloid banyosunda dış ısı direnci (peloid-deri) iç ısı direncinden fazladır ve ısı geçişi daha güçtür. Kısa sürede peloidle vücut sıcaklığı arasında bir derecede izole bir katman oluşur. Bu yüzden ısı akımı ilk dakikalardaki hızlı akışın ardından başlangıcın %15' ine iner ve giderek azalır (59, 65).

Termal uyarının kollajenden zengin dokularda esnekliği artırdığı, ağrıyı azalttığı ve kas spazmını çözdüğü bildirilmiştir. Isının analjezik etkisi artmış beta endorfin seviyeleri ile açıklanabilir (67). Beta endorfin normalde santral sinir sisteminde üretilse de insan derisinin ısı veya ultraviyole radyasyon gibi bazı durumlarda ağrı eşiğini etkileyen bazı opioid peptidler salgıladığı düşünülmektedir (68). Isının antienflamatuar etkisi de vardır. Bu etki termal stresle artan kortizol ve katekolamin salınımından kaynaklanabilir (67, 69)

### **Kimyasal Etkiler**

Fiziksel ve termik etkiler dışında çamurun içerdiği organik ve inorganik madde ve minerallerin de peloidoterapinin etkinliğinde rolü vardır (65, 67).

Peloidin içinde pektin, bitümin, selüloz, hemiselüloz, humik asit, humat ve salisilik asit deriveleri, fitosteroidler ve humin gibi maddeler vardır (65). Olgunlaşmış çamurun antienflamatuar bileşiği olan sülfoglikolipidin termal çamurun tedavi edici etkisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (70). Fulvik ve ulmik asitlerin ciltten geçebildiği ve düz kas kontraksiyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (71). Gallik, vanilik ve protocatechic asit derivatiflerinin de kimyasal etkiye katkıda buldukları düşünülmektedir (67). Çamurun içerdiği bu maddelerin deri ve mukozadan penetre olarak derinin langerhans hücreleri vasıtasıyla immunomodulator etkileri olduğu farklı deneysel modellerle kanıtlanmıştır. Ayrıca humik asit ve lignin yıkım ürünlerinin granulosit aktivasyonu yaptığı, prostaglandin lökotrien sentezini bloke ederek antifilojistik etkili olduğu gösterilmiştir (66). Peloidlerin mineral içeriklerine göre de bir takım etkileri vardır. Demir ve alüminyum içeren turba banyolarının cildi gerdiği, kükürt içeren peloidlerin keratolitik etkili olduğu gösterilmiştir. Hangi maddelerin kimyasal etkiden sorumlu olduğu ve ne miktarda bulunmaları gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Peloidlerin içinde östrojen gibi etki eden birtakım maddeler dikkati çekmektedir (65).

Bellometti ve ark. tarafından çamur paketi tedavisinin, osteoartritte kıkırdak yıkımında etkili olduğu bilinen sitokinlerden IL 1 ve TNF alfa seviyelerinde azalma ve kıkırdak yapısında koruyucu etkisi olduğu bilinen IGF-1 seviyesinde artma sağlayarak antienflamatuar etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (2). Diğer bir araştırmada da serum nitrik oksit (NO) ve myeloperoksidaz seviyelerini azaltarak kıkırdak homeostazı ve enflamatuar reaksiyonlarında koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (3). Ayrıca kıkırdak yıkımında rol alan matriks metalloproteinaz 3 plazma seviyelerinin çamur banyosu alan hastalarda anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (4). Basili ve ark. sağlıklı gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada 12 günlük çamur paketi tedavisi ile lokal ve sistemik akut enflamasyonda görev alan IL 6 seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir (72).

## **Genel Etkiler**

Özel etkilerin matematiksel toplamı olmayan normalleştirme, koordinasyon, vücut direncinin artması gibi adaptif süreçlerden oluşan bütünsel ve altı ay-bir yıl kadar uzun süreli etkiye kaplıca tedavisinin genel etkileri denir. Stimülasyon ve reaksiyon esasına dayanan bu etki Hildebrant ve arkadaşlarına göre vejetatif sinir sisteminin trototrop yönde etkilenmesi ve böylece direnç ve dayanıklılığın artması ve kür sonrası uzun dönemde de daha iyi sağlık durumuna ulaşılmasıdır. Genel etkinin ortaya çıkışında nonspesifik hücrel savunma mekanizmalarının da rolü olduğunu düşündürmektedir. Peloid banyoları nonspesifik reaktif genel etkilerin en güçlü ortaya çıktığı balneoterapötik uygulama yöntemidir (66)

### **2.4.2.3 Peloid Uygulamaları**

Peloidler banyolar şeklinde (tam, yarım veya ekstremitel banyoları) ya da daha çok paketler şeklinde uygulanırlar. Paket tarzında uygulama en sık uygulanan peloidoterapi yöntemidir. Burada bitüminöz veya mineralli bataklar, deniz ve delta balçıkları ve termomineral suyla karıştırılmış şifalı topraklar kullanılır. Hazırlanan peloid paketleri (çamur paketleri) peloma diye de adlandırılırlar. Vücudun belirli bölgelerine lokal olarak uygulanan pelomaların sıcaklıkları 50 dereceye kadar olabilir. Uygulama süresi genellikle 30-40 dakika (dk) kadardır. Uygulama sıklığı da iki veya üç günde birdir, bazen her gün de yapılabilir. Bir kürde ortalama 15-18 uygulama yapılır. Çamur paketleri olarak ve endikasyon varsa termomineral su banyoları ile kombine veya dönüşümlü olarak da yapılabilirler. Peloidlerin banyo şeklinde kullanımı daha çok turbalarla sınırlıdır. Tam peloid banyosu 15-20 dk süreyle 39-40 derece sıcaklıkta uygulanır. Oturma banyosu veya ekstremitelere uygulanan parsiyel banyolarda sıcaklık 44 dereceye kadar yüksek tutulabilir. Özel bir peloidoterapi yöntemi vajinal peloid tamponu uygulamasıdır. Tamponlar uygun oranda su ile karıştırılmış ve sterilize edilmiştir. 42-52 derece arasında ve 15-30 dk süreyle uygulanır (66).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun onayı (Ek-1) ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği' ne Ocak 2008- Haziran 2008 tarihleri arasında, diz ağrısı şikayeti ile başvuran ve Kellgren Lawrence radyolojik evreleme sistemine göre evre 3-4 diz osteoartriti tanısı alan 45-75 yaş arası 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo-7' de özetlenmiştir. Daha önce yaptığımız çalışmadaki 20 sağlıklı bireyin YKL-40 ve hsCRP verileri kontrol grubu olarak istatistiksel analizde kullanıldı( 73).

**Tablo- 7: Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri**

---

---

**Çalışmaya dahil edilme kriterleri :**

1. 45-75 yaş arasında olma
2. ACR' ye göre diz osteoartrit ve Kellgren Lawrence evrelemesine göre evre 3-4 tanısı alma
3. Semptomatik olma

**Çalışmadan dışlanma kriterleri :**

**1. Geçirilmiş diz cerrahisi**

2. Uygulama yapılacak cilt bölgesinde dermatolojik lezyon, atrofi ya da skar
  3. Son 6 ay içinde dize intra artiküler uygulama yapılması
  4. Son 6 ay içinde fizik tedavi veya kaplıca tedavisi alanlar
  5. Diabetes Mellitus tanısı olanlar
  6. Koroner arter hastalığı olanlar
  7. Karaciğer hastalığı olanlar (siroz)
  8. Tiroid hastalığı olanlar
  9. Hiperkolestrolemi
  10. Kanser hastaları
  11. Periferik vasküler hastalık
  12. Vücudun herhangi bir yerinde enfeksiyon
  13. Osteoporoz için medikal tedavi alanlar
  14. Vücut kitle indeksinin 25'den büyük olması
  15. Kooperasyon bozukluğu olanlar
  16. Antienflamatuvar tedavi alanlar
- 
-



Çalışmanın başlangıcında randomizasyon öncesi her hasta yaş, cinsiyet, boy, kilo, meslek, medeni durum, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, dize yönelik travma hikayesinin sorgulandığı ayrıntılı anamnez, muayene, mukayeseli iki yönlü konvansiyonel diz grafisi ve laboratuvar tetkiklerini ( tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, lipid profili) içeren klinik değerlendirmeye tabi tutuldu.

Çalışmaya alınan hastaların diz OA evrelemesi Kellgren Lawrence OA indeksine göre yapıldı (tablo-8)(74). Ayakta anteroposterior ve lateral olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafileri değerlendirildi.

**Tablo-8 : Kellgren Lawrence Radyolojik Evrelemesi**

---

---

Evre 0	Normal
Evre 1	Eklemler aralığında şüpheli daralma, osteofit olasılığı
Evre 2	Kesin osteofit, eklemler aralığında şüpheli daralma
Evre 3	Orta derece osteofit, eklemler aralığında kesin daralma, hafif skleroz
Evre 4	Geniş osteofit, eklemler aralığında belirgin daralma, deformite

---

---

### **3.1 Tedavi Protokolü**

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyup çalışma dışı tutulmayı gerektirecek problemi bulunmayan 50 hasta rasgele sayılar tablosu kullanılarak randomize olarak 25' er kişilik iki gruba ayrıldı. İlk gruba çamur paketi uygulaması, ikinci gruba sıcak paket uygulaması yapıldı.

#### **3.1.1 Sıcak Paket Uygulaması**

Chattanoga firmasınının 25x50 cm boyutlardaki hidrokollatör sıcak paketleri kullanıldı. Uygulama PAÜ FTR kliniğinde her iki dize 20 dakika

süresince 42-45 derece sıcaklıkta hekim tarafından tatbik edildi. Tedavi süresi 12 gün, günde tek seans olarak belirlendi.

### 3.1.2 Çamur Paketi Uygulaması

Umut Termal Otel' de 12 gün boyunca ayaktan gidip gelme şeklinde günde 1 defa, her bir diz için 20 dakika olacak şekilde hekim gözetiminde peloidisyenler tarafından çamur paketi tedavisi uygulandı. Turba tip çamur, ~45 derece sıcaklıkta, patella üst uçtan 10 cm proksimal ve patella alt uçtan 10 cm distal alana ~4 cm kalınlıkta tatbik edildi. Hastaların transferi ve çamur paketi tedavisi sponsor olarak Umut Termal Otel tarafından karşılandı. Uygulanan peloidin fiziksel ve kimyasal özellikleri tablo-9' da belirtilmiştir.

**Tablo-9:** Peloid Analiz Raporu

<b>Fiziksel Özellikler</b>	<b>Bulgular</b>
Renk	Koyu gri
Koku	Motorin kokusu
Kıvam	İyi
Homojenite	iyi
Çökeltiler	yok
Büyük parçalar	Yok
Diğer	Az miktarda bitki kökü parçacıkları
Ph	6.76
Su tutma kapasitesi yüzdesi (105°de)	83.60
<b>Kimyasal Özellikler</b>	<b>Analiz Sonuçları</b>
Su içeriği % (105 C'de)	51,51
Mineral içeriği %(105 C'de kuru maddenin)	70,47
Humik asit	9,98
Butiminöz maddeler	3,22
Hemiselülöz, selülöz	38,83
Lignin, hümin	80,99
Pektin ve karbonhidrat	9,49
Hidrojen sülfid	0,28
İyot	2,766
İnorganik (mineral) maddeler toplamı	593,55
Organik maddeler toplamı	142,51

Tüm hastalara, ihtiyaç duyduklarında parasetamol kullanımına izin verildi. Aldıkları parasetamol sayısını belirtecekleri bir çizelge tedavi başlangıcında hastalara verildi.

### **3.2 Değerlendirme Parametreleri**

Tüm hastalar; ağrı için, görsel analog skala (VAS) ve Western Ontario ve Mc Master Universities (WOMAC) osteoartrit indeksi ağrı skalası, fiziksel fonksiyon için, WOMAC fonksiyonel kapasite ve WOMAC global index , hayat kalitesi için, Nottingham Sağlık Profili ile değerlendirildiler. Ayrıca klinik ve biyokimyasal değerlendirmeye tabi tutuldular. Klinik değerlendirmede 15 m yürüme süresi ve eklem hareket açıklığı ölçümü yapıldı. Biyokimyasal analizde kıkırdak yıkım belirteçleri CTX-II ve YKL-40 ile enflamasyon belirteci hsCRP değerlendirildi.

Tüm değerlendirmeler tedavi öncesi, sonrası ve tedavi bitiminden 3 ay sonra olmak üzere 3 defa tekrar edildi.

#### **3.2.1. Ağrı**

Ağrı VAS ve WOMAC ağrı skalası ile değerlendirildi. 0-10 arası puanlandırılan VAS ile hastaların yürürken, istirahatte ve gece oluşan diz ağrısı değerlendirildi. Hastaların hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmaması 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrı 10' u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi. Ayrıca 0-4 likert skalası ile WOMAC ağrı skalası değerlendirildi.

### **3.2.2 Eklem Hareket Açıklığı**

Tüm hastalarda diz fleksiyon ve ekstansiyon dereceleri ölçümü gonyometre ile aynı kişi tarafından değerlendirildi. Hastalar yüz üstü pozisyonda iken yapabileceği maksimum fleksiyon yaptırıldı ve gonyometre aksisi diz ekleminde, kolları ise uyluk ortası ve fibula başından geçen hattan geçecek şekilde ayarlanarak ölçüm yapıldı. Diz ekstansiyonu ise sırt üstü yatırılan hasta, kalça eklemi tam ekstansiyonda iken gonyometre aksisi diz ekleminde, kolları ise uyluk ortası ve fibula başından geçen hattan geçecek şekilde ayarlanarak ölçüm yapıldı.

### **3.2.3 Fonksiyonel Durum**

#### **3.2.3.1 15 m Yürüme Süresi**

Hastaların 15 metre yürüme süreleri, aynı kronometre kullanılarak, tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi bitiminden 3 ay sonra değerlendirildi. Tüm hastalar aynı düz zeminde yürütülerek ve aynı standart sözcükler kullanılarak, süre ölçümü yapıldı (75 ). 3 ölçüm yapıp ortalamaları alındı.

#### **3.2.3.2 WOMAC (Western Ontario and Mc Master Universities) Osteoartrit İndeksi**

Hastalığa spesifik sağlık durum ölçütü olan WOMAC diz ve kalça osteoartritli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Form üç bölümden (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ve 24 sorudan oluşmaktadır. Tüzün ve ark. tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (76). WOMAC OA indeksi Ek-2' de görülmektedir.

Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissettiği ağrı şiddeti sorgulanır. Sertlik alt parametresi için öncelikle sertlik hissi tanımlanır ve değerlendirilen eklem ya da eklemlerde son 24 saat içinde hissedilen eklem

sertliği iki soru ile sorgulanır. Fiziksel fonksiyon puanı için son 24 saat içinde eklem veya eklemlerde artrit nedeniyle yerine getirmekte zorluk çekilen 17 aktivite sorgulanır. Her bir soruya verilen cevap likert skalasına göre; yok (0 puan), hafif (1 puan), orta (2 puan), siddetli (3 puan), çok siddetli (4 puan) olacak şekilde hesaplanarak, WOMAC ağrı alt skalasında 0 ile 20, WOMAC tutukluk alt skalasında 0 ile 8, WOMAC fiziksel fonksiyon alt skalasında ise 0 ile 68 arasında değişen değerler elde edilir. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir.

### **3.2.4 Hayat Kalitesi**

Nottingham Sağlık Profili' nin Türkçe versiyonu ile değerlendirildi.

#### **3.2.4.1 Nottingham Sağlık Profili (NSP)**

Kişinin kendisinin algıladığı sağlık durumunu fiziksel, emosyonel ve sosyal açılardan ölçmeyi amaçlayan jenerik bir yaşam kalitesi ölçөгüdür. İki kısımdan oluşmaktadır. Esas sık kullanılan ölçek birinci kısım olup, 6 alanda (uyku durumu, enerji düzeyi, emosyonel durum, sosyal izolasyon durumu, fiziksel mobilite ve ağrı) yaşam kalitesini değerlendiren 38 maddeyi içermektedir. İkinci kısım ise ücretli çalışma, ev ile ilgili işler, sosyal yaşam, evdeki yaşam, cinsel yaşam, hobiler ve ilgi alanları, tatil yaşantısı gibi daha detaylı alanları değerlendirir; gerekli durumlarda, uygun olan hastalara uygulanması önerilmektedir. NSP, İngiltere' de geliştirilmiş ve Avrupa' da çeşitli dillerde versiyonları yapılmıştır. Özellikle birinci bölümü Avrupa ülkelerinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Geçerlilik ve güvenilirliği iyi belirlenmiş, kolay uygulanabilir bir ölçektir. Daha çok romatolojik ve ortopedik rehabilitasyon alanlarında kullanılmaktadır (77). Bilimsel adaptasyon prosedürü izlenerek Türkçe versiyonu hazırlanan NSP' nin osteoartritli hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (78). Uyku ve ağrı bölümlerinin olması ölçөгün avantajlarıdır. Ağrı bozuklukları olan hastalarda taban etkisinin olması ise dezavantajdır (77). Çalışmamızda NSP 1. bölüm kullanılmıştır. NSP Ek 3' de görölmektedir.

### **3.2.5 Biyokimyasal Analiz**

Bireylerden kan örnekleri sabah 8.30-10.30 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlık sonrası alındı. Kanlar, hsCRP ve YKL-40 ölçümleri için vakumlu jelli düz tüplere alındı, 20 dk pıhtılaşması beklendikten sonra, 3000 g'de santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere ayrılarak analiz yapılana kadar -20 C°de saklandı.

CTX-II ölçümü için sabah ikinci idrar örnekleri kullanıldı. Alınan örnekler analiz yapılana kadar -20 C° de saklandı.

#### **3.2.5.1 YKL-40**

Serum YKL-40 düzeyleri "Metra YKL-40" (Quidel Corp. CA, USA) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

#### **3.2.5.2 hsCRP**

Serum hsCRP düzeyleri "High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay" (Biomerica Inc. CA, USA) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

#### **2.4.1.1 CTX-II**

İdrar CTX II düzeyleri "Urine CartiLaps ELISA" (Immunodiagnostic Systems Ltd. Boldon, UK) kiti kullanılarak ölçüldü.

### **3.3 İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde “SPSS 10.0 İstatistik Programı” kullanıldı.

Gruplar arası tedavi etkinliğinin, istatistiksel olarak farklı olup olmadığı Mann Whitney U Testi kullanılarak değerlendirildi,  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Her bir grubun kendi içinde anlamlı farklılık olup olmadığı, Friedman Testi ile araştırıldı,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Grup içi değişimde (tedavi öncesi- tedavi sonrası, tedavi öncesi- tedavi bitiminden 3 ay sonra, tedavi sonrası-tedavi bitiminden 3 ay sonra) istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığı Wilcoxon (Bonferroni düzeltmeli) Testi ile yapıldı,  $p < 0.017$  anlamlı kabul edildi.

Klinik ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.4 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onay belgesi alındı (Ek-4)

## 4- BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği' ne başvuran dışlanma ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan evre 3 ve evre 4 gonartroz tanısı almış 45-75 yaş arası 52 hasta çalışmaya alındı ve rastgele sayılar tablosu kullanılarak bireyler iki gruba dağıtıldı.

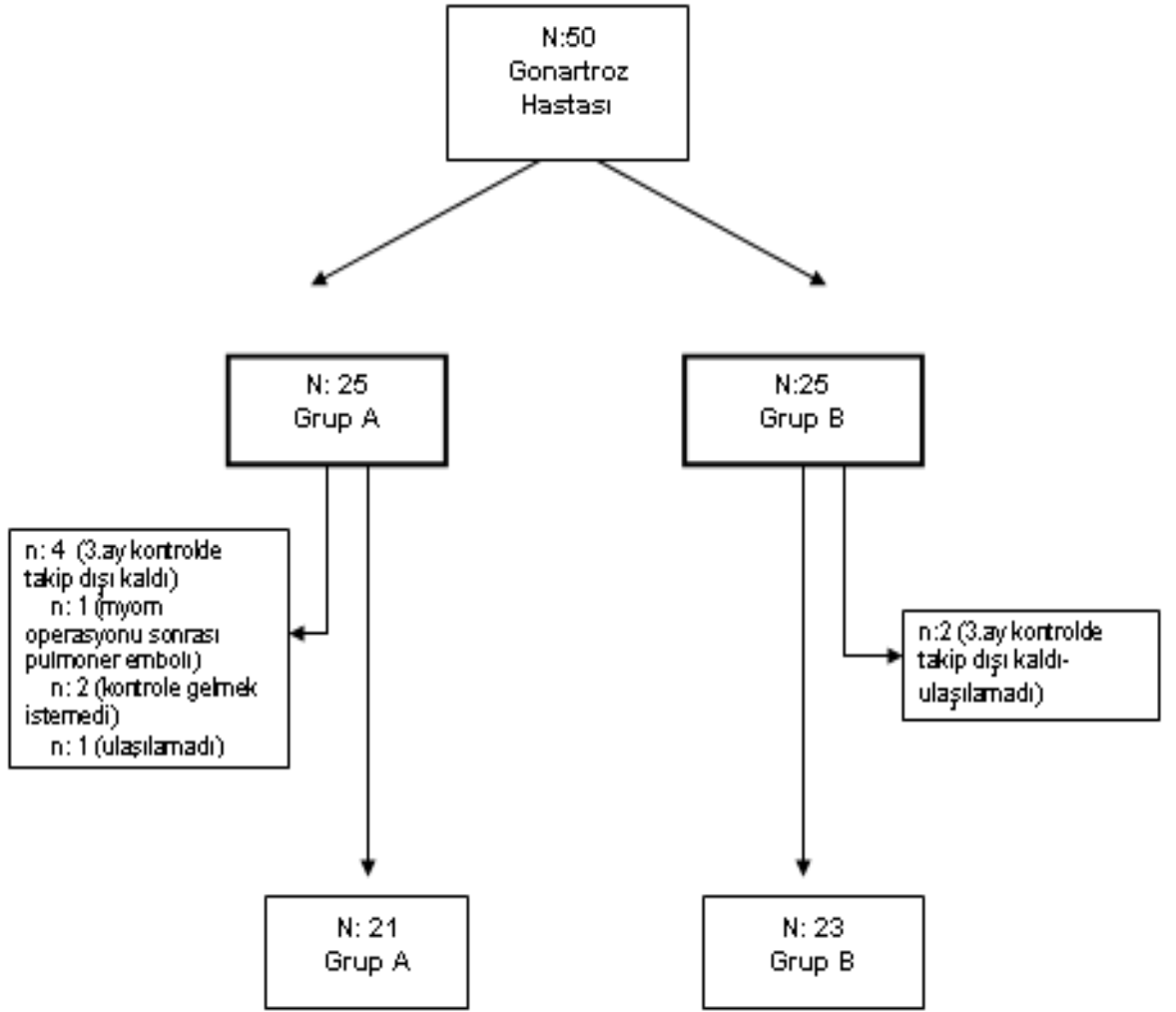
1. Grup (Grup A) (N=25); sıcak paket tedavisi uygulandı.

2. Grup (Grup B) (N=25); çamur paketi tedavisi uygulandı.

Grup A' dan 25, grup B' den 25 hasta olmak üzere toplam 50 kişi 12 seanslık sıcak paket veya çamur paketi tedavisi aldı. Grup A' dan 1 hasta operasyon sonrası pulmoner tromboemboli geçirdiği için, 1 hasta ulaşamadığı için, 2 hasta da kontrole gelmek istemedikleri için toplam 4 hasta 3. ay kontrolünde değerlendirme dışı kaldı. Grup B' den 2 hasta ulaşamadığı için 3. ay kontrolünde değerlendirme dışı kaldı. (Çalışmanın akışı şekil-1'de özetlenmiştir.)

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı  $62,5 \pm 7,2$  , ortalama vücut kitle endeksi  $27,79 \pm 2,41$  idi. Hastaların 18'i (% 36) erkek, 32 ' si (%64)' ü kadındı. %48 hasta evre 3, %52 hasta evre 4 gonartroz tanısı almıştı.





Şekil-1: Çalışmanın akışı

## 4.1 Sıcak Paket ve Çamur Paketi Gruplarındaki Bireylerin Tedavi Öncesi Karşılaştırması

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi öncesi cinsiyet, meslek, medeni durum, radyolojik diz evresi (Tablo-10), yaş, vücut kitle indeksi, ağrı süresi, VAS, diz eklem hareket açıklığı, 15 m yürüme süresi, Nottingham Sağlık Profili ve WOMAC OA indeksi açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo-11). Gruplar arasında tedavi öncesi YKL-40, hsCRP ve CTX-II düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (tablo-12).

**Tablo-10:** Gruplardaki bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı

	<b>Grup A Sıcak paket (n=25)</b>	<b>Grup B Çamur paketi (n=25)</b>	<b>Toplam (n=50)</b>	<b>p</b>
	<b>Hasta sayısı (%)</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	9 (%18)	9 (%18)	18 (%36)	1,00
Kadın	16 (%32)	16 (%32)	32 (%64)	
<b>Meslek</b>				
Ev hanımı	16 (%32)	15 (%30)	31 (%62)	0,936
Çalışan	0 (%0)	2 (%4)	2 (%4)	
Emekli	9 (%18)	8 (%16)	17 (%34)	
<b>Medeni Durum</b>				
evli	23 (%46)	22 (%44)	45 (%90)	0,641
bekar	2 (%4)	3 (%6)	5 (%10)	
<b>Radyolojik Evre</b>				
Evre 3	11 (%22)	13 (%26)	24 (%48)	0,575
Evre 4	14 (%28)	12 (%24)	26 (%52)	

Gruplar arası değerlendirilmede Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. \* $p < 0.05$

**Tablo-11:** Grupların tedavi öncesi klinik özelliklerinin karşılaştırması

	<b>Grup A Sıcak paket (n=25)</b>	<b>Grup B Çamur paketi (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	62,5 ± 7,2	65,04±6,74	0,192
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,79 ± 2,41	27,96 ± 2,8	0,605
<b>Ağrı süresi (ay)</b>	71,76 ± 54,12	78,00 ± 71,31	0,807
<b>VAS hareket</b>	6,32 ± 1,95	6,00 ± 2,12	0,673
<b>VAS istirahat</b>	3,96 ± 2,32	3,72 ± 1,72	0,673
<b>VAS gece</b>	4,48 ± 2,71	3,88 ± 2,42	0,357
<b>Diz fleksiyon</b>	135.4 ± 11.6	132.2 ± 7.8	0,529
<b>Diz ekstansiyon</b>	3,96 ± 4,24	3,52 ± 4,01	0,730
<b>15 m yürüme süresi</b>	15,40 ± 3,34	15,36 ± 2,85	0,884
<b>NSP-ED</b>	63,97 ± 31,79	60,00 ± 39,67	0,880
<b>NSP-ağrı</b>	78,50 ± 20,26	75,44 ± 26,28	0,897
<b>NSP-ER</b>	39,27 ± 34,99	43,99 ± 38,15	0,617
<b>NSP-uyku</b>	33,60 ± 24,30	45,60 ± 29,17	0,108
<b>NSP-Sİ</b>	16,80 ± 29,82	25,60 ± 26,78	0,110
<b>NSP-FA</b>	45,30 ± 19,30	43,46 ± 17,74	0,827
<b>WOMAC-A</b>	15,92 ± 4,28	14,52 ± 3,96	0,284
<b>WOMAC-B</b>	6,56 ± 1,83	5,96 ± 2,32	0,293
<b>WOMAC-C</b>	54,36 ± 13,09	47,12 ± 14,67	0,107

Gruplararası değerlendirmede Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. \*p< 0.05

**Tablo-12:** Grupların tedavi öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

	<b>Grup A</b> Sıcak paket	<b>Grup B</b> Çamur paketi	<b>p</b>
<b>YKL-40</b>	130,69 ± 92,93 (n=24)	132 ± 87,11 (n=24)	0,934
<b>hsCRP</b>	5,44 ± 3,98 (n=24)	3,77 ± 3,45 (n=24)	0,252
<b>CTX II</b>	706.32 ± 509.70 (n=25)	821.84 ± 382.66 (n=25)	0.148

Çalışma grubumuzdaki hastaların YKL-40 ve hsCRP değerleri daha önceki çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ((p<0.05) (tablo-13).

**Tablo-13:** Çalışma grubu hastaların YKL-40 ve hsCRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<b>Çalışma Grubu</b> (n=48)	<b>Kontrol Grubu</b> (n=20)	<b>p</b>
<b>YKL-40</b>	131.35±90.91	114.16±43.73	<b>0.045*</b>
<b>hsCRP</b>	4.71±3.65	1.85±1.57	<b>0.028*</b>

Gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05.

Hastaların tedavi öncesi YKL-40, hsCRP ve CTX-II seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (tablo-14).

**Tablo-14:** Hastaların Tedavi Öncesi Biyokimyasal Belirteçlerinin Korelasyonu

Belirteç	YKL-40	hsCRP	CTX-II
YKL-40	1	0.236 (0.99)	0.140 (0.333)
hsCRP	0.236 (0.99)	1	0.61 (0.675)
CTX-II	0.140 (0.333)	0.61 (0.675)	1

Korelasyon katsayıları ve P değerleri (parantez içinde) Spearman korelasyon analizi ile belirlenmiştir.

Serum YKL-40 tedavi öncesi seviyesi ile yürüme süresi, NSP-ED ve NSP-A değerleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Diğer parametreler ile YKL-40 seviyesi arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ) (tablo-15).

**Tablo-15:** Hastaların Tedavi Öncesi YKL-40 Seviyelerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

	<b>Korelasyon katsayısı (rho)</b>	<b>P değeri</b>
yaş	0.240	0.094
Cinsiyet	-0.075	0.604
VKI	0.073	0.612
Kellgren Lawrence evre	0.101	0.484
Yürüme süresi	0.285	<b>0.045*</b>
VAS hareket	0.225	0.117
VAS istirahat	0.097	0.504
VAS gece	0.150	0.299
NSP-ED	0.342	<b>0.015*</b>
NSP-A	0.311	<b>0.028*</b>
NSP-U	0.991	-0.002
NSP-ER	0.121	0.401
NSP-Sİ	0.147	0.310
NSP-FA	0.268	0.060
WOMAC-A	0.245	0.087
WOMAC-B	0.134	0.353
WOMAC-c	0.185	0.199

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır \* p<0.05.

Hastaların tedavi öncesi hsCRP seviyeleri VKİ ve VAS gece ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Diğer parametreler ile hsCRP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (tablo-16).

**Tablo-16:** Hastaların Tedavi Öncesi hsCRP seviyelerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

	<b>Korelasyon katsayısı (rho)</b>	P değeri
Yaş	0.076	0.598
Cinsiyet	-0.84	0.563
VKİ	0.345	<b>0.014*</b>
Kellgren Lawrence evre	0.149	0.303
VAS hareket	0.099	0.492
VAS istirahat	0.068	0.639
VAS gece	0.298	<b>0.036*</b>
Yürüme süresi	0.74	0.608
NSP-ED	0.147	0.309
NSP-A	0.133	0.357
NSP-U	0.011	0.798
NSP-ER	0.140	0.334
NSP-Sİ	0.056	0.702
NSP-FA	0.088	0.544
WOMAC-A	0.243	0.089
WOMAC-B	0.141	0.330
WOMAC-C	0.219	0.127

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır \*  $p<0.05$ .

Hastaların idrar CTX-II değerleri ile VAS gece değeri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Diğer parametreler ile CTX-II miktarı arasında anlamlı fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ) (tablo-17).

**Tablo-17:** Hastaların tedavi öncesi CTX-II seviyelerinin tedavi öncesi klinik parametrelerle korelasyonu

	Korelasyon katsayısı (rho)	P değeri
Yaş	0.023	0.874
Cinsiyet	-0.231	0.107
VKİ	0.176	0.222
Kellgren Lawrence evre	0.214	0.136
VAS hareket	0.220	0.125
VAS istirahat	-0.072	0.617
VAS gece	0.297	<b>0.036*</b>
Yürüme süresi	0.142	0.324
NSP-ED	0.209	0.146
NSP-A	0.192	0.183
NSP-U	0.037	0.798
NSP-ER	0.153	0.290
NSP-Sİ	-0.035	0.809
NSP-FA	0.153	0.290
WOMAC-A	0.057	0.692
WOMAC-B	0.214	0.136
WOMAC-C	0.192	0.183

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır \*  $p<0.05$ .



## **4.2 Sıcak Paket ve amur Paketi Gruplarındaki Bireylerin Tedavi Sonrası Grup İçi ve Gruplararası Karşılaştırmaları**

Hastaların hareket VAS, istirahat VAS ve gece VAS değerleri karşılaştırıldığında, tüm gruplarda, grup içi değerlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı ( $p < 0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırmada hareket, istirahat ve gece VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Hastaların hareket, istirahat ve gece VAS değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo-18' de özetlenmiştir.

**Tablo-18:** Hastaların VAS Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A</b> Sıcak paket	<b>Grup B</b> Çamur paketi	p
<b>VAS hareket</b>	Tedavi öncesi	6.3 ± 1.9 (n=25)	6 ± 2.1 (n=25)	0,673
	Tedavi sonrası	4.6 ± 2.4 (n=25)	3.8 ± 2.4 (n=25)	0,273
	3 ay sonra	5.2 ± 2.4 (n=21)	4.5 ± 2.8 (n=23)	0.387
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	
<b>VAS istirahat</b>	Tedavi öncesi	4 ± 2.3 (n=25)	3.7 ± 1.7 (n=25)	0.673
	Tedavi sonrası	2.8 ± 1.9 (n=25)	2.3 ± 1.9 (n=25)	0.339
	3 ay sonra	2.9 ± 2.5 (n=21)	2.6 ± 2.2 (n=23)	0.625
	P	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	
<b>VAS gece</b>	Tedavi öncesi	4.5 ± 2.7 (n=25)	3.9 ± 2.4 (n=25)	0.357
	Tedavi sonrası	3.2 ± 2.7 (n=25)	2.1 ± 2 (n=25)	0.180
	3 ay sonra	3.5 ± 2.7 (n=21)	2.6 ± 2.7 (n=23)	0.255
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05.

Grup içi değerlendirmede p<0.05 olan hareket, istirahat ve gece VAS değerlerinin ikili karşılaştırması Willcoxon (Bonferroni düzeltmeli p<0.017) testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar Tablo-19' da gösterilmiştir. Sıcak paket uygulanan grupta VAS hareket, VAS istirahat ve VAS gece değerlerinde tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p< 0.017), ancak bu grupta tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.017). Çamur paketi uygulanan grupta da VAS hareket,

VAS istirahat ve VAS gece değerlerinde tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.017$ ), ancak bu grupta da tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.017$ ).

**Tablo-19:** Hastaların Hareket, İstirahat ve Gece VAS Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A</b> Sıcak paket	<b>Grup B</b> Çamur paketi
<b>VAS hareket</b>	Tedavi öncesi	6.3 ± 1.9	6 ± 2.1
	Tedavi sonrası	4.6 ± 2.4	3.8 ± 2.4
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi	6.3 ± 1.9	6 ± 2.1
<b>VAS istirahat</b>	3 ay sonra	5.2 ± 2.4	4.5 ± 2.8
	p	<b>0,002*</b>	<b>0,001*</b>
	Tedavi sonrası	4.6 ± 2.4	3.8 ± 2.4
	3 ay sonra	5.2 ± 2.4	4.5 ± 2.8
<b>VAS gece</b>	p	0,296	0,174
	Tedavi öncesi	4 ± 2.3	3.7 ± 1.7
	Tedavi sonrası	2.8 ± 1.9	2.3 ± 1.9
	p	<b>0,001*</b>	<b>0,000*</b>
<b>VAS hareket</b>	Tedavi öncesi	4 ± 2.3	3.7 ± 1.7
	3 ay sonra	2.9 ± 2.5	2.6 ± 2.2
	p	<b>0,006*</b>	<b>0,001*</b>
	Tedavi sonrası	2.8 ± 1.9	2.3 ± 1.9
<b>VAS istirahat</b>	3 ay sonra	2.9 ± 2.5	2.6 ± 2.2
	p	0,964	0,367
	Tedavi öncesi	4.5 ± 2.7	3.9 ± 2.4
	Tedavi sonrası	3.2 ± 2.7	2.1 ± 2
<b>VAS gece</b>	P	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi	4.5 ± 2.7	3.9 ± 2.4
	3 ay sonra	3.5 ± 2.7	0.255
	p	<b>0,006*</b>	<b>0,001*</b>
<b>VAS hareket</b>	Tedavi sonrası	3.2 ± 2.7	2.1 ± 2
	3 ay sonra	3.5 ± 2.7	0.255
	p	0,620	0,191

Willcoxon (Bonferroni düzeltmeli \* $p < 0.017$ )

Diz fleksiyon ve ekstansiyon değerlerinde grup içi ve gruplar arası yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Sonuçlar Tablo-20' de gösterilmiştir.

**Tablo-20:** Hastaların Diz Ekstansiyon ve Fleksiyon Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A</b> Sıcak paket	<b>Grup B</b> Çamur paketi	p
<b>Diz fleksiyon</b>	Tedavi öncesi	135.4 ± 11.6 (n=25)	132.2 ± 7.8 (n=25)	0,529
	Tedavi sonrası	136 ± 10.8 (n=25)	132.2 ± 7.8 (n=25)	0,532
	3 ay sonra	135.4 ± 11.4 (n=21)	132.3 ± 7.9 (n=23)	0.526
	p	0,223	1,00	
<b>Diz ekstansiyon</b>	Tedavi öncesi	4 ± 4.2 (n=25)	3.5 ± 4.0 (n=25)	0.730
	Tedavi sonrası	3.6 ± 3.8 (n=25)	3.5 ± 4.0 (n=25)	0.992
	3 ay sonra	3.8 ± 4.2 (n=21)	3.7 ± 4.0 (n=23)	0.924
	p	0,135	1,00	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05.

Gruplar 15 m yürüme süreleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Grup içi karşılaştırmada hem hotpack hem de çamur paketi grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0.05). Sonuçlar tablo-21' de gösterilmiştir.

**Tablo-21:** Hastaların 15 m Yürüme Sürelerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A</b> Sıcak paketi	<b>Grup B</b> Çamur paketi	p
<b>15 m yürüme süresi</b>	Tedavi öncesi	15.4 ± 3.3 (n=25)	15.4 ± 2.8 (n=25)	0.884
	Tedavi sonrası	14.2 ± 2.7 (n=25)	13.7 ± 2.2 (n=25)	0.497
	3 ay sonra	14.2 ± 3.2 (n=21)	14 ± 2.6 (n=23)	0.991
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,018*</b>	

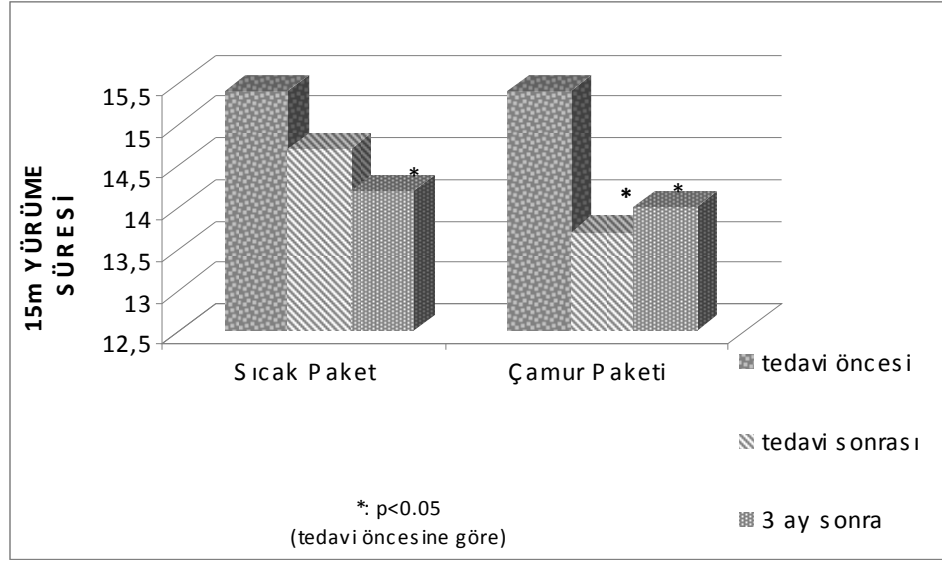
Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05.

Grup içi ikili karşılaştırmada sıcak paket grubunda sadece tedavi sonrası yürüme süresinde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptanırken (p<0.017), çamur paketi grubunda hem tedavi sonrası hem de tedaviden 3 ay sonraki değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır (p<0.017) (tablo-22) (şekil-2).

**Tablo-22:** 15 m Yürüme Süresinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A</b> Sıcak paket	<b>Grup B</b> Çamur paketi
<b>15 m yürüme süresi</b>	Tedavi öncesi	15.4 ± 3.3	15.4 ± 2.8
	Tedavi sonrası	14.2 ± 2.7	13.7 ± 2.2
	p	<b>0,002*</b>	<b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi	15.4 ± 3.3	15.4 ± 2.8
	3 ay sonra	14.2 ± 3.2	14 ± 2.6
	p	0,023	<b>0,001*</b>
	Tedavi sonrası	14.2 ± 2.7	13.7 ± 2.2
	3 ay sonra	14.2 ± 3.2	14 ± 2.6
	p	0,765	0,466

Willcoxon (Bonferroni düzeltmeli ) \*p<0.017



**Şekil-2:** 15 m Yürüme Süresinin Grup İçi Karşılaştırması

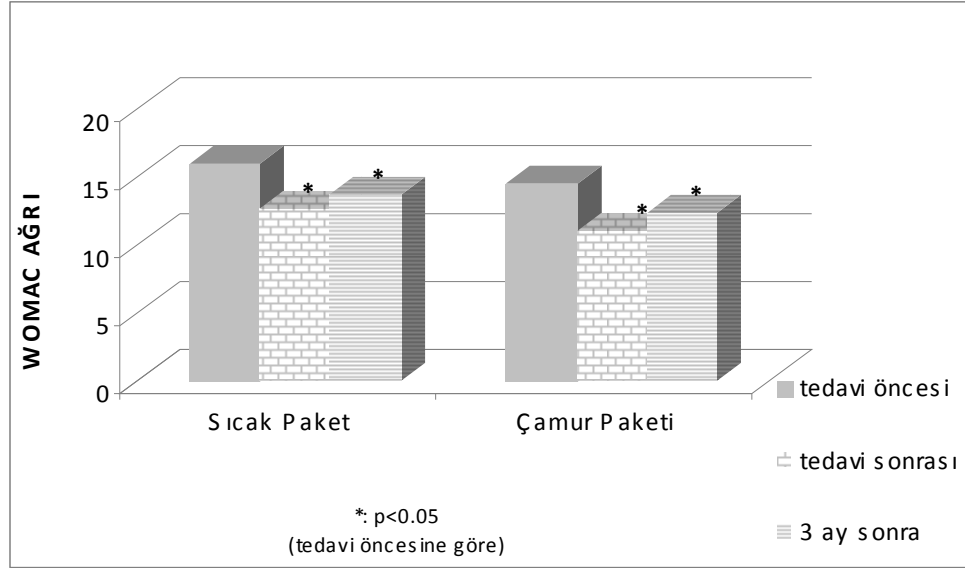
Hastaların WOMAC-A, WOMAC-B ve WOMAC-C değerleri grup içi karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel anlamlı azalma saptandı. WOMAC-A, WOMAC-B ve WOMAC-C değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında WOMAC- A değerleri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki WOMAC-B ve WOMAC-C değerlerinde çamur paketi grubu lehine gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ) ( $p < 0,05$ ) (tablo-23).

**Tablo-23: WOMAC Değerlerinin Grup içi ve Gruplar Arası Karşılaştırması**

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>WOMAC-A</b>	Tedavi öncesi	15.9 ± 4.3 (n=25)	14.5 ± 3.9 (n=25)	0.284
	Tedavi sonrası	12.6 ± 3.4 (n=25)	10.9 ± 3.9 (n=25)	0.136
	3 ay sonra	13.6 ± 3.7 (n=21)	12.3 ± 4.5 (n=23)	0.215
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	
<b>WOMAC-B</b>	Tedavi öncesi	6.6 ± 1.8 (n=25)	6 ± 2.3 (n=25)	0,293
	Tedavi sonrası	5.2 ± 1.8 (n=25)	4.1 ± 1.8 (n=25)	<b>0,048*</b>
	3 ay sonra	5.5 ± 1.9 (n=21)	4.2 ± 2.1 (n=23)	<b>0,024*</b>
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	
<b>WOMAC-C</b>	Tedavi öncesi	54.4 ± 13.1 (n=25)	47.1 ± 14.7 (n=25)	0,107
	Tedavi sonrası	49.1 ± 13.8 (n=25)	41.4 ± 14.3 (n=25)	<b>0,040*</b>
	3 ay sonra	52.5 ± 14.6 (n=21)	42.3 ± 14.2 (n=23)	<b>0,049*</b>
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	

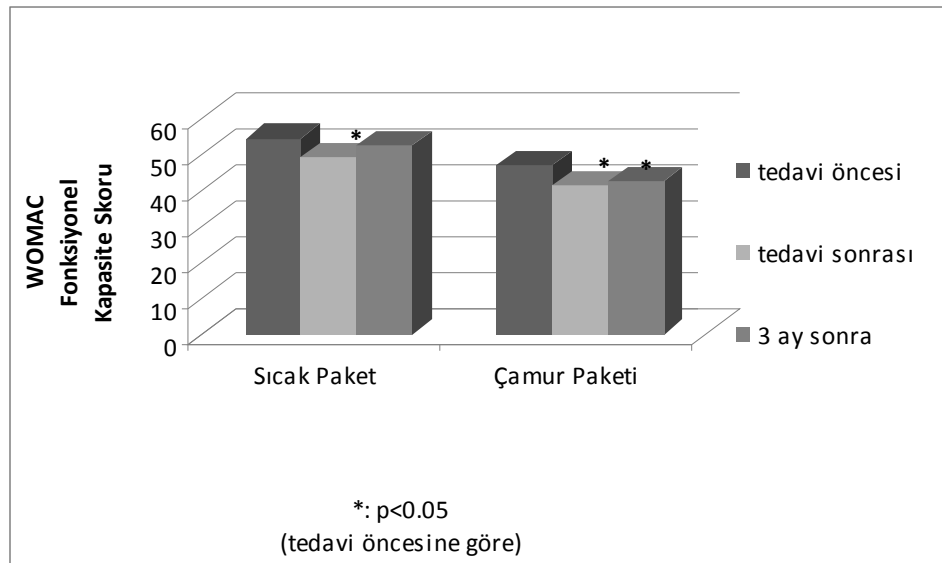
Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05.

Her iki grupta grup içi ikili karşılaştırma yapıldı. Sıcak paket uygulanan grupta WOMAC-A ve WOMAC-B değerlerinde tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p< 0.017), ancak bu grupta tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p> 0.017). Çamur paketi uygulanan grupta da WOMAC-A ve WOMAC-B değerlerinde tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p< 0.017), ancak bu grupta da tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.017) (şekil-3).



**Şekil-3:** WOMAC Ağrı Skorlarının Grup İçi Karşılaştırması

Sıcak paket grubunda WOMAC-C tedavi sonrası değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptanırken, tedavi öncesi 3. ay arası veya tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.017$ ). Çamur paketi grubunda tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki WOMAC-C değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.017$ ), ancak bu grupta tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.017$ ) (tablo-24) (şekil-4).



**Şekil-4:** WOMAC Fonksiyonel Kapasite Skorlarının Grup İçi Karşılaştırması



**Tablo-24:** Hastaların WOMAC Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>WOMAC-A</b>	Tedavi öncesi Tedavi sonrası p	15.9 ± 4.3 12.6 ± 3.4 <b>0,000*</b>	14.5 ± 3.9 10.9 ± 3.9 <b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi 3 ay sonra p	15.9 ± 4.3 13.6 ± 3.7 <b>0,001*</b>	14.5 ± 3.9 12.3 ± 4.5 <b>0,000*</b>
	Tedavi sonrası 3 ay sonra p	12.6 ± 3.4 13.6 ± 3.7 0.421	10.9 ± 3.9 12.3 ± 4.5 0,084
<b>WOMAC-B</b>	Tedavi öncesi Tedavi sonrası p	6.6 ± 1.8 5.2 ± 1.8 <b>0,000*</b>	6 ± 2.3 4.1 ± 1.8 <b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi 3 ay sonra p	6.6 ± 1.8 5.5 ± 1.9 <b>0,001*</b>	6 ± 2.3 4.2 ± 2.1 <b>0,001*</b>
	Tedavi sonrası 3 ay sonra p	5.2 ± 1.8 5.5 ± 1.9 0,458	4.1 ± 1.8 4.2 ± 2.1 0,841
<b>WOMAC-C</b>	Tedavi öncesi Tedavi sonrası P	54.4 ± 13.1 49.1 ± 13.8 <b>0,000*</b>	47.1 ± 14.7 41.4 ± 14.3 <b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi 3 ay sonra p	54.4 ± 13.1 52.5 ± 14.6 0,021	47.1 ± 14.7 42.3 ± 14.2 <b>0,004*</b>
	Tedavi sonrası 3 ay sonra p	49.1 ± 13.8 52.5 ± 14.6 0,138	41.4 ± 14.3 42.3 ± 14.2 0,369

Willcoxon (Bonferroni düzeltilmeli ) \*p&lt;0.017

Nottingham Sağlık Profili Ağrı değerleri gruplar arası ve grup içi karşılaştırıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo-25).

**Tablo-25:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Ağrı Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>NSP-A</b>	Tedavi öncesi	78.5 ± 70.2 (n=25)	75.4 ± 26.3 (n=25)	0,897
	Tedavi sonrası	54 ± 25.7 (n=25)	43.5 ± 33.7 (n=25)	0,197
	3 ay sonra	67.3 ± 28.8 (n=21)	51.9 ± 33 (n=23)	0,132
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*  $p<0.05$ .

Nottingham Sağlık Profili Ağrı düzeyi grup içi ikili karşılaştırmasında her iki grupta tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p<0.017$ ). Çamur paketi grubunda tedavi sonrası ile tedaviden 3 ay sonraki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0.017$ ). Sıcak paket grubunda ise, tedaviden 3 ay sonraki değerde tedavi sonrasına göre istatistiksel anlamlı artış saptandı ( $p<0.017$ ). Çamur paketi grubunda tedavi sonrası değerle tedaviden 3 ay sonraki değer arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.017$ ) (Tablo-26).

**Tablo-26:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Ağrı Değerleri Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>NSP-A</b>	Tedavi öncesi	78.5 ± 70.2	75.4 ± 26.3
	Tedavi sonrası	54 ± 25.7	43.5 ± 33.7
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi	78.5 ± 70.2	75.4 ± 26.3
	3 ay sonra	67.3 ± 28.8	51.9 ± 33
	p	<b>0,003*</b>	<b>0,000*</b>
	Tedavi sonrası	54 ± 25.7	43.5 ± 33.7
	3 ay sonra	67.3 ± 28.8	51.9 ± 33
	p	<b>0,012*</b>	0,076

Willcoxon (Bonferroni düzeltilmeli) \*p<0.017

Nottingham Sağlık Profili Enerji Düzeyi gruplar arası ve grup içi karşılaştırıldı (Tablo-27). Gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Grup içi karşılaştırmada, çamur paketi grubunda istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0.05).

**Tablo-27 :** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Enerji Düzeylerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>NSP-ED</b>	Tedavi öncesi	64 ± 31.8 (n=25)	60 ± 39.7 (n=25)	0,880
	Tedavi sonrası	56 ± 34.3 (n=25)	43.5 ± 37.2 (n=25)	0,226
	3 ay sonra	58.7 ± 33.2 (n=21)	50.7 ± 37.4 (n=23)	0,503
	p	0,068	0,001*	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05.

Nottingham Sağlık Profili enerji düzeyinin çamur paketi grup içi ikili karşılaştırmasında tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.017$ ) (Tablo-28).

**Tablo-28:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Enerji Düzeylerinin Grup içi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>NSP-ED</b>	Tedavi öncesi	64 ± 31.8	60 ± 39.7
	Tedavi sonrası	56 ± 34.3	43.5 ± 37.2
	p	0,039	<b>0,005*</b>
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	64 ± 31.8 58.7 ± 33.2	60 ± 39.7 50.7 ± 37.4
	p	0,102	<b>0,010*</b>
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	56 ± 34.3 58.7 ± 33.2	43.5 ± 37.2 50.7 ± 37.4
p	0,450	0,339	

Willcoxon (Bonferroni düzeltilmeli) \* $p < 0.017$

Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon değerleri gruplar arası ve grup içi karşılaştırıldı (Tablo-29). Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo-29:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>NSP-ER</b>	Tedavi öncesi	39.3 ± 35 (n=25)	44 ± 38.1 (n=25)	0,617
	Tedavi sonrası	28.8 ± 31.6 (n=25)	17.3 ± 24 (n=25)	0,311
	3 ay sonra	34.4 ± 35.8 (n=21)	34.3 ± 35.4 (n=23)	0,867
	p	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05

Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon düzeyi grup içi ikili karşılaştırmasında her iki grupta tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı (p< 0.017). Çamur paketi grubunda tedaviden 3 ay sonraki değerde tedavi sonrası değere göre istatistiksel anlamlı artış saptandı (p< 0.017) (Tablo-30).

**Tablo-30:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>NSP-ER</b>	Tedavi öncesi	39.3 ± 35	44 ± 38.1
	Tedavi sonrası	28.8 ± 31.6	17.3 ± 24
	p	<b>0,001*</b>	<b>0,000*</b>
	Tedavi öncesi	39.3 ± 35	44 ± 38.1
	3 ay sonra	34.4 ± 35.8	34.3 ± 35.4
	p	<b>0,011*</b>	<b>0,002*</b>
<b>NSP-ER</b>	Tedavi sonrası	28.8 ± 31.6	17.3 ± 24
	3 ay sonra	34.4 ± 35.8	34.3 ± 35.4
	p	0,102	<b>0,002*</b>

Nottingham Sağlık Profili uyku değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırma sonuçları Tablo-31' de özetlenmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

**Tablo-31** : Hastaların Nottingham Sağlık Profili Uyku Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>NSP-U</b>	Tedavi öncesi	33.6 ± 24.3 (n=25)	45.6 ± 29.2 (n=25)	0,108
	Tedavi sonrası	24.8±18.5 (n=25)	24.8 ± 25.3 (n=25)	0,562
	3 ay sonra	31.4 ± 20.6 (n=21)	33.04 ± 27.4 (n=23)	0,901
	p	<b>0,029*</b>	<b>0,000*</b>	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*  $p<0.05$ .

Nottingham Sağlık Profili-Uyku düzeyi grup içi ikili karşılaştırmasında hotpack grubunda tedavi sonrası değerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p<0.017$ ). Sıcak paket grubunda tedavi öncesi ile 3 ay sonrası ve tedavi sonrası ile 3 ay sonrası karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (  $p>0.017$ ). Çamur grubunda ise tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ( $p< 0.017$ ) (Tablo-32).

**Tablo-32:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Uyku Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>NSP-U</b>	Tedavi öncesi	33.6 ± 24.3	45.6 ± 29.2
	Tedavi sonrası	24.8±18.5	24.8 ± 25.3
	p	<b>0.014*</b>	<b>0,001*</b>
	Tedavi öncesi	33.6 ± 24.3	45.6 ± 29.2
	3 ay sonra	31.4 ± 20.6	33.04 ± 27.4
	p	0,257	<b>0,003*</b>
Tedavi sonrası	24.8±18.5	24.8 ± 25.3	
3 ay sonra	31.4 ± 20.6	33.04 ± 27.4	
p	0,063	0,031	

Willcoxon (Bonferroni düzeltilmeli) \*p<0.017

Nottingham Sağlık Profili Sosyal İzolasyon değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırma sonuçları Tablo-33' de özetlenmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Grup içi karşılaştırmada sadece çamur paketi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

**Tablo-33** : Hastaların Nottingham Sağlık Profili Sosyal İzolasyon Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>NSP-Si</b>	Tedavi öncesi	16.8 ± 30 (n=25)	25.6 ± 26.8 (n=25)	0,110
	Tedavi sonrası	11.2 ± 24.5 (n=25)	7.2 ± 16.2 (n=25)	0,688
	3 ay sonra	14.3 ± 30.4 (n=21)	18.3 ± 20.8 (n=23)	0,118
	p	0,055	<b>0,000*</b>	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \* p<0.05.

Nottingham Sağlık Profili-Sosyal İzolasyon düzeyi grup içi ikili karşılaştırmasında hotpack grubunda hiçbir ikili karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.017). Çamur grubunda ise tedavi sonrası değerlerde tedavi öncesine göre anlamlı azalma izlendi (p< 0.017). 3 ay sonraki değerde tedavi sonrasına göre istatistiksel anlamlı artma saptandı (p< 0.017) (Tablo-34).

**Tablo-34:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Sosyal İzolasyon Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>NSP-Si</b>	Tedavi öncesi	16.8 ± 30	25.6 ± 26.8
	Tedavi sonrası	11.2 ± 24.5	7.2 ± 16.2
	p	0,020	<b>0,001*</b>
	Tedavi öncesi	16.8 ± 30	25.6 ± 26.8
	3 ay sonra	14.3 ± 30.4	18.3 ± 20.8
	p	0,059	0,026
<b>NSP-Si</b>	Tedavi sonrası	11.2 ± 24.5	7.2 ± 16.2
	3 ay sonra	14.3 ± 30.4	18.3 ± 20.8
	p	0,414	<b>0,005*</b>

Willcoxon (Bonferroni düzeltmeli ) \*p<0.017



Nottingham Sağlık Profili-Fiziksel aktivite değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları Tablo-35' de özetlenmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo-35:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Fiziksel Aktivite Değerlerinin Grup İçi Ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>NSP-FA</b>	Tedavi öncesi	45.3 ± 19.3 (n=25)	43.5 ± 17.8 (n=25)	0,827
	Tedavi sonrası	38.8 ± 19.4 (n=25)	36 ± 19.5 (n=25)	0,920
	3 ay sonra	39 ± 18.9 (n=21)	36.5 ± 18.6 (n=23)	0,743
	p	<b>0,011*</b>	<b>0,015*</b>	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*  $p<0.05$ .

Nottingham Sağlık Profili-Fiziksel Aktivite düzeyi grup içi karşılaştırmasında çamur paketi grubunda tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı daha iyi bulundu ( $p<0.017$ ). Sıcak paket grubunda ise, yalnızca tedavi sonrası değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p<0.017$ ) (Tablo-36).

**Tablo-36:** Hastaların Nottingham Sağlık Profili Fiziksel Aktivite Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>NSP-FA</b>	Tedavi öncesi	45.3 ± 19.3	43.5 ± 17.8
	Tedavi sonrası	38.8 ± 19.4	36 ± 19.5
	p	<b>0,005*</b>	<b>0,004*</b>
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	45.3 ± 19.3 39 ± 18.9	43.5 ± 17.8 36.5 ± 18.6
	p	0,031	<b>0,004*</b>
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	38.8 ± 19.4 39 ± 18.9	36 ± 19.5 36.5 ± 18.6
p	1,0	0,669	

Willcoxon (Bonferroni düzeltilmeli) \* $p<0.017$

Hastaların serum YKL-40 değerlendirmesinde 2 hastanın verileri osteoartrite bağlanamayacak derecede yüksek olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Bu hastalardan biri sıcak paket diğeri çamur paketi grubunda idi. Kalan hastaların serum YKL-40 seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada ise sadece sıcak paket grubunda serum YKL-40 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p<0.05$ ) (tablo-37).

**Tablo-37** : Hastaların Serum YKL-40 Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>YKL-40</b>	Tedavi öncesi	130,69 ± 92,93 (n=24)	132 ± 87.1 (n=24)	0,934
	Tedavi sonrası	128,74± 70,46 (n=24)	154.4±102.9 (n=24)	0,482
	3 ay sonra	189,95±110,9 (n=20)	161.1±82.3 (n=22)	0,528
	p	<b>0,047*</b>	0,104	

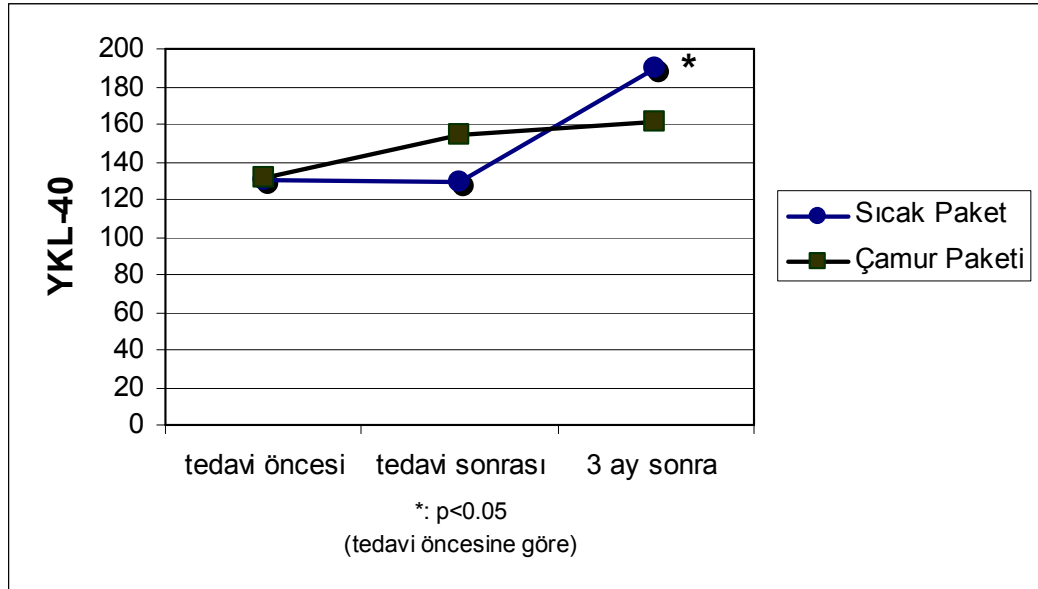
Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*  $p<0.05$ .

Sıcak paket grubunda grupiçi değerlendirmede tedaviden 3 ay sonraki değerlerde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı artma saptandı ( $p<0.017$ ) (Tablo-38) (Şekil-5).

**Tablo-38:** Hastaların Serum YKL-40 Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		Grup A Sıcak paket	Grup B Çamur paketi
YKL-40	Tedavi öncesi	130,69 ± 92,93	132 ± 87.1
	Tedavi sonrası	128,74± 70,46	154.4±102.9
	p	0,685	0,093
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	130,69 ± 92,93 189,95±110,9	132 ± 87.1 161.1±82.3
	p	<b>0,002*</b>	0,078
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	128,74± 70,46 189,95±110,9	154.4±102.9 161.1±82.3
p	0,076	0,808	

Willcoxon (Bonferroni düzeltmeli) \* $p<0.017$



**Şekil-5:** YKL-40 Seviyelerinin Grup İçi Karşılaştırması

Serum hsCRP değerleri gruplar arası ve grup içi karşılaştırıldı (Tablo-39). Tedavi ncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada da iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo-39** : Hastaların Serum hsCRP Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak Paket</b>	<b>Grup B amur paketi</b>	p
<b>hsCRP</b>	Tedavi ncesi	5.4 $\pm$ 4 (n=24)	3.8 $\pm$ 3.4 (n=24)	0,252
	Tedavi sonrası	5.9 $\pm$ 3.6 (n=24)	3.7 $\pm$ 3.4 (n=24)	0,065
	3 ay sonra	5 $\pm$ 3.5 (n=20)	3.6 $\pm$ 3.4 (n=22)	0,182
	p	1,00	0,476	

Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*  $p<0.05$ .

Hastaların idrar CTX-II değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grup içi karşılaştırmada ise sadece çamur paketi grubunda idrar CTX-II seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p<0.05$ ) (tablo-40).

**Tablo-40** : Hastaların İdrar CTX-II Değerlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak Paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>	p
<b>CTX-II</b>	Tedavi öncesi	706.32 ± 509.70 (n=25)	821.84 ± 382.66 (n=25)	0.148
	Tedavi sonrası	656.40 ± 517.96 (n=25)	728.24 ± 408.86 (n=25)	0.218
	3 ay sonra	615.45 ± 377.42 (n=21)	481.45 ± 139.20 (n=23)	0,326
	p	0.116	<b>0.000*</b>	

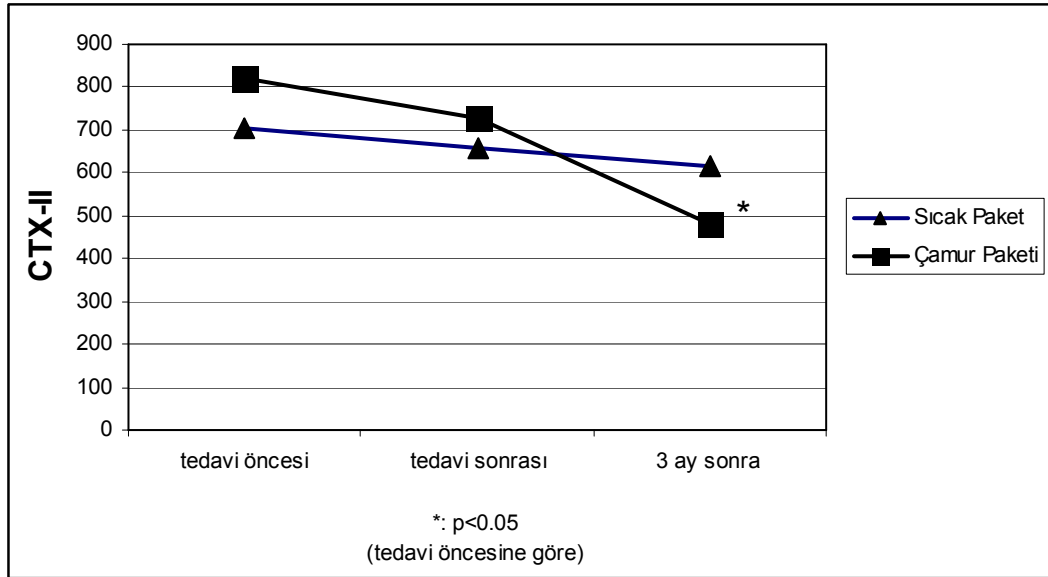
Grup içi değerlendirmede Friedman , gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*  $p<0.05$ .

İdrar CTX-II değerlerinin grup içi karşılaştırmasında çamur paketi grubunda tedavi sonrası ve tedavi öncesi değerlere göre tedaviden 3 ay sonraki değerlerde istatistiksel anlamlı azalma bulundu ( $p<0.017$ ). Tedavi sonrası değerde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık yoktu. Sıcak paket grubunda ise hiçbir değerlendirmede istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0.017$ ) (Tablo-41) (şekil-6).

**Tablo-41** : Hastaların İdrar CTX-II Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

		<b>Grup A Sıcak paket</b>	<b>Grup B Çamur paketi</b>
<b>CTX-II</b>	Tedavi öncesi	706.32 ± 509.70	821.84 ± 382.66
	Tedavi sonrası	656.40 ± 517.96	728.24 ± 408.86
	p	0.427	0.115
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	706.32 ± 509.70 615.45 ± 377.42	821.84 ± 382.66 481.45 ± 139.20
	p	0.117	<b>0.000*</b>
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	656.40 ± 517.96 615.45 ± 377.42	728.24 ± 408.86 481.45 ± 139.20
p	0.279	<b>0.004*</b>	

Willcoxon (Bonferroni düzeltilmiş) \*p<0.017



**Şekil-6**: CTX-II Seviyelerinin Grup İçi Karşılaştırması

Gruplar arası karşılaştırmada, hastaların tedavi süresince ve tedaviden sonraki 3 aylık süreçte kullandıkları toplam parasetamol tablet sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sonuçlar Tablo-42' de gösterilmiştir.

**Tablo-42:** Kullanılan Parasetamol tb Sayısının Gruplar Arası

Karşılaştırması

	<b>Grup A</b> <b>Sıcak Paket</b> (n=25)	<b>Grup B</b> <b>Çamur paketi</b> (n=25)	p
<b>Parasetamol</b>	43 ±47,8	28 ± 36,22	0,22

Gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*  $p<0.05$ .



## 5- TARTIŞMA

OA en sık görülen eklem hastalığı olup fiziksel özürülüğün en sık sebeplerinden biridir. Diz, OA' de semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Ağrı ve hareket kısıtlılığı diz OA' inde en sık rastlanan semptomlardır. Tedavinin amacı ağrıyı ve hareket kısıtlılığını azaltmak ve fonksiyonel kapasiteyi artırmaktır. Diz OA' i için birçok farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitesi mevcuttur (1).

Kaplıca tedavisi romatizmal hastalıklarda geleneksel olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Türkiye' de yapılan çalışmalarda da romatizmal hastalıklarda kaplıca tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (58). Ankilozan spondilit, romatoid artrit, fibromiyalji ve bel ağrısında etkili olduğu bildirilmektedir (61, 62, 63, 64, 79). EULAR tarafından diz OA tedavisinde nonfarmakolojik modalitelerden biri olarak kabul edilmektedir (43).

Peloidoterapi kaplıca tedavisinin özgün modalitelerinden biridir. Banyo veya paket şeklinde uygulanabilir (59). Paket tarzındaki uygulama en sık kullanılan peloidoterapi yöntemidir. Son yıllarda etki mekanizması ve etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar artmaktadır (1, 2, 3, 4). Çalışmamızda organik içeriği zengin, ısı tutma kapasitesi yüksek turba tipi çamur kullandık. Çamur paketi grubuna her iki dize 12 seans paket çamur uygulaması yapıldı. Etkinliğin sadece ısıya mı bağlı olduğunu, çamurun kimyasal içeriğinin de etkili olup olmadığını anlamak için hasta grubuna da 12 seans yüzeysel ısıtıcı (sıcak paket tedavisi) uyguladık.

Ağrı osteoartritin ana semptomudur. Çamur paketi tedavisinin kronik ağrı tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (80).

Bizim çalışmamızda her iki grupta hareket, istirahat ve gece VAS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma mevcuttu. Gruplararası fark saptanmadı. WOMAC Ağrı parametresinde de her iki grupta istatistiksel düzelme saptanmakla birlikte, gruplararası fark yoktu. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak hem çamur paketi hem de sıcak paket tedavileri ağrıyı azaltmada etkiliydi (1,79,67). Bu etki her iki grupta tedavi öncesine göre 2. hafta ve 3. ay değerlendirmelerde izlendi.

Nottingham Sağlık Profili Ağrı skoru açısından gruplararası fark yoktu. Her iki grup kendi içlerinde karşılaştırıldığında tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde tedavi öncesine göre, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Çamur paketi grubunda ağrı düzeyinde tedavi sonrası izlenen iyilik hali 3 .ay sonunda devam etmiştir. Sıcak paket grubunda ise NSP-A skorunda tedavi sonrası sağlanan iyilik halinin 3.ayda anlamlı olarak azaldığı izlendi.

Tüm ağrı profilleri açısından bakıldığında çalışmamız hem sıcak paket hem de çamur paketi tedavilerinin tedavi bitiminde ve 3 ay sonra ağrı üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Her iki grupta tedavi ve takip süreçlerinde kullanılan toplam parasetamol sayısında anlamlı fark yoktu. Bunun ağrıdaki azalmanın her iki grupta da izlenmesinden kaynaklandığını düşündük.

Literatürde çamur paketi tedavisinin ağrı üzerine etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur.

Evcik ve ark. balneoterapi ve çamur paketi tedavilerinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada, 80 hastayı 3 gruba ayırıp balneoterapi, çamur paketi tedavisi ve sıcak paket tedavisi uygulamışlardır. Çalışmamızla benzer olarak tüm gruplarda VAS ve WOMAC ağrı skalalarında anlamlı düzelme saptanmıştır. Bu iyilik hali balneoterapi ve çamur paketi gruplarında 3. aya

kadar devam ederken çalışmamızdan farklı olarak sıcak paket grubunda sadece tedavi sonuna kadar sürmüştür (1).

Çalışmamızla benzer olarak Şen ve ark. diz OA' de peloidoterapinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada tedavi bitiminde VAS ve WOMAC ağrı parametrelerinde ileri derecede düzelme bildirmişlerdir (81).

Odabaşı ve ark. minerallerin peloidoterapi üzerine etkisini göstermek üzere yaptıkları çalışmada çamur paketi ve naylon kaplı çamur paketini gonartrozlu hastalara uygulamışlar ve her iki grupta tedavi sonrası WOMAC ve VAS ağrı parametrelerinde anlamlı azalma saptamışlardır. 24 haftalık takip dönemi sonunda her iki grupta da düzelmenin devam ettiği, direkt çamur uygulanan gruptaki düzelmenin diğer gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun çamurun kimyasal özelliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (67). Çalışmamızın dezavantajı sıcak paket ve çamur paketinin ısı tutma kapasitelerinin aynı olmaması nedeniyle hastaya ısı transferinin eşit olmama olasılığıdır. Termik etki sabitlenemediği için sonucu sadece kimyasal etkiye bağlamak tartışılabilir. Ayrıca bu çalışmada olduğu gibi hasta takipleri 6.aya kadar yapılabilseydi daha uzun dönem etkinlik değerlendirilebilirdi.

Flusser ve ark. tarafından mineralin ağrı üzerine etkisini değerlendirmek yapılan üzere benzer bir çalışma da mevcuttur. 40 hastaya doğal mineralden zengin çamur ve 18 hastaya minerali alınmış çamur kompresleriyle yaptıkları tedavi sonucunda doğal çamurla tedavi alan grupta diz ağrısında anlamlı azalma saptamışlardır. Mineralsiz çamurla tedavi edilen grupta hiçbir değerlendirmede diz ağrısında istatistiksel anlamlı azalma izlenmemiştir. (80).

Bizim çalışmamız ve tüm bu çalışmalarda ağrı parametrelerinde peloidoterapi lehine elde edilen sonuçlarla peloidoterapinin diz OA' li hastalarda kısa ve uzun (3 aylık) dönemde olumlu sonuçlar verdiğini, konvansiyonel medikal tedaviye katkıda bulunacak zaman kazandırıcı bir yöntem olarak güvenle kullanılabileceğini düşündük.

Ağrının her iki grupta tedavi sonunda anlamlı olarak azalması kısa dönem termal stresin ağrıyı azaltma etkisine bağlı olabilir. Sıcak; norepinefrin, kortizol ve büyüme hormonu salgısını artırır. Ayrıca sıcaklığın analjezik etkisi artmış beta endorfin konsantrasyonuna bağlanabilir . Beta endorfin normalde santral sinir sisteminde üretilse de, insan cildinin sıcak veya UV radyasyon gibi uyarılar karşısında ağrı eşiğini etkileyen opioid peptidler salgılayabileceği iddia edilmektedir (82).

Yüzeyel ısının duyuşal ve motor sinir uçlarını etkileyerek ağrı eşiğini azalttığı düşünölmektedir. Beta endorfin salgılanması ve periferel vazodilatasyonla ağrı medyatörlerinin uzaklaştırılması analjezi ve sedasyon yaratmada rol oynuyor olabilir (26). Isının kas ve ligamanlardaki gevşeme etkisi de önemli bir faktördür. Ayrıca santral sinir sistemi sitokinleri ve endorfin sistem arasındaki etkileşim de ağrıyı azaltmada rol oynuyor olabilir (1). Çamur paketinin; enflamatuar ve aljezik özellikleri olan PgE2 ve LTB4 seviyelerini azaltarak, kıkırdağı koruduğı ve enflamasyonu azaltarak ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (81).

Çalışmamızda 15 m yürüme süresinde tedavi sonunda her iki grupta anlamlı azalma mevcuttu. Bu azalma sadece çamur paketi grubunda 3. ayda devam etmekteydi. Benzer şekilde WOMAC Fonksiyon parametresi (WOMAC C) açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı iyileşme mevcuttu. Çamur grubu 2. hafta ve 3. ay değerlendirmelerde sıcak paket grubuna göre istatistiksel olarak üstün bulundu. WOMAC fonksiyon parametresindeki düzelme sıcak paket grubunda tedaviden sonra 2. haftada izlenirken; çamur paketi grubunda 3. ayda da devam etmekteydi . Nottingham Sağlık Profili Fiziksel Aktivite değeri açısından 2 grup arasında fark yoktu. Sıcak paket grubunda fiziksel aktivitedeki iyileşme tedavi sonuna kadar devam ederken, çamur paketi grubunda etkinin 3. aya kadar uzadığı gözlemlendi. Çamur paketi tedavisinin fonksiyonel durumda daha uzun süreli iyileşme sağlamanının peloidoterapinin termik etki dışında kimyasal ve genel etkilerine bağlı olabileceğı düşünöldü. Ağrısı azalan hastalar günlük yaşam aktivitelerini daha kolay gerçekleştirebiliyorlardı.

Evcik ve arkadaşlarının çalışmasında da hem çamur paketi hem de sıcak paket ile kısa dönemde WOMAC fonksiyon parametresinde düzelme bildirilmiş, çalışmamızla benzer olarak bu düzelme sıcak paket grubunda uzun dönemde devam etmemiştir. Çalışmamızdan farklı olarak yürüme üzerine olan etkide sıcak paket grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır (1).

Çalışmamızdan farklı olarak Odabaşı ve ark' nın çamur paketi ve naylon kaplı çamur paketi ile yaptıkları çalışmada her iki grupta tedavi sonrası WOMAC fonksiyonel parametrede anlamlı azalma saptanmıştır. 24 haftalık takip dönemi sonunda direkt çamur uygulanan gruptaki düzelmenin diğer gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda anlamlılığın uzun süre devam etmesi naylon kaplı çamur paketinin de ısıyı muhafaza etme süresinin fazla olmasından kaynaklanabilir (67). Bizim çalışmamızda ise sıcak paket ve çamur paketinin termik etkisi farklı olduğu için fonksiyon üzerine etki farklı olmuş olabilir. Bu sonuç fonksiyondaki iyileşme haline ısı etkisini destekler niteliktedir.

Diz eklem hareket açıklıklarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmelerde grup içi veya gruplarası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. İleri evre gonartroz tanısı olan hastalarımızda eklem hareket açıklıklarında egzersiz olmadan kısa sürede değişim beklemiyorduk.

WOMAC tutukluk parametresi açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı düzelme vardı. Her iki grupta da tedavi öncesine göre 2. hafta ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlı düzelme mevcuttu. Ancak 2. hafta ve 3. ay değerlendirmelere bakıldığında çamur paketi grubu lehine istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Çamur paketi tedavisinin dizdeki tutukluk üzerine sıcak paketten daha etkili olduğunu düşündük. Peloidoterapinin termik etkisinin yüksek olması, ısının kas ve ligamanlarda gevşetme etkisi, kimyasal içerik nedeniyle oluşan antienflamatuar etki çamur paketi lehine olan etkiyi açıklayabilir.

Nottingham Sağlık Profili skorlarında her iki grupta anlamlı düzelme mevcuttu. Yaşam kalitesindeki bu düzelme enerji parametresinde sadece çamur paketinde görülürken diğer parametrelerde her iki grupta mevcuttu.

Nottingham Sağlık Profili Enerji Düzeyi skorunda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Grup içi değerlendirmede sadece çamur grubunda istatistiksel anlamlı düzelme olduğu saptandı. Çamur grubunda enerji düzeyindeki düzelmelerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası ve 3. ayda istatistiksel anlamlı olarak devam ettiği saptandı. Peloidoterapinin SPA merkezinde ve grup tedavisi şeklinde uygulanmasının hastalarda oluşturduğu olumlu psikolojik etkiler bunun sebebi olabilir. Ayrıca peloid tedavisinin genel etkileri nedeniyle direnç ve dayanıklılığın artması da enerji düzeyindeki düzelmeyi açıklayabilir.

Hastaların Nottingham Sağlık Profili Emosyonel Reaksiyon skorları açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat her iki grupta tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel anlamlı düzelme mevcuttu. Sıcak paket grubunda bu düzelme tedavi sonrası ve 3. ayda devam etti. Çamur paketi grubunda ise 3. ay değerlerinde 2. hafta değerlerine göre istatistiksel anlamlı kötüleşme izlendi. Bu kötüleşmeyi 2. haftada çamur paketi grubunda sağlanan dramatik düşmenin uzun dönem korunamamasına bağladık. Kısa dönemde sağlanan bu aşırı iyilik halini tedavinin SPA merkezinde yapılmasına ve grup olarak uygulanmasının psikolojik olumlu etkilerine bağladık. Tedavinin sonlanmasıyla da hastalar bu iyilik halini koruyamadılar.

Nottingham Sağlık Profili Sosyal İzolasyon parametresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece çamur paketi grubunda istatistiksel anlamlı düzelme mevcuttu. Çamur paketi grubunda 2. hafta sonunda sosyal izolasyon skorlarında tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı bir düşme görüldü. Bu değişiklik çamur paketi tedavisinin SPA merkezinde ve grup olarak uygulanmasına ve 12 günlük tedavi süresi içinde hastaların birbirleriyle iletişimlerine bağlandı. Tedaviden 3 ay sonra yapılan

kontrollerde sosyal izolasyon durumunun tedavi öncesi ile benzer olduğu fakat tedavi sonrasında göre istatistiksel anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi. Bu değişiklik tedavi süresinde grup içindeki hastaların sosyal etkileşimlerinin fazla olmasına ve tedavi bittikten sonra önceki yaşamlarına dönmelerine bağlandı.

Nottingham Sağlık Profili Uyku düzeyi açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grupta da tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı düzelme mevcuttu. Hotpack grubunda uyku durumundaki iyilik hali tedavi süresince devam ederken çamur paketi grubunda uzun dönemde de (3. ay) bulunmaya devam etti. Ağrı seviyelerinde özellikle gece VAS değerinde azalma ve olumlu psikolojik etkiler uyku kalitesini etkilemiş olabilir.

Evcik ve ark. çalışmamızdan farklı olarak Nottingham Sağlık Profili ile değerlendirdikleri hayat kalitesi parametrelerinin balneoterapi ve çamur paketi gruplarında anlamlı olarak düzeldiğini, hotpack grubunda değişmediğini saptamışlardır (1).

Yaşam kalitesi ve fonksiyondaki bu iyileşme peloidoterapinin termik, mekanik ve kimyasal mekanizmaları harekete geçirerek ağrı düzeyi ve eklem fonksiyonları üzerindeki faydalı etkilerinden kaynaklanabilir. Peloidoterapinin genel etkileri de gözardı edilmemelidir. Peloidoterapinin termik etkisi peloidin yüksek ısı tutma kapasitesi ve ısı akımının yavaş ve kontrollü olmasına bağlı olarak sıcak paketten daha fazladır. Kullandığımız peloidin organik içeriğinin yüksek olmasına bağlı olarak ısı tutma kapasitesi yüksekti. Peloidlerin ekstremitayı çepeçevre saracak şekilde daha geniş bir alanla, sıcak paketlerin ise ekstremitenin ön ve yan yüzleri ile temas etmesi nedeniyle peloidoterapinin ısı etkisi daha üstün olabilir.

Peloidoterapinin sıcak paketten farklı olarak termik etki yanında kimyasal etkisi de mevcuttur. Bu etki peloidin içeriğine bağlıdır.

Beer ve ark. suda çözünebilen çamur bileşenlerinin transdermal pasif permeasyonunun olduğunu ve bu maddelerin biyolojik aktiviteye neden olabileceğini bildirmişlerdir. Suda çözünebilen fulmik asit ve ulmik asit ve derivatifleri için insan cildinin selektif bir geçirgenlik gösterdiğini bildirmişlerdir (71). Gallik, vanilik ve protocatechic asit derivatiflerinin çamurun kimyasal etkisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (84). Ancak halen hangi elementlerin veya organik maddelerin gerekli olduğu ve optimum etki için bu maddelerin hangi konsantrasyonda olması gerektiği bilinmemektedir.

Çamur tedavisinin birçok sitokini etkilediği, antienflamatuar ve kıkırdak koruyucu etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Bellometti ve ark. 12 günlük çamur paketi tedavisi sonrası OA' li hastalarda serum IGF-1 seviyesinin arttığını ve TNF-alfa' nın azaldığını saptamışlardır. IGF-1 kıkırdak yapısı üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. TNF-alfa metalloproteaz sentezini artırarak kıkırdak hasarını artırır. Çamur paketi kondrositlerin anabolik cevap verdikleri ekstrasellüler bir stimulus olarak görev yapar (2).

Bellometti ve ark. 37 hastayla yaptıkları bir diğer çalışmada 19 hastaya çamur banyosu, 18 hastaya termal su banyosu uygulamışlardır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum NO, myeloperoksidaz ve glutatyon peroksidaz (GSSH) seviyeleri değerlendirilmiştir. NO ve MPO seviyeleri her iki grupta anlamlı olarak azalmıştır. NO' in kollajen ve proteoglikan sentezini inhibe ederek, metalloproteazları aktive ederek ve apoptozu tetikleyerek eklem kıkırdak yıkımını artırdığı düşünülmektedir. Glutatyon peroksidaz seviyesinde az ancak istatistiksel anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. GSSH' in artması serbest radikallerin azaldığını gösterir. Erken dönemde çamur paketi tedavisinin fiziksel ve farmakolojik tedavilerle birlikte romatizmal hastalıklarda daha iyi terapötik etki ve daha az yan etki yarattığını bildirmişlerdir (3).



Giocormino ve ark. artritli hastalarda peloidoterapinin kıkırdak homeostazında yer alan aminoasitlerde değişiklikler yaptığını ve gonartrozda ağrıyı azalttığını bildirmişlerdir. Çamur OA' li hastalarda beta endorfin ve stres hormon seviyelerini etkiler ve enflamasyonu-ağrıyı azaltır. Peloidoterapinin neden olduğu termal stres pituiter bezi aktive eder. Ayrıca çamur komponentlerinin biyokimyasal etkileri de vardır. Bazı terapötik çamur tiplerinin antimikrobiale aktivitesi de bildirilmiştir (81).

Yukarıda bahsedilen tüm çalışmalarda çamur tedavisinin kıkırdak yıkımında görev alan sitokinleri, büyüme faktörlerini, prostanoitleri ve enzimleri inhibe ederek, veya sadece enflamasyon ve yıkımda etkili spesifik bir substansi inhibe ederek kıkırdak homeostazında etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak literatürde peloidoterapi etkinliğinin araştırılmasında kıkırdak yıkım belirteçleri veya enflamasyon belirteçleri hiç kullanılmamıştır.

OA tanısında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, prognozda ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilen birçok biyokimyasal belirteç mevcuttur (19). Biyokimyasal belirteçlerde radyografik değerlendirmeden daha kısa sürede değişiklik izlenebildiğinden tedavi etkinlik takibinde değerlidirler. Yukarıda belirtilen çalışmalarda da bahsedildiği gibi peloidoterapinin kıkırdak homeostazında ve sinovyal enflamasyon baskılanmasında etkili olduğu söylenmesine rağmen literatürde bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar peloidoterapi etkinlik takibinde bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz YKL-40, hsCRP ve CTX-II belirteçleri kullanılmamıştır.

YKL-40 bazı yazarlar tarafından kıkırdak belirteci, bazıları tarafından enflamasyon belirteci, bazı yazarlar tarafından da sinovyal membran belirteci olarak kabul edilse de genellikle YKL-40 kıkırdak ve sinovyal doku belirteci olarak kabul edilmektedir (9, 28, 30). YKL-40 sadece ekleme özel bir belirteç olmadığı için hasta seçiminde siroz, metastatik meme kanseri, kolorektal kanser, pnömoni ve enflamasyona yol açabilecek diğer faktörler dışlandı. Çalışma grubu hastalarımızın YKL-40 düzeyi değerlendirmesinde 2 hasta OA dışı sebeplere bağlı (idrar yolu enfeksiyonu) aşırı yüksek sonuçları olması

nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. 24 hasta sıcak paket grubundan 24 hasta çamur paketi grubundan olmak üzere toplam 48 hastanın YKL-40 değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi. 48 diz OA hastasının ortalama YKL-40 düzeyi  $131.37 \pm 88.98$  idi. Daha önce yaptığımız çalışmada normal insanlarda ortalama YKL-40 düzeyi  $114.16 \pm 43.73$  saptanmıştır (73). Gonartrozlu hastalarımızda elde ettiğimiz YKL-40 seviyesi sağlıklı normal kontrol verilerine göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). Literatürde bildirilen diğer OA' li hasta sonuçlarıyla uyumluydu (35, 85, 86).

Johansen ve ark. enflamatuar romatizmal hastalığı olan hastalarda ortalama serum YKL-40 seviyesini 138 mikrogr/lit, OA' li hastalarda 112 mikrogr/lit, kontrol grubunda ise 50 mikrogr/lit saptamışlardır (35).

Harvey ve ark. ortalama YKL-40 seviyelerinin sağlıklı erişkinde  $50.7 \pm 28.2$ , osteoartritte  $142.8 \pm 131.9$  olduğunu bildirmişlerdir (85).

Abe ve ark. el OA olmayan erken diz OA hastalarında ortalama YKL-40 seviyelerini  $130.8 \pm 77.4$ , el OA olan ileri evre diz OA hastalarında  $220.1 \pm 182.1$  ng/ml saptamışlardır (86).

Johansen ve ark. sağlıklı erişkinlerde YKL-40 seviyesini 102 mikrogram/litre saptamışlardır. İleri evre diz OA' li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre YKL-40 seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak erken evre diz OA veya yakın zamanda ligaman menisküs yırtığı olan hastalarda serum YKL-40 seviyeleri yüksek saptanmamıştır (87). Bizim çalışmamızda da tüm hastalarımızın ileri evre gonartroz tanısının olması normalden yüksek saptanan YKL-40 seviyelerini açıklıyordu.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile serum YKL-40 seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Daha önce Johansen ve arkadaşları 70 yaş altında serum YKL-40 seviyelerinde yaş veya cinsiyet farklılığı görülmediğini, 70 yaş sonrası YKL-40' ın anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (87).

Çalışmamızda da yaşın etkisiz bulunması çalışma grubumuzun yaş ortalamasının 70 yaş altında olması ile ilişkili olabilir.

Tüm hastalarımızın Kellgren Lawrence radyolojik evrelemesine göre evre 3 ve 4 gonartroz tanıları mevcuttu. YKL-40 seviyeleri ile Kellgren Lawrence OA evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu hastaların sadece evre 3 ve 4 gonartroz tanıları olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha önce Abe ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ortalama evre 3-4 gonartrozda YKL-40 seviyelerinin evre 1-2 ' e göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (86). Farklılık erken veya geç evre olması arasında saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızdaki yüksek YKL-40 seviyelerini destekler nitelikteydi.

Çalışmamızda VKİ ile YKL-40 arasında ilişki saptanmamıştır.

Nakamura ve ark. OA' li hastalarda glukozamin kondroitin tedavi etkinliğini değerlendirmede serum PgE2 ve YKL-40 seviyelerine bakmışlardır. Ancak PgE2 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmasına rağmen YKL-40 seviyelerinde değişiklik saptamamışlardır (36). Literatürü incelediğimizde YKL-40' ın tedavi etkinlik takibinde kullanıldığı başka bir çalışmaya daha rastlamadık. Bizim çalışmamız YKL-40' ın peloidoterapi etkinlik takibinde kullanıldığı ilk çalışmadır.

Volck ve ark. RA ve OA' li hastaların diz eklemlerinde sinovyum, kıkırdak ve sinovyal sıvıda YKL-40 varlığının sinovyum ve kıkırdaktaki histopatolojik değişiklikler ve serum YKL-40 ile ilişkisine bakmışlardır. YKL-40 lokalizasyonu (sinovyum ve kıkırdakta) immünohistokimya ile belirlenmiştir. Sinovyal enflamasyon, histolojik olarak ve MRG ile değerlendirilmiştir. YKL-40 konsantrasyonu serum ve sinovyal sıvıda belirlenmiştir. YKL-40 pozitif hücre sayısı sinovit derecesi ile korele bulunmuştur. Artritli kıkırdakta YKL-40 kondrositlerde saptanmıştır. Sinovyal sıvıdaki YKL-40 seviyeleri RA' lı hastalarda OA' li hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca sinovyal sıvı ve serumdaki YKL-40 seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır. Sinovyal

sıvıdaki YKL-40 enflame sinovyum, kondrositler ve sinovyal sıvı n6trofillerinde yapılır. Eklemden kaynaklanan YKL-40 serum YKL-40 seviyelerini etkiler. YKL-40 ' ın artritlerin patofizyolojisinde yer alabileceğini ve fokal hastalık aktivitesini gösterebileceğini bildirmişlerdir (34). Bu alışma sinovial YKL-40 değerlerinin serum değerleri ile takip edilebileceğini g6stermek açısından 6nemlidir. Biz de serum YKL-40 değerlerini kullandık. Biz alışmamızda sinovial enflamasyon durumunu değerlendirmek 6zere hsCRP kimyasal belirtecini kullandık. Vignon YKL-40' ın herhangi bir enflamasyon için nonspesifik bir belirteç olduğunu, romatoid artritteki değerinin belirsiz olduğunu ve OA' de de araştırılması gerektiğini vurgulamıştır (5).

Çalışmamızda her iki tedavi grubu arasında serum YKL-40 değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Sadece sıcak paket grubunda 3. ay değeri tedavi 6ncesine g6re istatistiksel anlamlı artış g6sterdi. Bu artış, hastalığa bağlı enflamatuvar olayların ve kıkırdak yıkımının devam etmesi şeklinde değerlendirildi. Çamur paketi grubunda YKL-40 seviyesinde artış olmamasının peloidoterapinin hastalığın doğal s6recindeki sinovyal enflamasyon ve kıkırdak yıkımını azaltmasına bağlı olduğu d6ř6n6ld6.

YKL-40' ın klinik parametrelerle ilişkisine bakıldığında sadece NSP enerji d6zeyi ve NSP ağrı ile pozitif ancak zayıf bir ilişki saptanmıştır.

hsCRP, yapımı sitokinler tarafından uyarılan bir akut faz proteindir. OA' de lokalize enflamatuvar reaksiyon ve sinovit olduğu bilinmektedir (39). Birçok alışmada OA ile CRP arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (40, 41). Çalışmamızda da bir enflamasyon belirteci olarak bilinen hsCRP seviyelerine bakılmıştır. hsCRP akut enfeksiyonlar, sistemik enflamatuvar durumlar (enfeksiyon, t6m6r, kollajen doku hastalıkları..), yaş, v6cut kitle indeksi, diyabet, sigara ve alkol alımı gibi birçok parametreden etkilenmektedir. Nonspesifik bir akut faz reaktanı olduğu için y6kselmesine neden olabilecek bu fakt6rler sorgulanıp, uygun olmayan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Tüm hastalarımızda ortalama hsCRP seviyesi  $4.69 \pm 3.78$  mg/lt olarak bulunmuştur. Daha önce yaptığımız çalışmada sağlıklı kontrol grubunun ortalama hsCRP düzeyi  $1.85 \pm 1.57$  mg/lt saptanmıştır (83). Gonartrozlu hastalarımızda elde ettiğimiz hsCRP seviyesi sağlıklı normal kontrol verilerine göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). Literatürde daha önce bildirilmiş olan OA' li hasta hsCRP seviyelerinden de daha yüksekti (39, 40, 89).

Sowers ve ark. Afrikalı-Amerikalı ve Kafkasyalı 1025 diz OA' li hastada yaptıkları çalışmada diz OA evresi ile hsCRP seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamışlardır. Tüm çalışma grubunda ortalama hsCRP seviyesini  $2.31 \pm 0.11$  mg/lt saptamışlardır (39).

Conrozier ve ark. 45 semptomatik kalça OA' li hastayla yaptıkları çalışmada ortalama hsCRP seviyelerini OA' de  $2.93$  mg/lt, kontrol grubunda  $1.40$  mg/lt saptamışlardır (40).

Spector ve ark. 845 hastayla yaptıkları çalışmada evre 2 gonartroz tanısı konan 105 kadında saptanan hsCRP seviyelerini OA tanısı konmayan 740 normal kadının CRP seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır ( $2.4$  mg/lt vs  $0.7$  mg/lt) (89).

Pearle ve ark. 54 OA' li hastanın plazma ve sinovyal membranlarını değerlendirdikleri çalışmalarında plazma hsCRP, serum ve sinovyal sıvı IL-6 ve IL-1beta seviyelerini ölçmüşlerdir. Sinovyal membranda enflamatuar bulgular saptanan hastaların serum hsCRP seviyeleri enflamasyon olmayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ( $4.7 \pm 5$  mg/lt vs  $1.7 \pm 3.6$  mg/lt ). Yüksek plazma hsCRP seviyeleri ile kronik sinovyal enflamasyon arasında ilişki saptamışlardır (11). Bizim çalışmamızda da hsCRP değerleri bu değere yakın saptandı. Bu bulgu ileri evre gonartroz tanısı olan hastalarımızda kronik sinovyal enflamasyon olduğunu destekliyordu.

Çalışma grubumuzda serum hsCRP seviyesi ile yaş, diz OA evresi ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır.

Stürmer ve ark. ileri kalça ve diz OA olan hastalarda hsCRP ile OA' in şiddeti ve evresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Ağrının ciddiyeti ortalama hsCRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş ancak diz OA evresi ile hsCRP seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır (88). Garnero ve ark. da gece ağrıyla uyanan hastalarda biraz daha yüksek CRP seviyeleri saptamışlardır (9). Bizim çalışmamızda gece ağrısı ile hsCRP seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu enflamasyonun gece ağrısına neden olmasından kaynaklanabilir.

Sowers ve ark. bilateral diz OA olan kadınlardaki hsCRP seviyelerini unilateral diz OA' i olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Vücut kitle indeksinin hsCRP seviyeleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ve CRP' nin diz OA ile yüksek oranda ilişkisi olduğunu bulmuşlardır. Ancak obeziteyle yüksek korelasyonun diz OA için özgül bir belirteç olmasını sınırladığını bildirmişlerdir (39). Bizim hasta grubumuzda ortalama VKİ  $27.87 \pm 2.60$  saptanmıştır. hsCRP değerimiz daha önce Sowers ve ark. tarafından bildirilen VKİ indeksi 30 ' dan küçük diz OA'li hastaların ortalama hsCRP değerine göre yüksekti ( $1.83 \pm 0.79$ ) (39). Bu çalışmayla benzer olarak VKİ ile hsCRP seviyesi arasında istatistiksel anlamlı ancak zayıf ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda her iki tedavi grubu arasında ve grup içi karşılaştırmada hsCRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Her iki tedavinin de kısa ve uzun dönemde sinovyal enflamasyonu baskılamada yeterince etkili olmadığını düşündük

Çalışmamızın zayıf yanı hastaların sinovyum dokularından biyopsi ile örneklem yapılmaması ve histolojik veya immünokimyasal yöntemlerle

enflamasyonun gösterilmemesidir. Bu şekilde sinovyal enflamasyon, hsCRP ve YKL-40 arasındaki ilişki gösterilebilirdi.

YKL-40 ve hsCRP nonspesifik belirteçler olduğu için çalışmamızda kıkırdak yıkımına daha spesifik bir belirteç olan CTX-II' i değerlendirdik.

Tip 2 kollajenin hemen hemen tamamı kıkırdakta bulunur ve kıkırdağın ana bileşenidir. Bu nedenle bu proteinin parçaları kıkırdak yıkımı için spesifik belirteç olabilir. İdrar CTX-II son yıllarda kıkırdak yıkımının özgül belirteçlerinden biri olarak kullanılmaktadır.

Birçok çalışmada idrar CTX-II seviyesinin osteoartritli hastalarda benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (8,9). Bizim evre 3 ve 4 gonartroz tanısı olan çalışma grubumuzda sıcak paket grubunda ortalama CTX-II seviyesi  $706.32 \pm 509.70$  ng/mmol, çamur paketi grubunda da  $821.84 \pm 382.66$  ng/mmol saptanmıştır. Her iki grup ortalaması da daha önceki çalışmalarda ve CTX-II kit kullanım kılavuzunda bildirilen sağlıklı birey verilerinden yüksekti. Çalışmamızın eksikliği sağlıklı kontrol grubu alınıp, CTX-II seviyelerinin ölçülmemiş olmasıdır.

Reijnen ve ark. idrar CTX-II atılımı ile radyografik diz OA prevalans ve progresyonunun ilişkisine bakmışlardır. 55 yaş üstü 1235 erkek ve kadından oluşan grubu ~6.6 yıl süreyle takip etmişlerdir. Belirgin diz OA Kellgren Lawrence evre 2 ve daha fazla olması ve diz OA' nin progresyonu da eklem aralığında azalma olarak tanımlanmıştır. CTX-II' nin diz ve kalçada radyografik OA' in prevalans ve progresyonu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Radyografik diz OA olan 237 hastada CTX-II konsantrasyonu  $228$  ng/mmol, VKİ  $28 \pm 3.9$  , yaş ortalaması  $69.1 \pm 6.9$  olarak saptanmıştır. CTX-II konsantrasyonunun kadınlarda, yaşın artmasıyla ve VKİ 'nin artması ile anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardır (8). Çalışmamızda farklı olarak cinsiyet, yaş ve VKİ ile idrar CTX-II miktarı arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmanın az sayıda hasta ile yapılması, hastalarımızın

çoğunluğunun kadın olması ve kadınların hepsinin postmenapozal olması olabilir.

Mouritzen ve ark. 615 sağlıklı kadın ve erkekte idrar CTX-II atılımına yaş, cinsiyet, hormon replasman tedavisi ve VKİ 'nin etkisini değerlendirmişlerdir. İdrar CTX-II atılımının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu, postmenapozal kadınlarda premenapozal olanlara göre daha fazla olduğu, VKİ 25 den fazla olanlarda 25' den az olanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (90). Bizim çalışmamızda tüm kadın hastalar postmenapozal ve tüm hastalarımızın VKİ 25' den fazlaydı. Bu elde ettiğimiz yüksek sonuçları açıklayabilir.

Garnero ve ark. idrar CTX-II düzeyinin diz OA' li hastalarda hastalık aktivitesi ve eklem destrüksiyonu ile ilişkisine bakmışlardır. Diğer bağ dokusu belirteçleri ile karşılaştırmışlardır. 67 diz OA' li ve 67 sağlıklı kontrolde biyokimyasal belirteçler değerlendirilmiştir. Kemik için serum osteokalsin, serum ve idrar CTX I, serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP), serum YKL-40; sinovyum için idrar Gly-Gal-Pyd, serum tip 3 kollajen N propeptid, serum tip 3 kollajen N propeptid, serum hyaluronik asit ve enflamasyon için serum C reaktif protein değerlendirilmiştir. Biyokimyasal belirteçler ağrı, fiziksel fonksiyon (WOMAC index) ve eklem aralığının radyografik değerlendirmesi ile korele edilmiştir. İdrar CTX-II seviyesi artmış bulunmuştur. Artmış CTX-II seviyesi eklem yüzey alanı ile korele saptanmıştır. İdrar CTX -II seviyesinin WOMAC index ve eklem hasarının en önemli belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. İdrar CTX-II' nin diz OA' li hastalarda hastalık aktivitesinin kullanışlı bir belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda idrar CTX-II miktarı sadece gece ağrısı ile ilişkili bulunmuştur.

Garnero ve ark. diz OA' li hastalarda ortalama idrar CTX-II miktarını  $\sim 618 \pm 389$  ng/mmol kreatinin saptamışlardır. Hastaların VKİ ortalaması  $29.5 \pm 4.5$  olup idrar CTX-II ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (32).



Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer olarak CTX-II ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tedavi öncesi idrar CTX-II miktarı ile serum YKL-40 ve hsCRP seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Gineyts ve ark. ibuprofenin sinovyal ve kıkırdak doku metabolizma belirteci olan CTX-II atılımına etkisini araştırmışlardır. Diz OA tanısı alan 201 hastaya ibuprofen veya plasebo tedavisi uygulayıp idrar CTX-II atılımını tedavi öncesi ve 4-6 haftalık tedavi süreci sonrası değerlendirmişlerdir. Diz eklem şişliği olan hastalarda ortalama CTX-II seviyesini 249 ng/mmol, diz eklem şişliği olmayan gonartrozlu hastalarda ise 190 ng/mmol saptamışlardır. 4-6 hafta sonra idrar CTX-II atılımının plasebo grubunda istatistiksel anlamlı olarak arttığını, ibuprofen grubunda ise atılımda az artma olduğunu ya da hiç değişmediğini saptamışlardır. Bu çalışma CTX-II' nin tedavi etkinlik takibinde kullanıldığı ilk çalışmadır (10).

Chritsgau ve ark. idrar CTX-II' i glukozamin sülfatın kıkırdak yıkımına olan etkisini araştırmak için kullanmışlardır. Diz OA' li hasta gruplarında tedavi öncesi ortalama CTX-II seviyesi  $222.4 \pm 159.5$  ng/mmol, kontrol grubunda ise  $169.1 \pm 92.3$  ng/mmol olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Glukozamin ve plasebo grupları arasında CTX-II cevabında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak kıkırdak yıkımı yüksek olan hastalarda 12 aylık glukozamin tedavisine cevabın istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. İdrar CTX-II ölçümünün hastalık modifiye edici ilaçlara en iyi cevap veren yüksek kıkırdak yıkımı olan hastaları saptamada yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (91).

Bu iki çalışma gibi bizim çalışmamızda da idrar CTX-II atılımı tedavi etkinlik takibinde kullanılmıştır. Geleneksel olarak yıllardır kullanılan peloidoterapinin birçok sitokini etkilediği, antienflamatuar ve kıkırdak koruyucu etkisi olduğu bilinmesine rağmen ilk defa peloidoterapinin kıkırdak yıkımı üzerine etkisi spesifik bir belirteç olan idrar CTX-II atılımı ile

değerlendirilmiştir. Sıcak paket grubunda tedavi bitiminde veya 3 ay sonrasında idrar CTX-II atılımında anlamlı değişiklik olmaması nedeniyle sıcak paket tedavisinin OA' de kırıldak yıkımına uzun ya da kısa dönemde herhangi bir etkisi olmadığını düşündük. Çamur paketi grubunda ise tedavi bitimindeki ve tedavi öncesi değerlere göre 3. ay değerinde anlamlı azalma saptanması çamurun kırıldak yıkımını azalttığını göstermektedir. Bu bulgular, daha önce peloidoterapinin kırıldak yıkımını azalttığını bildiren diğer çalışmaları desteklemektedir (2,3).

Tedavi verilmeyen kontrol grubunun olmaması, hastaların daha uzun süre takip edilmemeleri, hasta sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

## 6- SONUÇLAR

1. Tedavi öncesi hsCRP ve YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı.
2. Tedavi öncesi hsCRP, YKL-40 ve CTX-II düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.
3. Çamur paketi ve sıcak paket gruplarının her ikisinde tedavi bitiminde ve 3 ay sonrasında VAS hareket, VAS istirahat, VAS gece, NSP ağrı, WOMAC A ,WOMAC B, NSP emosyonel reaksiyon skorlarında anlamlı azalma izlendi. Sıcak paket grubunda NSP ağrı ve NSP emosyonel reaksiyon skorları tedavi bitiminde ve 3 ay sonrasında istatistiksel anlamlı olarak azaldı, ancak tedavi sonrası elde edilen iyilik halinde 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi.
4. 15 m yürüme süresi, WOMAC C, NSP uyku, NSP fiziksel aktivite üzerine olan olumlu etki sıcak paket grubunda sadece tedavi bitiminde izlenirken çamur paketi grubunda 3.ayda devam etmekteydi.
5. NSP Sosyal İzolasyon değerinde çamur paketi grubunda tedavi öncesine göre tedavi bitiminde anlamlı azalma izlenirken, 3.ay değerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. 3. ay değerinde tedavi bitimine göre anlamlı artma saptandı. Sıcak paket grubunda NSP sosyal izolasyon skorlarında anlamlı değişiklik izlenmedi.
6. NSP enerji düzeyinde sadece çamur paketi gurubunda anlamlı düzelme izlendi. Bu düzelme 3.ayda da devam etmekteydi.
7. Hastaların diz fleksiyon ve ekstansiyon değerlerinde iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmedi.

**8.** Parasetamol tablet kullanımını açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

**9.** Hastaların serum YKL-40 düzeylerinde sıcak paket grubunda tedavi öncesi değerlere göre 3. ay değerlerde istatistiksel anlamlı artış izlendi. Çamur paketi grubunda anlamlı değişiklik saptanmadı.

**10.** Hastaların hsCRP düzeylerinde tedavi gruplarında tedavi sonrası ve 3.ay değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı.

**11.** Çamur paketi grubunda, 3. ay CTX-II değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki değerlere göre istatistiksel anlamlı azalma mevcuttu. Sıcak paket grubunda istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı.

## 7) ÖZET

### DİZ OSTEOARTRİT HASTALARINDA

### ÇAMUR PAKETİ TEDAVİSİNİN AĞRI, FONKSİYON, ENFLAMASYON

### VE KIKIRDAK YIKIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Gonca ÖDEMiŞ GÜNGEN

**Amaç:** Diz osteoartritte çamur paketi tedavisinin etkinliğini araştırmak ve YKL-40, hsCRP ve CTX-II düzeylerine etkisini belirlemek

**Gereç ve Yöntem:** Diz OA tanısı olan 50 hasta, randomize olarak iki gruba ayrıldı. 25 hasta Umut Termal Otel'de (Denizli-Sarayköy) mineralden zengin çamur paketi ile tedavi edildi. 25 hastaya ise kliniğimizde sıcak paket tedavisi uygulandı. Çamur paketi ve sıcak paket haftada 6 gün, 2 hafta süreyle, toplam 12 seans uygulandı. Eklem hareket açıklığı, 15 m yürüme süresi, VAS, WOMAC, Nottingham Sağlık Profili, serum YKL-40 ve hsCRP seviyeleri, idrar CTX-II seviyesi tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonra değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki grupta, diz ağrısında hem tedavi bitiminde hem de 3. ay takibinde VAS ve WOMAC ağrı skorlarında anlamlı azalma izlendi ( $p<0.05$ ). Fonksiyonel parametrelerde (15 m yürüme süresi, WOMAC fonksiyonel kapasite ve NSP fiziksel aktivite) sıcak paket grubunda sadece tedavi bitiminde istatistiksel anlamlı düzelme izlenirken, çamur paketi grubunda bu iyilik hali 3.aya kadar sürmekteydi ( $p<0.017$ ). WOMAC fonksiyonel indeksde tedavi sonrası ve 3. ay değerlerde çamur paketi lehine istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0.05$ ).

Serum YKL-40 seviyeleri sıcak paket grubunda 3. ayda anlamlı olarak yükseldi ( $p<0.05$ ). Çamur paketi grubunda istatistiksel anlamlı artış yoktu ( $p>0.05$ ). hsCRP seviyelerinde her iki grupta da istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0.05$ ). İdrar CTX-II seviyeleri çamur paketi

grubunda 3. ayda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlere göre istatistiksel anlamlı olarak azaldı ( $p<0.017$ ).

**Sonuç:** amur paketi ve sıcak paket tedavileri diz OA semptomatik tedavisinde etkili bulunmuşlardır. Fonksiyonel durumda sadece çamur paketi tedavisi uzun dönemde etkili bulunmuştur. Serum YKL-40 ve hsCRP seviyeleri ile idrar CTX-II seviyeleri gonartrozlu hastalarda yüksek bulunmuştur. 3. ayda sıcak paket grubunda YKL-40 seviyesinin artması, çamur paket grubunda ise anlamlı değişiklik olmaması yanı sıra çamur paketi grubunda CTX-II seviyesinin uzun dönemde azalması, sıcak paket grubunda kıkırdak yıkımının sürdüğünü ve çamur paketi tedavisinin diz OA progresyonunu yavaşlattığını düşündürmektedir.

Çalışmamız amur paketi tedavisini sıcak paket tedavisine üstünlüğünü göstermiştir. Diz OA hastalarında çamur paketi tedavisi ağrıyı azaltıp, fonksiyonu düzeltip, kıkırdak yıkımını azaltabilir. Bu muhtemelen çamur içeriğindeki minerallerin özel etkilerine bağlıdır.

## 8) SUMMARY

### EFFECTS OF MUD COMPRESS THERAPY ON PAIN, FUNCTION, INFLAMMATION AND CARTILAGE DEGRADATION IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Gonca ÖDEMiŞ GÜNGEN

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of treatment with mud compress for osteoarthritis of the knee and to determine whether mud compress influences levels of YKL-40, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and CTX-II.

**Material and Methods:** Fifty patients with the diagnosis of knee osteoarthritis were randomly assigned to 2 groups. Twenty five patients were treated with local natural mineral-rich mud compress in the thermal resort of Umut Termal (Denizli, Turkey) and 25 patients with hot pack. Mud compress and hot pack were applied for 6 days a week for 2 weeks as a total of 12 sessions. Patients were assessed at baseline, after the 2 weeks treatment period, and 3 months after the treatment. VAS, range of motion, 15 m walking time, WOMAC index, Nottingham Health Profile, serum levels of YKL-40 and hsCRP and urine levels of CTX-II were assessed.

**Results:** A significant reduction in knee pain (VAS and WOMAC pain scores) was observed in both groups in all assessments ( $p < 0.05$ ). While a significant improvement is found in the functional parameters (15 meters walking time, WOMAC functional capacity) of the hot pack group two weeks after the treatment compared to pretreatment levels; improvement was found to persist only in mud compress group as long as three months after the treatment ( $p < 0.017$ ). Statistically significant differences were detected in WOMAC functional capacity index of the mud compress group compared to hot pack group both two weeks and three months after the treatment ( $p < 0.05$ ). Serum levels of YKL-40 increased significantly only in hot pack group at 3 months after the treatment period ( $p < 0.05$ ). In mud compress

group there was no significant increase ( $p>0.05$ ). No significant change was seen in hsCRP levels in both groups during the whole follow up period ( $p>0.05$ ). Urine levels of CTX-II decreased significantly in mud compress group both two weeks and three months after treatment compared to pretreatment levels.

**Conclusion:** Mud compress and hot pack therapy are both demonstrated to be effective in symptomatic treatment of knee osteoarthritis until the end of the treatment period. Whereas only the mud compress therapy was shown to be effective in functional status over time. This is the first study using hsCRP, YKL-40, CTX-II in monitoring efficacy of mud compress therapy. hsCRP, as an inflammation marker, was not affected in both groups. Increased serum levels of YKL-40 three months after the treatment might indicate persistence of cartilage degradation in the hot pack group. Unchanging YKL-40 level, decreasing CTX-II level mud compress therapy seems to slow down the progression of knee osteoarthritis in long term follow up. Our study demonstrated the superiority of mud compress therapy compared to hot pack therapy in the treatment of osteoarthritis of the knee, probably due to the specific effects of the minerals found in this mud.

Our data suggested that treatment with mud compress may relieve pain and improve the function, moreover it may decrease the ongoing cartilage loss in patients with knee osteoarthritis as evidenced by YKL-40 and CTX-II levels.



## 9-KAYNAKLAR

- 1) Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yigit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 60-5.
- 2) Bellometti S, Cecchettin M, Galzigna L. Mud pack therapy in osteoarthrosis, changes in serum levels of chondrocyte markers. *Clin Chim Acta* 1997; 268: 101-6.
- 3) Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, Richelmi P, Berte F. Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000; 20: 69-80.
- 4) Bellometti S, Richelmi P, Tassoni T. Production of matrix metalloproteinases and their inhibitors in osteoarthritic patients undergoing mud bath therapy. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 77-94.
- 5) Vignon E. Is glycoprotein YKL40 a new marker for joint disorders? *Joint Bone Spine* 2001; 68: 454-6.
- 6) Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 553-9.
- 7) Nakamura H, Nishioka K. Effects of glucosamine/chondroitin supplement on osteoarthritis: involvement of PGE2 and YKL-40. *Japanese Journal of Rheumatism and Joint Surgery* 2002; 21: 175.
- 8) Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Christgau S, Christiansen C et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2471-8.

- 9) Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 619-26.
- 10) Gineyts E, Mo JA, Ko A, Henriksen DB, Curtis SP, Gertz BJ et al. Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 857-61.
- 11) Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 516-523.
- 12) Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard Set al. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 828-31.
- 13) Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas P D, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 619-626.
- 14) Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 99-105.
- 15) Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 477-486.
- 16) Ege R. *Diz Sorunları*. Ankara: Dizgi Baskı, 1998: 27-53.
- 17) Taner D. *Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi*. Ankara: MedicoGraphics, 1996: 140-142.

- 18) Dere F. Anatomi. Adana: Nobel Kitabevi, 1988: 212-225.
- 19) Karaarslan Y, editör. Osteoartrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2000.
- 20) Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.
- 21) Aksu K. Osteoartrit. Editörler: Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji. İzmir: Güven Kitabevi, 2003: 617-634.
- 22) Kuettner KE, Thonar EJ-MA. Cartilage Integrity and Homeostasis. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. London: Mosby, 1998:8.6.1-8.6.16
- 23) Pelletier JP, Martel Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. Arthritis Rheum 2001; 44: 1237-47.
- 24) Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. Am J Phys Med Rehabil 2006; 85: 2-11.
- 25) Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. Curr Opin Rheumatol 2003;15: 628-33.
- 26) Atay MB. Osteoartrit. Editörler: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1805-1830.
- 27) Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. Crit Rev Clin Lab Sci 2005; 42: 279-309.

- 28) Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15: 641-6.
- 29) Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 346-56.
- 30) Chevalier X, Conrozier T. Biological markers for osteoarthritis: an update. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 106-9.
- 31) Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 953-68.
- 32) Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2613-24.
- 33) Volck B, Ostergaard K, Johansen JS, Garbarsch C, Price PA. The distribution of YKL 40 in osteoarthritic and normal human cartilage. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:171-9.
- 34) Volck B, Johansen JS, Stoltenberg M, Garbarsch C, Price PA, Ostergaard M et al. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 203-14.
- 35) Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 949-55.

- 36) Nakamura H, Nishioka K. Effects of Glucosamine/Chondroitin Supplement on Osteoarthritis: Involvement of PGE2 and YKL-40. *Japanese Journal of Rheumatism and Joint Surgery* 2002; 21: 175-184.
- 37) Hanna FS, Bell RJ, Cicuttini FM, Davison SL, Wluka AE, Davis SR. High sensitivity C-reactive protein is associated with lower tibial cartilage volume but not lower patella cartilage volume in healthy women at mid-life. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 27.
- 38) Wolfe F. The C reactive protein but not erythrocyte sedimentation rate is associated with clinical severity in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *J Rheumatol* 1997; 8: 1486-8.
- 39) Sowers M, Jannusch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 595-601.
- 40) Conrozier T, Chappuis-Cellier C, Richard M, Mathieu P, Richard S, Vignon E. Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 759-65.
- 41) Sharif M, Shepstone L, Elson CJ, Dieppe PA, Kirwan JR. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 71-4.
- 42) Peat G, Thomas E, Duncan R, Wood L, Hay E, Croft P. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1363-7.
- 43) EULAR Recommendations 2003:an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing

Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-1155.

44) Zhang KM, Arden NK, Doherty M. Does paracetamol reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis* 2003; 63: 901-7.

45) Kirazlı Y. Diz Osteoartritinin Medikal Tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51: 40-43.

46) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki MB, F.R.C.P, Abramson S, Altman RD et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part 2: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 137-162.

47) Güven Z. Osteoartritte Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçların Akılcı Kullanımı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51: 35-39.

48) Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1370-7.

49) Grace D, Rogers J, Skeith Konjonktiva, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomised clinical trial in patient with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999; 26: 2659-63.

50) Waikakul S, Penkitti P, Soparat Konjonktiva, Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthrosis: a paralel study of ketoprofen gel and diclofenac gel. *J Med Assoc Thai* 1997; 80: 593-7.

51) Dickson DJ. A double blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1991; 49: 199-207.

- 52) Deal CL, Schinitzer TJ, Lipstein E, Eibold JR, Stevens RM, Levy MD et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther* 1991; 13: 383-95.
- 53) Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004 10; 328: 869.
- 54) Jan MH, Chai HM, Wang CL, Lin YF, Tsai LY. Effects of repetitive shortwave diathermy for reducing synovitis in patients with knee osteoarthritis: an ultrasonographic study. *Phys Ther* 2006; 86: 236-44.
- 55) Draper DO, Schulties S, Sorvisto P. Temperature changes in deep muscles of humans during ice and ultrasound therapies; an in vivo study. *J. Orthop Sports Phys Therapy* 1995; 21: 153-7.
- 56) Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, Marchand S, Judd M, Wells G et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004522.
- 57) Lange U, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Balneotherapy in rheumatic diseases-an overview of novel and known aspects. *Rheumatol Int* 2006; 26: 497-9.
- 58) MZ Karagülle, M Karagülle. Balneotherapy and spa therapy of rheumatic diseases in Turkey: a systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004; 11: 33-41.
- 59) Karagülle Z, Doğan M. *Kaplıca Tıbbı ve Türkiye Kaplıca Rehberi*. Nobel Kitabevi, 2007.
- 60) Karagülle M, Karagülle MZ, Karagülle O, Dönmez A, Turan M. A 10-day course of SPA therapy is beneficial for people with severe knee

osteoarthritis. A 24-week randomised, controlled pilot study. Clin Rheumatol 2007; 26: 2063-71.

61) Yurtkuran M, Ay A, Karakoç Y. Improvement of the clinical outcome in ankylosing spondylitis by balneotherapy. J Bone Spine 2005; 72: 303-308.

62) Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis a randomized, sham-controlled study and follow-up. Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 894-902.

63) Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, Dinler M, İşsever H et al. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. Rheumatol Int 2005; 26: 168-172.

64) Pittler MH, Karagülle MZ, Karagülle M, Ernst E. Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain: metaanalysis of randomized trials. Rheumatology 2006; 45: 880-884.

65) Karagülle MZ, Karagülle M, editors. Termal Çamurlar (Peloidler) Kursu, 2008 April 10-13, Afyonkarahisar.

66) Karagülle Z. Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.

67) Odabasi E, Turan M, Erdem H, Tekbas F. Does mud pack treatment have any chemical effect? A randomized controlled clinical study. J Altern Complement Med 2008 Jun;14: 559-65.

68) Ghersetich I, Freedman D, Lotti T. Balneology today. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 346-8.



69) Cozzi F, Carrara M, Sfriso P, Todesco S, Cima L. Anti-inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 763-6.

70) Tolomio C, Ceschi-Berrini C, Moschin E, Galzigna L. Colonization by diatoms and antirheumatic activity of thermal mud. *Cell Biochem Funct* 1999; 17: 29-33.

71) Beer AM, Junginger HE, Lukanov J, Sagorchev P. Evaluation of peat substances through human skin in vitro. *Int J Pharm* 2003; 253: 169-75.

72) Basili S, Martini F, Ferroni P, Grassi M, Scavalli AS, Strega P et al. Effect of mud-pack treatment on plasma cytokine and soluble adhesion molecule levels in healthy volunteers. *Clinica Chimica Acta* 2001; 314: 209-14.

73) Sert F. Osteoartrit hastalarında YKL-40 ve yüksek-duyarlıklı CRP (hsCRP) düzeylerinin değerlendirilmesi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi. 2008.

74) Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.

75) Gür H, Cakin N, Akova B, Okay E, Küçüköğlü S. Concentric versus combined concentric-eccentric isokinetic training: effects on functional capacity and symptoms in patients with osteoarthrosis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83 :308-16.

76) Tüzün EH, Eker L, Aytar A. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005; 13: 28-33.

77) Küçükdeveci A. Rehabilitasyonda Yaşam Kalitesi-Derleme. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005; 51: 23-29

- 78) Küçükdeveci AA, McKenna S, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000; 23: 31-8.
- 79) Ardic F, Ozgen M, Aybek H, Rota S, Cubukcu D, Gökgöz A. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2007; 27: 441-6.
- 80) Bender T, Karagülle Z, Balint P.G, Gutenbrunner C, Balint P, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int* 2005; 25: 220-224.
- 81) Bellometti S, Galzigna L. Serum levels of a prostaglandin and a leukotriene after thermal mudpack therapy. *J Investig Med* 1998; 46: 140-5.
- 82) Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M, Codish S, Sukenik S. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. *J Clin Rheumatol*. 2002; 8: 197-203.
- 83) Ghersetich I, Freedman D, Lotti T. Balneology today. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; 14: 346-348.
- 84) Beer AM, Lukanov J, Sagorchev P. Isolation of biologically active fractions from the water soluble components of fulvic and ulmic acids from peat. *Phytomedicine* 2002; 9: 653-666.
- 85) Harvey S, Weisman M, O'Dell J, Scott T, Krusemeier M, Visor J et al. Chondrex: new marker of joint disease. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 509-516.
- 86) Abe M, Takahashi M, Naitou Konjonktiva, Ohmura K, Nagano A. Investigation of generalized osteoarthritis by combining X-ray grading of the

knee, spine and hand using biochemical markers for arthritis in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 425-431.

87) Johansen JS, Hyolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 553-9.

88) Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR et al. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis and Rheumatism*, 1997; 40: 723-727.

89) Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 200-205.

90) Mouritzen U, Christaa S, Lehmann HJ, Tanko LB, Christiansen C. Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation product: influence of age, sex, menopause, hormone replacement therapy and body mass index. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 332-336.

91) Christgau S, Henroitin Y, Tanko LB, Rovati LC, Collette J, Bruyere O et al. Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine sulphate. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 36-42.

**Ek-1: Etik Kurul Onayı**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**SAYI :B.30.2.PAÜ. 0.01.00.00-200/1211**  
**KONU :Çalışma Başvurusu**

**24..12.3/2008**

**Sayın;**

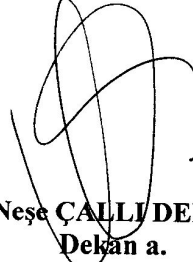
**Prof.Dr.Fusun ARDIÇ**  
**Fiziksel Tıp ve Rahabilitayon Anabilim Dalı**  
**Öğretim Üyesi**

**İLGİ:** 04.02.2008 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurduğunuz “Diz Osteoartrit Hastalarında Çamur Paketi Tedavisinin Ağrı, Fonksiyon, Enflamasyon ve Kıkırdak Yıkımı Üzerine Etkisi” konulu çalışmanız Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'nın 25.02.2008 tarih ve 03 sayılı kurul toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın yapılmasında **TIBBİ ETİK AÇISINDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurula bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.



**Prof.Dr.Neşe ÇALLI DEMİRKAN**  
**Dekan a.**  
**Dekan Yardımcısı**

**Ek-2: WOMAC Osteoartrit İndeksi**

<b>SORULAR</b>	<b>PUAN</b>
<b>AĞRI</b>	
Yürümele	
Merdivende	
Gece yatakta	
İstirahatte	
Ayakta durmakla	
<b>SERTLİK/TUTUKLUK</b>	
Sabah ilk yürüme sırasında	
Gün içinde oturma,uzanma,dinlenme sonrası	
<b>FİZİKSEL FONKSİYON</b>	
Merdiven inme	
Merdiven çıkma	
Otururken ayağa kalkma	
Ayakta durma	
Çömelme	
Düz zeminde yürüme	
Arabaya binme-inme	
Alışverişe giderken	
Çorap giyme	
Yataktan kalkma	
Çorap çıkartma	
Yatağa yatarken	
Banyo küvetine girip çıkma	
Oturma	
Tuvalete girip çıkma	
Ağır ev işleri	
Hafif ev işleri	
<b>Toplam skor</b>	

Likert Skalası: 1-Yok 2-Hafif 3-Orta 4-Şiddetli 5-Çok şiddetli

### Ek-3: Nottingham Sağlık Profili

#### 1. Bölüm

SORU			BÖLÜM
	EVET	HAYIR	
Kendimi sürekli yorgun hissediyorum			ED
Geceleri ağrım oluyor			A
Her şey moralimi bozuyor			ER
Dayanılmaz şiddette ağrım var			A
Uyuyabilmek için ilaç alıyorum			U
Artık eğlenmeyi unuttum			ER
Kendimi çok sinirli hissediyorum			ER
Hareket etmek, pozisyon değiştirmek bana ağrı veriyor.			A
Kendimi yalnız hissediyorum			Sİ
Sadece ev içinde yürüyebiliyorum			FA
Öne eğilmek benim için zor oluyor			FA
En basit işler için bile çaba göstermem gerekiyor			ED
Sabahları çok erken saatte uyanıyorum			U
Hiç yürüyemiyorum			FA
İnsanlarla ilişki kurmakta zorlanıyorum			Sİ
Günler geçmek bilmiyormuş gibi geliyor			ER
Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum			FA
Bazı şeylere, yerlere uzanmak, yetişmek zor oluyor			FA
Yürürken ağrım oluyor			A
Bu günlerde çok kolay öfkeleniveriyorum			ER
Bana yakın hiç kimse yokmuş gibi geliyor			Sİ
Geceleri çoğunlukla uyanık oluyorum			U
Bazen kontrolümü kaybediyormuş gibi hissediyorum			ER
Ayakta durunca ağrım oluyor.			A
Kendi kendime giyinmek zor oluyor			FA

Çabucak yoruluveriyorum			ED
Uzun süre ayakta durmak bana zor geliyor (örneğin mutfakta veya otobüs beklerken gibi)			FA
Sürekli ağrım oluyor			A
Uykuya dalabilmek için uzun süre bekliyorum			U
Çevremdeki insanlara yük oluyormuşum gibi geliyor			Sİ
Geceleri endişelerim yüzünden uyuyamıyorum			ER
Hayat yaşamaya değmez gibi geliyor			ER
Gece uykularım çok kötü			U
İnsanlarla geçinmek bana zor geliyor			Sİ
Dışarıda yürümek için yardıma ihtiyacım var (baston veya bir kişi gibi)			FA
Merdiven inip çıkarken ağrım oluyor			A
Sabahları moralim bozuk ve keyifsiz uyanıyorum			ER
Otururken ağrım oluyor			A

A: Ağrı ER: Emosyonel Reaksiyon ED: Enerji Düzeyi U : Uyku FA : Fiziksel Aktivite  
Sİ : Sosyal İzolasyon

## 2.Bölüm

Mevcut sağlık probleminiz aşağıdaki sorunlara yol açıyor mu?	EVET	HAYIR
İş hayatı		
Evdeki sorumluluklar ( yemek , temizlik v.s )		
Sosyal hayat (dışarı çıkma , arkadaş ziyareti )		
Ev hayatı ( evdeki diğer kişilerle ilişkiler )		
Cinsel yaşam		
Hobileriniz (spor , resim v.s )		
Tatil (yaz , kış hafta sonu tatilleri )		

#### **Ek-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

##### **Araştırmanın Konusu:**

Diz osteoartrit hastalarında çamur paketi tedavisinin ağrı, fonksiyon, enflamasyon ve kıkırdak yıkımı üzerine etkisi

Diz osteoartriti ağrı ve eklemdaki kısıtlılıklar nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Çamur paketi ve sıcak paket tedavisi yapılan çeşitli çalışmalarda etkili bulunmuştur. Biz de bu iki tedavi yönteminin etkinliklerini karşılaştırmak için sizi rastgele tedavi gruplarına alacağız. 2 hafta süreyle günde 20 dk olmak üzere her iki dizinize 12 seans çamur paketi veya sıcak paket tedavisi uygulayacağız. Tedavi öncesi ve sonrası kanınızda ve idrarınızda bazı parametrelerde değişiklikler olup olmadığına bakılacaktır. Sizden 5'er ml olmak üzere 2 tüpe kan alınacaktır. Bu işlemin size herhangi bir zararı olmayacaktır. Tedaviniz hekim gözetiminde yapılacak olup, bu tedavi ile herhangi bir yan etki beklenmemektedir. Tetkik ve tedavi için ücret talep edilmeyecektir. Tedaviniz süresince ağrınız olduğunda, parasetamol ( parol tb ) kullanımına izin verilecektir. Yapılacak analiz sonuçları arzu edildiğinde size bildirilecektir. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da çalışmadan istediğiniz zaman çıkmanız durumunda tedaviniz kesinlikle etkilenmeyecektir.

##### **Araştırmanın yürütücüleri :**

a) Sorumlu yürütücü : Prof. Dr. Füsun ARDIÇ

b) Diğer araştırmacılar : Araş Gör Dr. Gonca Ödemiş GÜNGEN

Prof. Dr. Simin ROTA

Gönüllüye araştırma öncesi gerekli bilgileri veren yukarıdaki metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapılmıştır. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

##### **Gönüllünün :**

Adı –soyadı :

İmzası:

Adresi :

Tel ( varsa ):

##### **Açıklamayı yapan araştırmacının :**

Adı- soyadı :

İmzası:



