

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ OSTEOARTRİTİNDE TERAPOTİK ULTRASON
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Seda BİÇER BAĞAN

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE TERAPÖTİK ULTRASON
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seda BİÇER BAĞAN

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Merih ÖZGEN

ESKİŞEHİR

2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Seda BİÇER BAĞAN' a ait "Diz Osteoartritinde Terapotik Ultrason Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri BaŐkanı Prof. Dr. Funda TAŐÇIOĐLU
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD
Üye Doç. Dr. Onur ARMAĞAN
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD
Üye Doç.Dr. Merih ÖZGEN
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../2013
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof.Dr.Bekir YAŐAR
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskiőehir Osmangazi Öniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapmıő olduğum uzmanlık eğitimim sűresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gűsteren sayın hocalarım Prof. Dr. Funda TAŐŐCIOėLU, Doç. Dr. Onur ARMAėAN ve Doç. Dr. Merih ŐZGEN'e, biyokimyasal serum rnemlerinin çalıőılmasında yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Őzkan ALATAŐ ve araőtırma görevlisi arkadaşım Dr. Műge BEKMEZ'e, tez istatistiklerimin yapılmasında yardımcı olan Ahmet MUSMUL'a, tez hastalarımı bulmam konusunda yardımlarını esirgemeyen blűmdeki araőtırma görevlisi doktor arkadaşlarıma sonsuz űkranlarımı sunarım.

ÖZET

Biçer Bağan, S. Diz Osteoartritinde Terapotik Ultrason Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Bu çalışma, diz osteoartritinde, terapotik sürekli, kesikli ve plasebo ultrason uygulamasının, klinik ve biyokimyasal etkinliğini karşılatırmak amacıyla yapılmıştır. Diz OA tanısı alan 30 hasta üç gruba ayrıldı. 1. gruba sürekli ultrason (1MHz,2W/cm²); 2.gruba kesikli ultrason(1MHz,2W/cm²,1:4); 3.gruba ise plasebo ultrason tedavisi uygulandı. Tüm gruplar 10 gün (5 dakika/seans) tedavi aldı. Hastalar tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası (TS) ve tedavi sonrası 1.ayda VAS, WOMAC, 20 m yürüme süresi, Kısa FORM-36, serum hs-CRP, COMP, MMP-1 ,MMP-3 ve idrar CTX-II düzeyleri ile değerlendirildi. Birinci grupta, TÖ ile TS arasında VAS (yürüme,istirahat), WOMAC (ağrı, tutukluk,fiziksel fonksiyon,total), SF-36 (ağrı, genel sağlık) skorlarında; 2.grupta, TÖ ile TS 1.ay arasında VAS(istirahat), WOMAC(fiziksel fonksiyon,total), SF-36(ağrı), TÖ ile TS arasında VAS(yürüme), WOMAC(ağrı) skorlarında; 3. grupta, TÖ ile TS arasında VAS(yürüme), WOMAC(ağrı,tutukluk,fiziksel fonksiyon), TÖ ile TS 1.ay arasında WOMAC(total), 20 m yürüme süresi, SF-36(ağrı,sosyal rol fonksiyonu) skorlarında anlamlı fark saptandı. Biyokimyasal belirteçlerde üç grupta da grup içi değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmazken; gruplar arası değerlendirmede ise COMP açısından plasebo tedavisi ile sürekli ultrason tedavisi arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda plasebo lehine anlamlı fark saptandı. Klinik değerlendirmelerimizde gruplar arası fark WOMAC(ağrı) skorlarında grup I ile grup II arasında grup II lehine fark saptandı. Çalışmamızın sonucunda; diz osteoartritinde terapotik ultrason tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Klinik parametreler üzerine ise olumlu etkisi olmakla birlikte plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: diz osteoartriti, terapotik ultrason, kartilaj belirteci

ABSTRACT

Biçer Bağan, S. Evaluation of Effects of Therapeutic Ultrasound Treatment in Knee Osteoarthritis: ESOGÜ Medical School, Physiotherapy and Rehabilitation Department, Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2014. This study evaluates effects of therapeutic ultrasound (continue, pulsed, placebo) treatment on the clinical and biochemical parameters in knee osteoarthritis. 30 patients (30-70 aged) diagnosed with knee osteoarthritis were randomly separated into three groups. The 1st group includes 10 patients given continue ultrasound treatment (1 MHz, 2W/cm²), the 2nd group consists of 10 patients given pulsed ultrasound treatment (1MHz, 2 W/cm², 1:4) and 3th group includes 10 patients given placebo ultrasound treatment (switch off). The patients were assessed before, after and one month after the treatment with VAS (rest and walking), WOMAC (pain, stiffness, physical function, total), 20 m walking time, Short Form-36 (physical functioning, physical role, emotional role, vitality, mental health, social role functioning, bodily pain, general health), Rango of motion, bilateral knee diameter measurement, COMP, Hs CRP, MMP-1, MMP-3 levels in serum and CTX-II levels in urine. Following the treatment, significant improvement was observed in VAS (walking,rest), WOMAC (pain, stiffness, physical function, total), Short Form-36 (pain and general health) before and after treatment in the first group; VAS(rest) before and one month after treatment, VAS (walking), WOMAC (pain) before and after treatment, WOMAC (physical function,total), Short Form-36 (pain) before and one month after treatment in group II; VAS (walking), WOMAC (pain, stiffness, physical function) before and after treatment, WOMAC (total), 20 m walking time, Short Form-36 (pain, social role functioning) before and one month after treatment in group III. In comparison between the groups, significant differences was found in WOMAC (pain) between group I and group II and COMP levels between group I and group III. As a result, our study demonstrated that therapeutic ultrasound treatment is ineffective on biochemical parameters. It is effective in the clinical parameters, however it is not superior to the placebo treatment.

Keywords: knee osteoarthritis, therapeutic ultrasound, cartilage marker

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi	
2.1.1. Eklem Kapsülü	
2.1.2. Kemik Yapılar	
2.1.3. Eklem Dış ve İç Bağları	
2.1.4. Menisküsler	
2.1.5. Diz eklemi kasları	
2.1.6. Sinovyal zar ve sinovyal sıvı	
2.1.7. Eklem Kartilajı	
2.2. Osteoartrit	
2.2.1. OA sınıflandırılması	
2.2.2. Risk Faktörleri	
2.2.3. Osteoartrit Patogenezi	
2.2.4. Osteoartritte Biyokimyasal Belirteçler	
2.3. Diz Osteoartriti	
2.3.1. Klinik bulgular	
2.3.2. Tanı kriterleri	
2.3.3. Laboratuvar	
2.3.4. Radyolojik bulgular	
2.4. Diz OA de tedavi yaklaşımları	

2.4.1. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri

2.4.2. Farmakolojik Tedaviler

2.4.3. Cerrahi Tedavi

2.4.4. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

3.3. Çalışma Dizaynı

3.4. Randomizasyon

3.5. Tedavi Protokolü

3.6. Değerlendirme Parametreleri

3.6.1. Laboratuvar Değerlendirme Parametreleri

3.6.2. Vizüel Analog Skalası (VAS)

3.6.3. WOMAC Osteoartrit İndeksi

3.6.4. KISA FORM – 36

3.6.5. Yirmi Metre Yürüme Süresi

3.6.6. Eklem Hareket Açıklığı Ölçümü

3.6.7. Diz Çevresi Ölçümü

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

KAYNAKLAR

EKLER

EK 1: Kısa Form 36(SF-36)

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	Amerikan Romatizma Derneği
ANA	Antinükleer antikor
BCP	Bazik kalsiyum fosfat
BSP	Kemik sialoprotein
CDGF	Kondrosit derive büyüme faktörü
CGF	Kondrosit büyüme faktörü
COMP	Kartilaj oligometrik matriks proteini
CPPD	Kalsiyum pirofosfat depozisyonu
CRP	C reaktif protein
CTX-2	Tip 2 kollajen C terminal çapraz bağ telopeptidi
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FTR	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
GAG	Glukozaminoglukan
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
İL-1 β	İnterlökin-1 beta
iNOS	Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
KGL	Kellgreen Lawrence sınıflaması
MMP	Matriks metalloproteinaz
MSM	Metilsülfonilmetan
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
OA	Osteoartrit
OARSİ	Osteoarthritis Research Society International
PGE2	Prostaglandin E2
PICP	İnterlökin C propeptit
PINP	İnterlökin N propeptit
PYD	Piridinolin
PG	Prostaglandin
RA	Romatoid Artrit

RF	Romatoid faktör
SF-36	Kısa Form-36
SOAİİ	Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
TGF- β	Transforming büyüme faktörü-beta
Th1	T-helper 1
Th2	T-helper 2
Th3	T-helper 3
TIMP	Doku metalloproteaz inhibitörleri
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
TÖ	Tedavi öncesi
TRASD	Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
TS	Tedavi sonrası
VAS	Vizüel analog ağrı skalası
VKI	Vücut kitle indeksi
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Diz ekleminin 3n ve arkadan g3r3n3Ő3

TABLÖLAR

Sayfa

- 2.1. Kemik, Kıkırdak ve Sinovyal Doku Yapım ve Yıkım Belirteçleri
- 2.2. Kellgren Lawrance radyolojik evreleme sistemi
- 3.1. WOMAC osteoartroz indeksi
- 4.1. Hastaların demografik özellikleri
- 4.2. Hastaların Tedavi Öncesi Biyokimyasal Değerlendirilmesi
- 4.3. Hastaların Tedavi Öncesi Klinik, Fonksiyonel, Yaşam kalitesi Değerlendirmesi
- 4.4. Hastaların Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Tedavi Sonrası 1.ayda Klinik, Fonksiyonel, Yaşam kalitesinin Grup içi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi
- 4.5. Hastalarda Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Tedavi Sonrası 1.ayda Biyokimyasal Belirteçlerin Grup içi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi

1.GİRİŞ

Osteoartrit (OA); genetik, mekanik ve biyokimyasal faktörlerin etkisi ile ileri yaşlarda oldukça sık görülen ve sıklıkla diz eklemine tutan, eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır(1-4).

Osteoartritte primer değişiklik özellikle kartilaj ve subkondral kemiktedir. Kartilajın matriks yapım ve yıkımı arasındaki dengenin katabolik süreç lehine bozulması, sinovium ve kondrositlerden kartilaj yıkımını lokal olarak arttıran inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir (5). Osteoartritin tanısında özgül laboratuvar yöntemler olmamasına karşın erken tanı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi gibi amaçlarla kullanılan çeşitli biyokimyasal belirteçler vardır(6). Osteoartritin tanısında en yaygın kullanılan, Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) önerileridir. Tanı; klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin kombinasyonuna dayanır (7) .

Diz OA'sının tedavisinde amaç; ağrı ve sabah tutukluğunu azaltmak, eklem hareket açıklığı ve kas gücünü korumak ya da yeniden kazandırmak, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılığı ve hastalık progresyonunu azaltmaktır. Bu amaçla hasta eğitimi, diyet, fizik tedavi ajanları, tedavi edici egzersizler, medikal ve cerrahi tedavi programları tek tek ya da kombine olarak uygulanır(8-10). Terapotik ultrason; diz OA'sının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir fizik tedavi ajanıdır. Yapılan çalışmalarda, ultrasonun klinik etkilerinin yanında kıkırdak rejenerasyonu üzerine de olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir(11,12).

Biz çalışmamızda; diz OA'sında uygulanan kesikli ve sürekli terapotik ultrason kullanımının, klinik ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkilerini karşılaştırarak araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi

Diz eklemi, menteşe (ginglimus) tipi bir eklemdir. Femur kondillerinden geçen transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılır. Diz 30° fleksiyonda iken abdüksiyon, addüksiyon ve rotasyona da izin verir (13). Eklem fonksiyon ve stabilitesi, statik yapılar (kemik, kapsül, menisküs ve bağlar) ve dinamik yapılar (kas ve tendonlar) tarafından sağlanır (14).

2.1.1. Eklem Kapsülü

Fibröz yapıdaki eklem kapsülü, tendon ve bağların yapısına katılmasıyla daha da güçlenmiştir. Ancak çevreden gelen bu lifler kapsülün her tarafına eşit olarak dağılmadığından kapsülün her tarafı aynı kalınlık ve sağlamlıkta değildir (13).

2.1.2. Kemik Yapılar

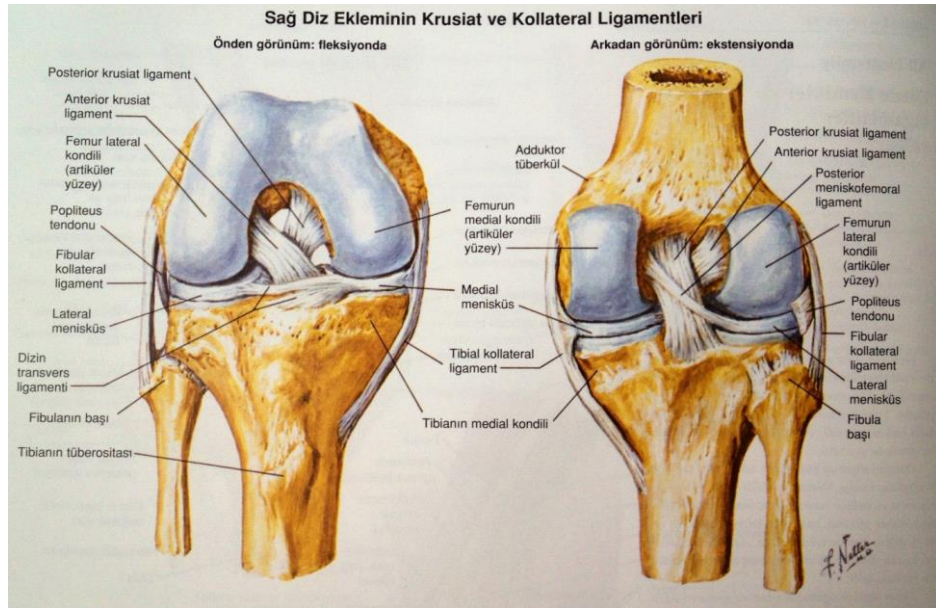
Diz eklemının konveks yüzü femurun kondillerine, konkav yüzü de tibianın üst ucuna aittir. Üçüncü kemik olarak önde patella da eklemeye katılır. Femurun alt yüzünde tibia ile eklemleşen ve U şeklindeki derin interkondiler fossa ile ayrılan medial ve lateral femoral kondiller yer alır. Femur alt ucundaki açılanmadan dolayı femur ve tibia shaftları arasında 5-8° lik bir valgus açısı oluşur. Dizilimdeki bu farklılık iki kondilin hareketlerinde farklılığa neden olarak tam ekstansiyonda femurun tibia üzerinde iç rotasyonunu sağlar.

Tibia platosuna üstten bakılınca medial ve lateral olmak üzere iki yüzey görülür. Medial kondil yüzeyi oval, derin ve daha konkav ve medial menisküsle uyumludur. Bu şekilde medial femoral kondil ile daha sıkı bir eklemleşme sağlanmış olur. Lateral kondil yüzeyi ise yuvarlak ve hafifçe konvekstir, femoral kondille uyumlu değildir. Ancak bu konveksite lateral femoral kondilin fleksiyonda iyi bir kayma (*roll-back*) yapmasına olanak sağlar (15).

Patella diz eklemi önünde, tabanı yukarı bakan üçgen şeklinde olup kuadriseps femoris tendonunun derin lifleri arasına yerleşmiştir. Patella kuadriseps femorisin tendonunu diz eklem ekseninden uzaklaştırır ve tendonun tuberositas tibiaya yapışırken oluşturduğu insersiyon açısını büyütür, kas kuvvetini artırır. Ayrıca tendonu eklemden ayırarak tendonun sürtünmesine engel olur, eklemi dışarıdan gelebilecek mekanik etkilerden korur (16).

2.1.3. Eklem Dış ve İç Bağları

Dış bağlar patellar, medial ve lateral ligamanlardır. Patellar ligaman, eklem stabilitesinde en fazla rol alan bağıdır. Medial kollateral ligaman, eklemde medial stabiliteyi sağlarken lifleri medial menisküsle bağlantılıdır ve yaralanmasında medial menisküs yaralanması da izlenir. Lateral kollateral ligaman ise tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlayan en önemli yapıdır (17). İç bağlar; ön ve arka çapraz bağılardır. Ön çapraz bağ, femurun tibia üzerinde öne doğru hareketini engeller, dizi ekstansiyonda stabilize eder ve iç-dış rotasyonları kontrol eder. Diz fleksiyonda iken gevşek, tam ekstansiyonda gergindir. Arka çapraz bağ posterior stabiliteyi sağlar ve dizin fleksiyonuna yardım eder. Bağın ön lifleri dizin ekstansiyonunda gevşek, fleksiyonda gergindir. Arka lifleri ise ekstansiyonda gerilir. Ön ve arka çapraz bağlar mekanik stabilizasyonu sağlamanın yanısıra yapılarında bulunan mekanoreseptörler sayesinde propriosepsiyon duyusunun sağlanmasında da önemli rol almaktadır (13).



Şekil 2.1: Diz eklemine ön ve arkadan görünüşü (18)

2.1.4. Menisküsler

Fibrokartilajinöz yapıdaki menisküsler tibia ile femur arasındaki basıncı dağıtmaya, eklem elastisitesini arttırmaya ve lubrikasyona yardım ederler. Periferleri kalın ve konveks, iç kenarları serbest ve incedir (15). İç menisküs yarım ay şeklindedir, dış menisküse göre daha az hareketlidir ve sık yaralanır. Dış menisküs

çember biçimindedir ve eklem kapsülüne gevşek olarak yapıştığı için daha hareketlidir (13).

2.1.5. Diz Eklemi Kasları

M. kuadriseps femoris: M. vastus medialis, M. vastus lateralis, M. vastus intermedius ve M. rektus femoris tarafından oluşturulan uyluğun dört başlı kası, diz eklemine ana ekstansörüdür (15). Sinir innervasyonu N. femoralis (L2-L4) tarafından sağlanır. Ekstansiyona tensor fascia lata kası da katkıda bulunur.

Hamstring grubu kaslar (m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoris) dizin fleksiyonundan sorumludur. İç rotatörler; m. popliteus, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius ve m. gracilis'tir. Dış rotatörler ise m. biceps femoris ve m. tensor fascia lata'dır. M. biceps femorisin kısa başı haricinde tüm hamstring grubu kasların sinir innervasyonu n. tibialis tarafından sağlanır. M. biceps femorisin kısa başını ise n. peroneus communis innerve eder (17).

2.1.6. Sinovial Zar ve Sinovial Sıvı

Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, kemiğin eklem içi kısmında bulunan ancak eklem kartilajını örtmeyen, damardan zengin bir bağ dokudur. Subsinovyal tabakadaki yoğun damar ağı sinovyal kaviteye kan elemanlarının taşınması ve sinovyal sıvı oluşumundan sorumludur. Sinovyal tabakada bulunan sinoviositler, sinovyal sıvının şekillenmesi ve lubrikasyon mekanizmasında önemli rol oynayan hiyaluronanın sentez ve salınımından sorumludur. Vücutta en geniş ve karışık yapıları sinovyal zar, diz eklemindedir.

Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite hiyalüronik asit içeriğine bağlıdır. Sinovyal sıvı miktarı en fazla bulunduğu diz eklemine bile 2-4 ml'yi geçmemektedir (19).

2.1.7. Eklem Kartilajı

Kartilaj tekrarlayıcı sürtünme ve deformasyona dirençli bir yapıya sahiptir. Fizyolojik şartlarda orjinal ağırlığının %20'sine kadar komprese olabilir. Eklem kıkırdağı erişkinlerde çift difüzyon sistemi ile beslenir, sinir, damar ve lenfatik içermez. Kartilajın yaklaşık %80'i sudur. Kondrositler kartilaj hacminin %1'ini oluşturur. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezlerler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar (20).

Hücre dışı matriks elemanları:

- Kollajenler: Kartilaja özgü sayılan kollajen tipleri II, IX, XI. Kartilajdaki kollajenin %90-95'i tip II' dir. Kartilajın tensil gücünü ve sertliğini oluşturan esas komponenttir.
- Proteoglikanlar; agrekan, versikan, perlekan, biglikan, dekorin, fibromodulin, lumikan, prolin ve argininden zengin uç içeren lösinden zengin tekrar proteini-PRELP ve kondroadherindir. Proteoglikan ağı kompresyona dayanmayı sağlar.
- Diğer moleküller: Glukozaminoglikanlar (hyalüronik asit, kondroidin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfat), bağlantı proteini, kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP), kartilaj matriks proteini-matrilin1 ve 3, kartilaj ara tabaka proteini-CİLP, glikoprotein 39, fibronektin, tenasin-c
- Membran proteinleri; CD-44, sindekan-3, ankorinCII, integrinler şeklinde sınıflandırılabilir (3).

Histolojik olarak eklem kıkırdağı kondrositlerin dağılımı ve matriksteki morfolojik değişikliklere bağlı olarak 4 tabakadan oluşur ;

- Yüzeysel bölge (%5-10) : İnce kollajen lifleri içerir. Yüzeeye paralel seyreden kollajen fibrilleri, derin tabakalardan daha fazla tensil güç ve gerilim verir.
- Tanjansiyel (geçiş) bölgesi (%40-45) : Yuvarlak ve dağınık halde yerleşmiş hücrelerden oluşur.
- Radial (derin) tabaka (%40-45): Hücreler kısa ve düzensiz kolonlar halindedir.
- Kalsifiye kartilaj bölgesi: Subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral kemikleşme sonucu oluşmuş bir alandır. Bu bölge, subkondral kemik ve kalsifiye olmamış diğer kartilaj bölgeleri arasında mekanik tampon görevi yapar.

Yüzeeyden derine doğru gidildikçe kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar, su oranı azalır, kollajen liflerinin kalınlığı artar. En yüzeysel tabakada lifler yüzeeye paralel, derin tabakalarda ise yüzeeye dik dizilim gösterirler (21).

2.2. Osteoartrit

Eklem kıkırdağı ile subkondral kemikte yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu eklem kartilajında dejenerasyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinoviyal membran ile eklem kartilajında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (22)

2.2.1. Osteoartrit Sınıflandırması

Osteoartritin Primer veya Sekonder formuna göre yapılan sınıflandırma:

- Primer (İdiyopatik)
 - ◆ Lokalize OA (Bir eklemden ön planda)
 - Kalça (superolateral, superomedial, medial)
 - Diz (medial, lateral veya patellofemoral)
 - El (interfalangial ve / veya birinci karpometakarpal)
 - Omurga (apofizer eklemler ve/veya intervertebral disk hastalığı)
 - Diğerleri (omuz, dirsek, el bileği, ayak bileği)
 - ◆ Generalize OA (Kellgren's Sendromu)
 - El (Heberden nodülleri)
 - El, diz, spinal apofizyal eklem tutulumu
- Sekonder OA
 - Endokrin ve metabolik : Okranozis, akromegali, Wilson hastalığı, hiperparatroidizm, hemokromatozis, kristal depo hastalığı
 - Displastik : Epifizyal displazi, kondrodisplazi, doğuştan kalça çıkığı, Perthes hastalığı
 - Travmatik: Akut travma, tekrarlayıcı travmalar (mesleki, spor), postoperatif
 - İnflamatuar nedenlere bağlı: İnflamatuar artrit , enfeksiyon
 - Yapısal bozukluklar: Osteonekroz, osteokondrit
 - Bağ doku hastalıkları: Hiper mobilite sendromu, mukopolisakkaridozlar (23).

Osteoartritte spesifik tabloların sınıflandırılması ise aşağıdaki gibidir:

- İnflamatuar osteoartrit
- Eroziv osteoartrit

- Atrofik veya destrüktif osteoartrit
- Kondrokalsinozis ile birlikte olan osteoartrit
- Diğerleri (23).

2.2.2. Risk Faktörleri

Osteoartritte; yaş, cinsiyet, obezite, genetik faktörler, kemik kütlesi, diyet, östrojen, eklem bozuklukları ve travma, mesleki zorlanmalar, spor aktiviteleri, kas güçsüzlüğü ve propriyosepsiyon bozukluğu, fiziksel aktivite azlığı, kalsiyum kristalleri, hipermobilitate, sigara ve diğer hastalıklar(hipertansiyon, hiperürisemi, diyabetes mellitus,...vb) risk faktörleridir.

Yaş: Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın, OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (24,25). OA 25-34 yaş arasında %0.1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları dejeneratif eklem değişikliklerinin 2. dekatta ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir. Röntgen bulguları ise üçüncü dekatta başlar ve yaşla birlikte ilerler (24).

Cinsiyet: Genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca hastalık kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde daha ciddi seyretmekte ve primer jeneralize OA, enflamatuvar OA ve Heberden nodülleri daha sık görülmektedir (24).

Obesite: Obesite, OA için en sık görülen, değiştirilebilir risk faktörüdür. Obesite ve OA arasındaki ilişki en sık diz ekleminde olmak üzere sırasıyla diz, el ve kalça eklemlerinde belirgindir. Diz ve kalçada bunun mekanik yüklenmeyle ilişkili olduğu tahmin edilse de bazı yazarlara göre obesitenin rolü hala tartışmalıdır (26).

Genetik faktörler: Osteoartrit %60-65 oranında genetik geçiş gösterebilmektedir ve genetik etki el ve kalça OA' sında diz OA' sından daha belirgindir. Özellikle Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer jeneralize osteoartritte genetik faktörler etkili bulunmuştur. Heberden nodülleri, kadınlarda dominant erkeklerde resesif olan otozomal bir genle taşınır (19).

Kemik kütlesi: Yüksek kemik kütlesine sahip kadınlarda diz ve kalça OA gelişme riski daha fazladır (21).

Diyet: Beslenme ve OA ilişkisi, besinlerin antioksidan özellikleri ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerine dayanır. Gözleme dayalı çalışmalarda, diz OA' sı olan kişilerin plazma 25-OH vitamin D düzeyi ile eklem aralığı ve kırıldak kaybı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (27). Bir çalışmada ise vitamin D düzeyi yüksek olanlarda OA gelişimi 3 kat düşük saptanmıştır. Diyetle düşük C vitamini alımının diz OA progresyon riskini arttırmakla birlikte insidansa etkisi olmadığı izlenmiştir (28). Vitamin A, K ve E gibi antioksidan vitaminlerin, selenyumun veya bunların birlikte kullanımının OA' daki etkinliği ile ilgili ikna edici kanıtlar mevcut değildir (29).

Östrojen: Menopozdan hemen sonra OA insidansında görülen artış, östrojenin azalmasının patogeneizde rolü olduğunu düşündürmektedir (30).

Eklem bozuklukları ve travma: Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma diz OA' sının yaygın nedenlerinden biridir. Major bir travma ya da minör travma atakları dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır (21).

Mesleki zorlanmalar: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA' sının daha sık olduğu gösterilmiştir (19).

Spor aktiviteleri: Güreşçilerde servikal vertebra ile diz ve dirsek, boksörlerde karpometakarpal eklemler, bisiklet yarışçılarında patellofemoral eklem , futbolcularda diz ve ayak bileği, baletlerde talar eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur (19).

Kas güçsüzlüğü ve propriosepsiyon bozukluğu : Kuadriseps kasında zayıflık diz osteoartritli hastalarda oldukça sıktır. Bazı hastalarda da propriosepsiyon duyusunda bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu daha çok eklem içi ya da çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasar dolayısıyladır. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir (31).

Fiziksel aktivite azlığı: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar (19).

Kalsiyum kristalleri: CPPD ve bazik kalsiyum fosfat (BCP) varlığı OA' lı hastalarda kartilaj hasarını başlatabilir ya da arttırabilir. Gonartrozlu hastaların sinovyal sıvılarında %30-60 oranında BCP kristalleri bulunmuştur.

Hipermobilite: Jeneralize eklem laksitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi laksitenin arttığı hastalıklarda OA riskinin arttığı bildirilmektedir (25).

Sigara: Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır (19).

Diğer hastalıklar: OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obesiteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitusta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyarıların azalmasının sekonder OA gelişimine zemin hazırladığı bildirilmiştir (23).

2.2.3. Osteoartrit Patogenezi

Osteoartrit; kıkırdak, sinovyum ve komşu kemik gibi eklemde tüm yapılarını içeren, mekanik ve/veya enflamatuar etkilere cevap olarak gelişen dinamik bir süreçtir(beyazova 40). OA genellikle primer başlamasına rağmen bazen de bir eklem travması, enfeksiyon, herediter, gelişimsel, metabolik ve nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir.

Patogeneizde sitokinler, mekanik travma ve değişen genetik yapının etkisi olduğu ve bu faktörlerin kartilajda OA' ya özgü değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zincirini başlattığı bilinmektedir. Osteoartritte görülen değişiklikler morfolojik, biyokimyasal ve metabolik değişiklikler olmak üzere başlıca üç alt grupta incelenebilir.

Başlıca morfolojik değişiklikler; artiküler kartilaj yüzeyinde düzensizleşme, yüzeysel çatlaklarda belirginleşme, proteoglikan dağılımındaki değişimdir. Osteoartrit ilerledikçe çatlaklar derinleşir, yüzeyin düzensizliği artar, eklem kartilajı ülserleşir ve altta yatan kemik açığa çıkar. Marjinal osteofitler oluşur ve bunların üzerleri yeni oluşan, düzensiz yapıdaki hyalin kartilaj (Tip 1 Kollajen) ve fibrokartilaj ile kaplanır (22).

Zaman içerisinde gelişen eklem kartilaj kaybına biyokimyasal değişiklikler eşlik eder. Osteoartrit matriksindeki ilk değişiklik fibrilasyon öncesinde veya fibrilasyon sırasında su içeriğinin artmasıdır. Proteoglikan konsantrasyonunda % 50 veya daha fazla oranda azalma ve özellikle alt grupların hiyaluronat bağlama düzeylerinde

değişiklik dikkati çeker. Osteoartritin erken dönemlerinde kartilajın kollajen konsantrasyonlarında farklılık olmamakla birlikte; yüzeysel kollajen liflerinin düzenlerinin bozulduğu, liflerin birbirinden ayrıldığı gözlenir. Bu değişiklikler matriks sertliğini ve dayanıklılığını azaltır (32).

Kartilajın ana bileşenleri olan agregan ve tip 2 kollajenin yıkımından sorumlu mekanizmalar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu, yıkımda rol alan kollajenaz ve 25'den fazla matriks metalloproteinazlarının (MMP) tanımlanması ile patogeneizde önemli yol alınmıştır. Osteoartritik kıkırdakta MMP-1-3-9 ve 13 varlığı gösterilmiştir. Her bir kartilaj katmanında gösterilen MMP'lerin o katmana özgü rolleri olduğu düşünülmektedir. MMP'leri yapan hücreler, doku metalloproteinaz inhibitörlerini (TIMP) de üretmektedir. OA'da MMP'lerin TIMP'lere üstünlüğü şeklinde bir dengesizlik gelişmekte ve bu durum da kartilaj ve kemik hasarına yol açmaktadır (33). Osteoartritin şiddeti arttıkça, kondrositler tarafından sentezlenen matriks metalloproteinaz sekresyonu belirgin ölçüde artar ve metabolik değişiklikler devreye girmiş olur (34).

Osteoartritte en temel proinflatuar sitokinler; İnterlökin-1beta (İL-1 β) ve Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α)'dır. İL-1 β ; PG (prostoglandin) sentezini azaltmakta, kartilajın matriks onarımını bozmakta ve erozyona yol açmaktadır. Ayrıca İL-1 β etkisi altında yapılan tamir, hiyalin yerine fibröz karakterde olmaktadır. Monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen TNF- α , kollajen yapımını ve agregan sentezini baskılayıp kondrositlerden PGE₂ ve İL-6 üretimini artırır. Ancak TNF- α 'nın etkisi İL-1 β 'ya göre on kat daha zayıftır.

Osteoartrit gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer bir sitokin olan nitrik oksit (NO) birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol alan bir mediyatördür. Kartilaj dokusunda da yüksek miktarda NO üretildiği bilinmektedir. NO'nun kartilaj matriks makro moleküllerinin sentezini inhibe ettiği, MMP aktivitesini artırdığı, kondrosit apoptozisini uyardığı gösterilmiştir. Özetle NO, kartilaj dokuda anabolik süreci baskılayarak katabolik süreci hızlandırmaktadır (32).

Normal kartilajda yapım ve yıkım eşitken OA'da ise yıkım fazladır ya da yapım azdır. Antiinflatuar sitokinler (İL-4, İL-10, İL-13) ve büyüme faktörleri kartilaj onarımına katkıda bulunur. Kartilajı stimüle eden büyüme faktörlerinden (BF) ilk tanımlananlar somatomedinlerdir. Somatomedin-C veya diğer adıyla insüline

benzeyen büyüme faktörü-1 (IGF-1) in eklemdeki kondrositlerde mitotik aktiviteyi, kondrositlerin farklılaşmasını, PG sentezini, kollajen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, OA' lı eklemde IGF-1 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Yaşın artmasıyla, IGF-1' in dolaşımdaki düzeyi azalmakta ve eklemdeki hedef hücrelerde bu faktöre karşı cevapsızlık gelişmektedir. Diğer büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörü (FGF), kondrosit büyüme faktörü (CGF) ve kartilajdan derive olan büyüme faktörüdür (CDGF). Bu faktörlerin hepsi kartilajda stimülatör görevi yaparlar. Eklem kartilajında bol miktarda bulunan Transforming growth factor- β 'nın (TGF- β), PG sentezini stimüle edip, PG'nin yıkımını inhibe ettiği gösterilmiştir (22).

Sonuçta eklem kartilajında yapım ve yıkım arasında, yıkım lehine olan dengesizlik kartilaj yıkımına neden olur. Yıkım sonucu kartilajdan parçalanmış makromoleküllerin ortaya çıkması ile OA' da sinovyal inflamasyon başlar. Kollajen, PG ve diğer matriks parçaları sinovyal sıvıya geçerler ve sinovyal makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bunlar antijen gibi hareket ederek İL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına yol açarlar. Artan sitokin sentezi kartilaj yıkımını artırır ve bu parçalanma ürünleri inflamasyonun daha da artmasına neden olur (32).

2.2.4. Osteoartritte Biyokimyasal Belirteçler

Osteoartritte görülen biyokimyasal belirteçler, kemik ve kıkırdak matriksinin fizyolojik döngüsü esnasında ortaya çıkan ve vücut sıvılarında tespit edilebilen moleküllerdir. OA' da belirteç ölçümünün en önemli amacı, kartilaj hasarının henüz radyolojik olarak saptanmadığı erken dönemde tanınabilmesidir. Erken tanının yanı sıra hastalık aktivitesinin takibi, hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tahmini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi belirteç ölçümünün diğer amaçlarıdır. Belirteçlerle ilgili çeşitli sınıflamalar yapılmaktadır. Bunlar indirekt ve direkt belirteçler, köken aldıkları dokulara göre (kemik, kıkırdak, sinovyal doku) veya sentez ve yıkımı gösteren belirteçler şeklinde olabilmektedir (35). Tablo 2.1 de; kemik, kıkırdak, sinovyal doku yapım ve yıkım belirteçleri görülmektedir.

Tablo 2.1. Kemik, Kıkırdak ve Sinovyal Doku Yapım ve Yıkım Belirteçleri

	Yapım	Yıkım
KEMİK		
Tip I kollojen	N ve C propeptidler (PICP ve PINP)	Piridinolin (PYD), Deoksipiridinolin C ve N telopeptid (CTX-I, NTX-I)
Kollojen olmayan proteinler	Osteokalsin, Kemik alkalin fosfataz	Sialoprotein (BSP) Tartrata dirençli asit fosfataz (TRAP)
KIKIRDAK		
Tip II kollajen	N ve C propeptidler (PIICP,PIIANP,PIIBNP)	PYD, CTX-II Tip II kollajen a fragmanları
Agrekan	Kondroitin sülfat epitoplari	Keratan sülfat epitoplari
Agrekan ve kollajen olmayan Proteinler	Glikoprotein-39 (YKL-40) Kıkırdak kökenli retinoik asit duyarlı protein	COMP SLRPs
SİNOVYAL DOKU		
Tip III kollajen	Tip II N propeptid (PIINP)	PYD, CTX-I, NTX-I, Glikozil-galaktozil-piridinolin (Gly-Gal-Pyd)
Kollajen olmayan proteinler	Hyaluronan, YKL-40, COMP	
Proteazlar ve inhibitörleri	Doku matriks proteinazlar (TIMP 1,2)	Matriks metalloproteinazlar (MMP 1,2,3,9)
Sistemik enfl amasyon	Yüksek duyarlı CRP	

Kemik Belirteçleri: Kıkırdak hasarı sırasında kemik metabolizmasında değişiklikler olmakta ve kemiğe ait moleküller vücut sıvılarında artmaktadır(35). Tablo 2.1’de gösterilen kemik yapım ve yıkım belirteçleri, bölgesel subkondral kemik yapısındaki

bozukluklardan etkilenebilmektedir. Serum ve idrar konsantrasyonları yaş, menopoz, osteoporoz ve diğer kemik hastalıkları nedeniyle değişkenlik gösterebilmektedir. Sonuçları etkileyebilecek bu kadar faktör olması nedeniyle OA'da kemik belirteçleri uyumsuz sonuçlar vermektedir.

Hızlı seyirli OA'lı olgularda idrar C terminal ve tip I kollajen telopeptid düzeyleri (CTX-1) yavaş seyirli olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (36). Kemik sialoprotein (BSP) aktif osteoblastların bir ürünü olup mineralize kıkırdak ve subkondral kemik dokusunun birleşme bölgelerinde bulunmaktadır ve artmış serum BSP düzeyi kemik matriks döngüsünü yansıtmaktadır (37). COMP ve BSP'nin birlikte ölçümünün kronik diz ağrılı olgularda OA gelişimini belirleyecek prognostik belirteç olabileceği konusunda kanıtlar vardır (38). Kemikte nonkollajen matriksin önemli bir bileşeni olan osteokalsin ise mineralizasyon sırasında matrikse salınır. Ölçümü kemik oluşumu konusunda bilgi verir. Subkondral kemik metabolizmasını göstermesi açısından önemlidir (35).

Kemik belirteçlerinin belirgin sirkadiyen ritm değişiklikleri göstermeleri ve uyumsuz sonuçların alınması nedeniyle son yıllarda kıkırdak ve sinovyal doku belirteçleri üzerinde daha fazla yoğunlaşmıştır.

Kıkırdak Yapım Belirteçleri: Eklem kıkırdağında ağırlıklı olarak bulunan tip II kollajen kondrositlerde prokollajen olarak sentezlenir. Sonrasında ekstremlüller sıvıya salınır ve burada prokollajen karboksi ve aminopropeptidleri (sırasıyla PIICP ve PIINP) ana yapıdan ayrılarak matür kollajen sentezi tamamlanır. Bunlar eklem kıkırdağında kollajen sentezinin önemli bir göstergesidir ve kıkırdak dokusu, serum ve sinovyal sıvıda düzeyleri ölçülebilmektedir (39).

PIICP ve PIINP, kıkırdakta en yaygın bulunan tip II kollajen hakkında fikir verebilir (39). Garnero ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OA'lı hastaların serum PIIANP düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (40). Serum PIIANP düzeyleri ile birlikte idrar CTX-II düzeylerinde artış olması eklem harabiyetinin daha hızlı geliştiğini gösterebilir. PIICP düzeyleri erken OA tanısının konulması açısından umut vermektedir.

Kıkırdak yapım belirteçlerinden olan YKL-40'ın bir diğer adı da glikoprotein 39'dur. İleri dönem OA'da serum ve sinovyal sıvılarda yüksek miktarda bulunur. Kalça OA'da serum düzeylerinin arttığı saptanmıştır. YKL-40 düzeyleri başta enflamasyon

olmak üzere diğer patolojilere bağı olarak da yükselebilir. Bu nedenle enflamasyon belirteci olarak da kabul edilebilir(41,42).

Kıkırdak Yıkım Belirteçleri: Yıkım belirteçleri içerisinde en bilinen belirteç COMP'tur. Artan düzeylerinin OA'nın ilerlediğini gösterdiği düşünülmektedir. COMP sadece kıkırdaktan değil, sinovyal hücreler, tendon fibroblastları ve osteoblastlar tarafından da sentezlendiği için artışı kıkırdak yıkımına bağı olabileceği gibi sinovyal enflamasyona bağı da olabilir. Diz OA'nde serum COMP düzeyinin sinovit derecesi ile uyumlu olduğu ancak OA'nın derecesi ile uyumlu olmadığı gösterilmiştir. COMP'un özgüllüğünün olmayışı OA'da eklem hasarındaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanımını kısıtlayabilir(40,43).

Tip II kollajen yıkım ürünlerinin OA ve RA tanı ve izleminde belirteç olarak kullanılabilmesi konusunda ortak görüş hakimdir(39,43). C2C ve C1-2C, tip II kollajenin spesifik kollajenazlarla yıkımı sonrası oluşan yeni epitoplardır. Bu nedenle kıkırdak yıkımı hakkında direkt fikir verebilir. C1-2C düzeyleri OA'lı kıkırdakta normal kıkırdak dokuya göre daha yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (39).

CTX-II de tip II kollajen yıkım ürünüdür ve kıkırdak hasarının önemli bir göstergesidir. İdrar CTX-II düzeyleri RA ve OA'da yükselir ve yüksek düzeylerin eklem erozyonu ile uyumluluk gösterdiği saptanmıştır (44). Garnero ve arkadaşlarının diz OA'lı hastalarda idrar CTX-II ölçümünün eklem hasarının prognozunu belirlemede faydalı olabileceğini göstermişler ve eklem kıkırdağının hızlı dejenerasyonunun belirleyicisi olarak kullanılabilmesine ilişkin bulgular elde etmişlerdir (45).

Bir başka çalışmada ise idrar CTX-I - CTX-II ve serum COMP düzeylerinin diz OA'nın erken evrelerinde fokal kıkırdak lezyonlu hastaları ayırt edilebileceği belirlenmiştir (46).

Kıkırdak türevi belirteçler açısından Bettica ve arkadaşlarının idrar CTX-I ve diz OA gelişimi arasında ilişki bulmuşlardır(36). İdrar CTX-II de diz ve kalça OA ilerlemesini gösteren iyi bir belirteç olarak bildirilmiştir (47-49).

Kondroitin sülfat ve keratan sülfat agregan proteinine bağlanan oligosakkaritler olup kıkırdak yapım ve yıkımının değerlendirildiği ilk moleküllerdir. Bu oligosakkaritlerin agrekana bağlanmaları molekülün uzunluğuna ve sülfatlanmasına göre değişir, dolayısıyla kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Uzun süreli hastalıkta ve

belirgin kıkırdak kaybında dolaşımında yüksek konsantrasyonda bulunur. Her ne kadar kıkırdak dokuda en yüksek konsantrasyonda olsa da kondrotin sülfat ve keratan sülfat epitoplari kıkırdak dışında, ekstraselüler matriksin agrekan dışındaki moleküllerinin yapısında da bulunabilir. Bu nedenlerle klinik değerlendirme ve tedavi izleminde belirteç olarak kullanımları oldukça kısıtlıdır.

Biglikan, dekorin, fibromodulin ve lumikan ise kıkırdağın küçük-lösinden zengin proteoglikanlarıdır (SLRPs). Agrekan gibi kıkırdak yapının büyük molekülü yanında bu küçük proteoglikanların da yıkımı, aktif OA olduğunu düşündürür (41).

Sinovyal Doku Yapım Belirteçleri: Hyaluronan, yüksek moleküler ağırlıklı sülfat içermeyen glikozaminoglikandır (GAG). Serum hyaluronan düzeyi yüksek olan OA'lı hastalarda, radyolojik ilerlemenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Belirgin sirkadiyen ritm göstermesi nedeniyle günlük pratikte belirteç olarak kullanışlı değildir (41).

OA kondrosit metabolizmasındaki defekte bağılı gelişmekte ve bu nedenle doğası gereği RA'da görülen yaygın sistemik belirtiler görülmemekle birlikte OA'da akut faz proteinlerine artan bir ilgi vardır. Yüksek duyarlı CRP düzeylerinin hızlı ilerleyen kalça ve diz OA'da prognozu belirleme özelliği olabileceği bildirilmiştir. İlerlemiş kalça ve diz OA'lı hastalarda yüksek duyarlı CRP ve OA şiddet ve boyutu arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada OA'nın boyutuyla olmasa da ileri OA'lı hasta grubunda ağrı şiddeti ile yüksek duyarlı CRP arasında ilişkili bulunmuştur (50).

Sinovyal Doku Yıkım Belirteçleri: Metalloproteinaz enzim grubu, hem agrekan hem tip II kollajene etki yaparak ekstraselüler matriks elemanlarında yıkıma neden olabilir (41). Metalloproteinazların doğal inhibitörü olan doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) hem kondrositlerden hem de sinovyal hücrelerden salınırlar. Kalça veya diz OA'lı hastalarda sinovyal sıvı ve serum MMP-1 ve MMP-3 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. MMP-1 ve MMP-3 düzeylerinin sadece RA ve OA'da değil sistemik lupus eritematozus gibi diğer enflamatuvar durumlarda da yüksek saptanabileceği bildirilmiştir (41,51).

Ekstraselüler matriks içinde kollajen tip II fibrilleri üçlü alfa heliks şeklinde yerleşir (Glikozin-Galaktozin-Piridinolin). İnsan sinovyasında bol miktarda bulunurken

kıkırdak ve diğer dokularda çok düşük düzeylerde bulunurlar. Diz OA'da idrar Glc-Gal-Pyd düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (41, 52).

Obezite ile ilişkili metabolik değişiklikler OA için olası nedensel etmenlerdendir. Leptin temel olarak adipozitlerden salınmakla birlikte kondrositlerden de salınır ve üretimi OA'lı olguların kıkırdağında artar. Bu nedenle OA patogenezinde olası metabolik bir faktördür.

Son yıllarda eklem hasarının derecesini gösteren belirteçler arasında ekstrasellüler matriks proteinleri araştırılmakla birlikte, bu gruptan sadece fibulin 3 peptid ailesi ilişkili bulunmuştur. Fibulin 3 peptidleri, eklem hasarının derecesini gösterme kapasitesi olan yeni biyomarkerlardır. OA'lı hastaların idrarında, normal populusyona göre yüksek bulunduğu gösterilmiştir (53,54).

2.3. Diz Osteoartriti

2.3.1. Klinik Bulgular

Osteoartritin ana semptomu ağrıdır. Eklem kartilajının duysal innervasyonu olmadığından ağrı, kartilaj dışındaki eklem içi yapılar ve eklem dışı yapılardan kaynaklanır. Ağrı derinde ve sızı şeklinde tanımlanır, lokalizasyonu genellikle zordur. Hastalığın ilk dönemlerinde, ekleme aşırı yük bindiren ve zorlayan aktiviteler (yürüme, merdiven inip çıkma, çömelme... gibi) sonrasında artar, istirahat ile azalır. Hastalık ilerledikçe minimal hareketle ve istirahat sırasında ağrı olmaya başlar. Ağrı hastayı uykudan uyandırabilir. Diz OA'ında yürüme antajik şekildedir.

Tutukluk, daha çok sabahları ve belli bir süre hareketsizliği takiben ortaya çıkar. Süresi 30 dakikanın altındadır. Ağrı ve tutukluk hava şartlarına da bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Krepitasyon ve çıtırtı sesi hastalığın ilerleyen safhalarında diz hareketi ile hasta tarafından hissedilebilir. Osteofitler düzensiz ve sert şişlikler şeklinde palpe edilebilir. Sinovit ve efüzyon diğer eklemlere kıyasla diz ekleminde daha sık görülür. Aktif veya pasif eklem hareket açıklığı sırasında kısıtlılık ve krepitasyon saptanabilir (55). Ayrıca kuadriseps kasında atrofi, diz propriosepsiyonunda bozulma da klinik bulgulardandır (23).

2.3.2. Tanı Kriterleri

En yaygın kullanılan Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından önerilendir ve klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir (56).

Diz OA' sında ACR Tanı Kriterleri

Klinik

Gerekli kriterler

- | | |
|-------------------------------------------------|--------------|
| 1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı | 1,2,3,4 veya |
| 2. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon varlığı | |
| 3. Dizde 30 dakika veya altında sabah sertliği | 1,2,5 veya |
| 4. Yaşın 38 ya da üzerinde olması | |
| 5. Muayenede dizde kemiksel genişleme varlığı | 1,4,5 |

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı olması | 1,2 veya |
| 2. Radyolojik olarak eklem köşelerinde osteofitler | |
| 3.OA' nın tipik sinovyal sıvı bulguları(berrak, visköz veya beyaz küre < 2000/mm ³ .den en az ikisi) | 1,3,5,6 veya |
| 4. Yaşın 40 veya üzerinde olması | 1,4,5,6 |
| 5. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması | |
| 6. Dizin aktif hareketlerinde krepitasyon varlığı | |

2.3.3. Laboratuvar

Komplike olmayan OA' lı hastaların çoğunda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) , rutin kan sayımları ve biyokimyasal analizler normaldir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) negatiftir. Sinovyal sıvıda hafif enflamasyona ait nonspesifik özellikler görülür. Bunlar; hacimde artış, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artıştır (32). Eklem sıvısında kalsiyum pirofosfat dihidrat veya hidroksiapatit kristalleri saptanabilir (57).

2.3.4. Radyolojik Bulgular

Direk radyografiler çok hassas olmamalarına karşın diz OA tanısında en faydalı görüntüleme yöntemleridir. Radyolojik görünüm karakteristik olduğu için başka yöntemlere nadiren ihtiyaç duyulabilir. Osteoartritte sık görülen bulgular, eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral kemikte skleroz (eburnasyon), subkondral kistler ve eklem kenarlarındaki osteofitlerdir. Deformiteler, sublüksasyon ve eklem fareleri daha çok ileri vakalarda görülür. Genellikle OA' da, radyolojik

bulgularla semptomlar arasında zayıf bir korelasyon vardır. Özellikle diz eklemінде hyalin kartilajın kalınlığını değerlendirmek için ayakta eklem ağırlık bindirilerek antero-posterior film çekilebilir. Dizin üç kompartman halinde değerlendirilmesi pratikte faydalıdır; medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral (58).

Diz OA' sında radyolojik evreleme için sıklıkla, klinik olarak OA ile uyumu gösterilmiş olan Kellgren-Lawrance skalası (KGL) kullanılır (59) (Tablo 2.3.).

Tablo 2.2. Kellgren Lawrence Radyolojik Evreleme Sistemi

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

2.4. Diz Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımları

Diz OA tedavisinde amaç; ağrıyı azaltmak, mobilitiyi artırmak ve sakatlığı azaltmaktır. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) tarafından, 2012 yılında, 25 kişiden oluşan bir uzmanlar kurulu ile OARSİ (*Osteoarthritis Research Society International*) 2008 önerilerini temel alarak, yeni kanıtlar ve kendi bilgi ve deneyimleri ışığında, diz OA tedavisi için kanıta dayalı ulusal önerilerimiz hazırlanmıştır (60) (Tablo 2.4.).

TRASD Kanıta Dayalı Diz Osteoartriti Tedavi Önerileri

1. Diz osteoartrit (OA)'inde tedavinin hedefi ağrıyı kontrol etmek, eklem fonksiyonlarını korumak ve düzeltmek, fonksiyonel bağımsızlığı sağlamak ve yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Bu hedeflere ulaşabilmek için diz OA tedavisi, nonfarmakolojik, farmakolojik ve gerektiğinde cerrahi yöntemleri içermelidir. Tedavi her hastaya özel olarak düzenlenmelidir.

2. Diz OA' lı hastaların hastalığı, semptomları, tedavinin içeriği ve amaçları konusunda bireysel ya da grup eğitimine tabi tutulmaları tedaviye uyumu artırmaktadır. Bu eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, eklem koruma teknikleri ile vücut ağırlığının kontrol altına alınmasını sağlayan diyet ve egzersiz uygulamaları gibi konuları içermelidir.

3. Diz OA' lı hastalar mesleki, sportif ve günlük yaşam aktivitelerini, hobilerini yerine getirirken söz konusu eklemlerini en az yüklenmeyi sağlayacak şekilde kullanmaları ve bu alışkanlıklarını sürdürmeleri konusunda eğitilmeli ve yönlendirilmelidirler. Ev ve işyerlerindeki koşullar da hastalığa göre düzenlenmelidir. Buna yönelik olarak merdiven inip çıkma, bağdaş kurma, ayağını altına alıp oturma, namaz kılma gibi aktivitelerle oluşabilecek zorlu diz fleksiyonundan kaçınmaları; asansör kullanmaları, namazı oturarak kılmaları, alafranga tuvalet kullanmaları önerilmelidir.

4. Osteoartritli hastalara yönelik egzersiz seçimi hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, OA' nın derecesi göz önüne alınarak bireysel olarak planlanmalıdır. Buna göre eklem hareket açıklığı, germe, izometrik, izotonik, denge ve propriyosepsiyon ve aerobik egzersizlerinin yapılması teşvik edilmelidir. Egzersizler hekimin ve hastanın tercihlerine göre su içinde de düzenlenebilir. Egzersiz tedavisi, hastanın anlayacağı ve kendisinin uygulayabileceği şekilde tarif edilmeli, başlangıçta mutlaka gözetimli olarak uygulanmalı, hastanın egzersizi doğru yaptığından emin olunduktan sonra ev programına dönüştürülmelidir.

5. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) uzman hekimi, değerlendirmesi sonucunda hasta için uygun olan baston, yürüteç gibi yardımcı cihazların kullanımını önerebilir. Bu hastalarda yürümeye yardımcı cihazlar ağrıyı azaltabilir. Yardımcı cihazla yürüme eğitimi verilmelidir.

6. Hafif/orta instabilitesi olan diz OA' lı hastalarda uygun diz ortezi ağrı ve düşme riskini azaltabilir, stabiliteye yardımcı olabilir. Her hastaya, uygun, rahat, yumuşak tabanlı ayakkabı seçimi konusunda gerekli tavsiyelerde bulunulmalıdır. Diz OA' lı hastalarda tabanlık kullanımı ağrıyı azaltarak ambulasyonu kolaylaştırabilir. Medial tibiofemoral OA' sı olan hastalarda lateral kama uygulaması semptomatik yarar sağlayabilir.

7. Elektroterapi ajanları (TENS, interferansiyel akım, diadinamik akımlar gibi) ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlayabilir. Yüzeysel ısıtıcı ajanlar ve derin ısıtıcı fiziksel ajanların (ultrason, kısa dalga diatermi) aktif sinoviti olmayan, seçilmiş hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde yararlı etkileri olabilir. Sinovit varlığında yüzeysel soğuk tedavisi önerilmelidir.
8. Fizik tedavi ajanlarından nöromusküler elektriksel stimülasyon, sadece kas güçlendirme amacı ile değil, ağrı ve fonksiyonu iyileştirme amacıyla da egzersiz uygulayamayan hastalarda alternatif tedavi olarak kabul edilebilir.
9. Kontraendike bir durum yok ise en az iki haftalık balneoterapi termal ve nontermal etkileri açısından önerilebilir. Balneoterapi önerilen hastalar, gidecekleri kaplıca suyunun termal ve mineral özellikleri hakkında bilgilendirilmelidir. Termal banyonun yanı sıra çamur banyoları da önerilebilir. Kaplıca tedavisi, FTR uzman hekimi uygun gördüğü takdirde fizik tedavi ajanları ve egzersizler ile kombine edilebilir.
10. Tamamlayıcı tedaviler, diğer standart farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin yerini almamalıdır; uygulanacaksa bu tedavilere ek olarak uygulanabilir. Etkileri ve yan etkileri titizlikle izlenmelidir.
11. Hafif/orta derecede ağrısı olan diz OA hastalarında başlangıç tedavisi olarak asetaminofen (maksimum 3 g/gün) hafif analjezik etki sağlayabilir. Yeterli yanıt olmaması ya da şiddetli ağrı ve/veya enflamasyon durumlarında alternatif farmakolojik tedavi seçenekleri düşünülmelidir.
12. Parasetamolün etkisiz kaldığı orta ve şiddetli ağrı veya sinoviti olan diz OA' lı hastalarda SOAİİ (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) ve COX-2 ajanlar en düşük etkin dozlarında kullanılmalıdır. İki SOAİİ ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Gastrointestinal yakınmaları olanlarda gastroprotektif ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır. Eşlik eden hipertansiyon, böbrek ve karaciğer bozuklukları olması durumunda dikkatli olunmalıdır.
13. Topikal SOAİİ' ler ve kapsaisin analjezik ya da antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte veya bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda tek başına kullanılabilir.
14. Diğer tedavilere yeterli yanıt alınamayan durumlarda ve inflamasyon bulgularının eşlik ettiği semptomatik diz OA' da, yılda üç defadan fazla olmamak üzere intraartiküler glukokortikoid tedavisi uygulanabilir.

15. Hafif ve orta şiddette diz OA' sı olan, aşırı kilosu ve instabilitesi olmayan, nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerden fayda görmeyen hastalarda hyalüronik asit enjeksiyonları faydalı olabilir.

16. Diz OA' da glukozamin ve/veya kondroitin sülfat semptomatik yarar sağlayabilir.

17. Diğer farmakolojik ajanların etkisiz ya da kontraendike olduğu diz OA' lı hastalarda, dirençli ağrıların tedavisinde zayıf opioidler ve narkotik analjeziklerin kullanımı düşünülebilir. Bu hastalarda nonfarmakolojik tedavilerin kullanımına devam edilmeli ve cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

18. Dizilim bozukluğu olan orta yaşlı ve aktif hastalarda, unikompartmantal diz OA' da, biyomekaniği düzeltmek amacı ile osteotomi uygulaması önerilebilir.

19. Total diz protezi, ileri evre diz OA' lı olan, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilere dirençli, ağrı ve fonksiyonel yetersizliği olan ve yaşam kalitesi bozulmuş hastalarda düşünülmelidir. Karar verme aşamasında sadece radyolojik görüntüler değil, hastanın ağrısı ve fonksiyonel kısıtlılık durumu da dikkate alınmalıdır.

2.4.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Hasta Eğitimi

Diz OA' lı hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri, eklem koruma prensipleri, kilo verme gibi konuları içeren eğitimin verilmesi, tedavide ana öneriler arasında yer almaktadır. Yaşam kalitesini artırıcı ve ağrıyı azaltıcı kurslar, hastaların eğitiminde kitap, broşür, video gibi araçlardan faydalanılmalıdır (55).

Diyet

Obezite semptomatik diz OA' sı için risk faktörü olarak kabul edilmekte ve vücut kitle indeksinde 3.4 kg/m² artışın riski iki misli artırdığı ileri sürülmektedir (61). Diz OA' sı olan kilolu hastalarla yapılan küçük çalışmalarda çok az kilo kaybının (<5kg) bile önemli derecede kısa ve uzun dönem OA semptomlarını azalttığını göstermiştir (55).

Mekanik Destekler

Henüz yeterli delil oluşturacak kapsamlı çalışmalar ile desteklenmese de çeşitli ortezler, yardımcı cihazlar ve tabanlıklar OA' lı hastalarda fayda sağlayabilir. Hastalara şok absorbe edici, iyi mediolateral desteği olan, yeterli ark destekli ve

kalkaneal yastıkçıklı ayakkabı kullanmaları tavsiye edilmelidir. Hastalar genellikle ağırlıklarını hemen tamamen medial kompartman üzerine verebilirler. Bu nedenle buradaki yükün azaltılması önemli bir hedef haline gelebilir, bu amaçla baston önerilebilir. Baston yürüteç gibi basit yürüme araçları aşırı eklem yükünü azaltarak ağrıyı azaltırlar. Tutulum tek taraflıysa baston veya koltuk değneği sağlam tarafta kullanılmalıdır (60). Lateral topuk kamaları medial tibiofemoral kompartman OA' sına bağlı ağrıyı azaltır ve patellaya uygulanan patellar bantlama, patellofemoral OA' da ağrıyı azaltabilir (55).

Ayrıca kalça ve ayak deformatelerinin düzeltilmesi, uzun süreli dizler bükülü olarak çalışmaktan kaçınılması, yüksek topuklu ayakkabılar giyilmemesi diz OA' sından korunmaya yardımcı önlemlerdir (23).

Egzersiz

Bir egzersiz programının amacı, eklem hareket açıklığını, kas kuvvetini ve genel sağlık durumunu sağlamaktır. İyi planlanmış bir egzersiz programı eklem ağrısını gidermede SOAİİ' ler kadar etkili olabilir. Egzersiz, OA tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik olmayan tedavi yöntemidir. Hastalara bu amaçla OA' nın çeşitli aşamalarında eklem hareket açıklığı egzersizleri, izometrik, izotonik ve aerobik egzersizler uygulanabilir (55).

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi modaliteleri, diz OA tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının korunması ya da düzeltilmesi, etkilenmiş kaslardaki spazmın çözülmesi veya kasların güçlendirilmesi amaçlarıyla uygulanmaktadır. Bu amaçlara yönelik olarak elektroterapi, lazer, akupunktur, elektromanyetik alan, lazer, yüzeysel ısıtma, derin ısıtma, soğuk uygulama, manüplasyon ve masaj tedavileri kullanılmaktadır (57).

2.4.2. Farmakolojik Tedaviler

Basit Analjezikler

OA tedavisinde parasetamol, düşük doz aspirin ve metimazol sodyum yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok OA tedavi kılavuzunda asetaminofen birinci seçenek olarak önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda asetaminofenin ağrı için etkisinin az ancak anlamlı olduğu belirtilmiş, tutukluk ve fonksiyon üzerine bir etki oluşturmadığı ifade edilmiştir (62). Asetaminofenin dozu konusunda tartışmalar

vardır. OARSI 2008 önerilerinde 4 g/gün dozunda önerilmektedir (63). Son yapılan çalışmalara göre 3 g/gün üzerindeki dozların, daha düşük dozlardaki kullanıma göre, gastrointestinal komplikasyonlar açısından daha yüksek risk içerdiği ve uzun süreli yüksek doz kullanımlarda renal fonksiyonlarda bozulma ve hipertansiyon ortaya çıktığı öne sürülmektedir (64). Bu nedenle TRASD kanıta dayalı diz osteoartriti tedavi önerilerinde doz maksimum 3 g olarak sınırlandırılmıştır (60).

Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar

Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda bu tedavi seçeneği düşünülmelidir. Osteoartritte SOAİİ' ların kartilaj yıkımını önlemede de etkin olduğu öne sürülmektedir. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların gastrointestinal (peptik ülser, gastrit) ve renal (interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği) yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Yaşlılarda SOAİİ başlanırken risk kazanç oranı göz önünde bulundurulmalıdır (65).

Opioidler

Diz OA tedavisinde opioid kullanımı OARSI 2008 dahil hemen her kılavuzda yer almaktadır. Diğer tedavilerin kullanılmadığı dirençli olgularda öncelikle tramadol, tramadol/parasetamol, kodein, propoksifen gibi zayıf opioidler tercih edilmeli, oksimorfon, oksikodon, oksitreks, fentanil, morfin sulfat gibi daha güçlü opioidler sadece ciddi ağrı ile seyreden sıra dışı durumlarda düşünülmelidir. Bulantı, konstipasyon, uyuklama, baş dönmesi, kusma gibi yan etkiler sıktır ve bu nedenle ilacın bırakılma oranı da yüksektir (60).

Topikal Analjezikler

Çeşitli çalışmalarda topikal kullanılan ilaçların (kapsaisin, piroxicam, ketoprofen, diklofenak) plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Kapsaisinin önemli bir yan etkisi yoktur, uygulama yerinde yanma, kaşıntı olabilmektedir (66).

İntraartiküler Tedaviler:

İntraartiküler steroid ve hyaluronik asit uygulamaları en yaygın kullanılan intraartiküler tedavilerdir. İntraartiküler steroid yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. Uygulamanın etkili olduğu ancak bu etkinin dördüncü haftadan sonra ortadan kalktığı görülmektedir. Diğer tedavilere yeterli yanıt alınamayan durumlarda ve inflamasyon bulgularının eşlik ettiği semptomatik diz OA' da, yılda üç defadan fazla olmamak üzere intraartiküler glukokortikoid tedavisi uygulanabilir (67).

Semptomatik Yavaş Etkili ve Hastalık Modifiye Edici OA ilaçları:

Semptomatik yavaş etkili ilaçlar, etkisi birkaç hafta içinde ortaya çıkan ve ilaç kesildikten sonra da devam eden ağrıyı azaltıp, eklem fonksiyonunu arttıran ilaçlardır. Hastalık modifiye edici veya kondroprotektif terimi ise OA' da oluşan eklem hasarını önleyen, stabilize eden veya tamir eden ilaçlar için kullanılmaktadır.

Bu grup içinde yer alan başlıca ilaçlar; kondroitin sülfat, glukozamin sülfat (GS), Metilsülfonilmetan (MSM), hyaluronik asit, S-adenozilmetionin (SAM), vitaminler (vitamin D3), niasinamid, doksisisiklin, diaserein, oksaseprol, avakado, saponifiye edilemeyen soya (ASU), kalsitonin, bifosfonatlar, anti-inflamatuar ajanlar (bazı SOAİİ, glukokortikoidler), Kemik Morfogenetik Protein-7, enzim inhibitörleri (iNOS inhibitörleri, spesifik stromelizin inhibitörleri, spesifik kollajenaz inhibitörleri), Kollajen Hidrolizat, Fibroblast büyüme faktörü-18 (FGF-18), sitokinler/büyüme faktörleri (büyüme hormonu, İGF-1, TGF- β , İL-1Ra)' dır (57).

Semptom modifiye edici ilaçlar; ağrıyı, tutukluğu azaltıp, hastanın iyilik halini arttırarak semptomatik rahatlama sağlar. Ancak OA' da oluşmuş eklem hasarının ortadan kaldıracabilecek ve hastalık progresyonunun geriye döndürebilen bir tedavi seçeneği henüz mevcut değildir.

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ağrısı olan ve fonksiyon kısıtlılığı oluşan hastalar cerrahiye aday hastalardır. Sıklıkla uygulanan cerrahi yöntemler artroskopik cerrahi, osteotomiler ve artroplastilerdir (68).

2.4.4. Fiziksel Tıp ve Rehabiliasyon

Ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının korunması ya da düzeltilmesi, etkilenmiş kaslardaki spazmın çözülmesi veya kasların güçlendirilmesi amaçlarıyla uygulanan tedavinin önemli bir parçasıdır. Fizik tedavi ile hastanın egzersizleri daha iyi tolere etmesi de sağlanmaktadır (69-73).

Diz osteoartrit tedavisinde uygulanan başlıca tedavi yöntemleri şunlardır:

- Sıcak uygulama
 - Yüzeysel ısı: hot pack, sıcak su banyoları, parafin, infraruj
 - Derin ısı: ultrason, kısa dalga diatermi
- Soğuk uygulama
- Elektroterapi

- Diğer fizik tedavi yöntemleri
 - Elektromanyetik alan
 - Akupunktur
 - Manipulasyon, masaj, traksiyon
 - Lazer

Sıcak Uygulama

Sıcak uygulama yöntemleri, ısının penetrasyon derinliğine göre yüzeysel ve derin olarak, ısının transfer mekanizmalarına göre ise iletim (konduksiyon), dönüşüm (konversiyon), dolanım (konveksiyon), yayılım (radyasyon) ve buharlaşma (evaporasyon) olarak sınıflandırılabilir (74-76).

Sıcağın fizyolojik etkileri:

a- Hemodinamik etkiler: Sıcağın en iyi bilinen etkisi vazodilatasyondur. Vazodilatasyon sonucu dokulara kan akımı artarak oksijen, besin ve kan savunma elemanlarının taşınması ve metabolik artıkların, doku debrislerinin uzaklaşması sağlanır, enflamatuar olayların rezolüsyonu, dokuların iyileşmesi ve yenilenmesi kolaylaştırılmış olur (75,77).

b. Metabolizmaya etkileri: Van't Hoff kanununa göre ısının artmasıyla kimyasal tepkimelerin hızlandığı bilinmektedir. Dolayısıyla metabolizma da hızlanarak kollajenaz gibi enzimlerin aktiviteleri artar (77).

c. Ağrı üzerine etkileri: Sıcağın analjezik etkisinden çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- Isı uyarımları , kapı kontrol teorisine göre ağrı duyumunu kontrol edebilirler,
- Sıcağın etkisiyle bu bölgede ağrı eşiğinde yükselme olabilir,
- Isı endojen endorfinleri arttırarak ağrı oluşumunu azaltabilir,
- Sıcakla dokuların viskoelastik özelliklerinde değişmelere bağlı olarak sinir uçlarındaki baskı ve gerilme gibi mekanik etkenler azaltılarak analjezi oluşturulabilir,
- Oluşan vazodilatasyon sonucu iskemiye bağlı ağrı ortadan kalkabilir. Aynı zamanda vazodilatasyonla ağrı oluşturabilecek metabolik artıkların bölgeden uzaklaşması kolaylaştırılabilir.

d. Eklem ve bağ dokusuna etkileri: Isının etkisiyle eklem çevresi bağ dokularında uzama yeteneği artarak eklem hareketleri rahatlar. Yapılan çalışmalar ısı uygulaması

yanısına yapılacak germe işlemlerinin bu uzamayı kalıcı hale getirebileceğini göstermiştir.

e. Nöromuskuler etkileri: Isının etkisiyle sinir ileti hızı ve aksiyon potansiyallerinde artış meydana gelebilmektedir. Grup Ia lifleri ile golgi tendon organlarının uyarılma oranları sıcak uygulamakla artar. Aksine ısı etkisiyle kas içciklerindeki grup II liflerin aktivitesinde azalma meydana gelmektedir (75,77).

Tüm bunların yanında sıcak uygulamanın vücutta genel bir gevşeme, deride vazodilatasyon sonucu terleme ile deri yoluyla buharlaşmada artma, iç organ kan akımında azalma, kalp atım hızı ve solunum hızında artma gibi genel etkileri de mevcuttur.

A- Yüzeysel Isıtıcılar

Yüzeysel ısıtıcı ajanlar en yüksek ısıyı deri ve deri altı dokularda oluşturmaktadır. En güçlü terapötik etki yüzeysel dokularda ortaya çıkar, derin dokularda ise orta derecede etkilidirler (76,78).

Sıcak paketler (hotpack), sıcak su torbası, sıcak kompresler, sıcak su, sıcak katı maddeler, parafin banyosu, fluidoterapi, hareketli sıcak su banyoları, nemli hava, inraruj ışınları başlıca yüzeysel ısıtıcılarıdır.

B- Derin Isıtıcılar

Derin ısıtıcı araçlar deri üzerine uygulanan enerjinin emilerek dokularda ısı enerjisine dönüşümü (konversiyon) yoluyla ısıtma sağlarlar. Kullanılan enerji şekli kısa dalga diatermi'de yüksek frekanslı akım, mikrodalga ya da radar diatermi'de elektromanyetik ışınsama, ultrason diatermi'de ise yüksek frekanslı ses dalgalarıdır (76). Derin ısıtıcılar, deri ve deri altı dokularda minimal ısınma sağlarken kas, tendon, bağlar, kemikler gibi derin dokularda maksimal ısınma meydana getirirler. Ulaşılmak istenen hedef sıcaklık 40-45°C arasındadır. 40°C altında istenilen terapötik etki sağlanamazken 45°C üzerinde doku hasarı oluşmaktadır (76).

Derin ısıtıcılardan ultrasonun etkileri termal ve non termal olarak ikiye ayrılır.

Termal etki: Ultrason dokular tarafından absorbe edilirken ısı enerjisi açığa çıkar. Ortaya çıkan ısı miktarı dokunun absorpsiyon özelliğine, uygulama süresine, doza, uygulama şekline bağlı olarak değişir. Kas, kemik gibi dokularda ve ara yüzeylerinde daha çok ısı meydana geldiğinden ultrason derin dokuları çeşitli derecelerde ısıtan bir diatermi yöntemidir. Metabolizma artışı ve buna bağlı iyileşmenin hızlanması,

vazodilatasyon, membranlarda geçirgenlik artışı, kollajenin esneyebilme yeteneğinin artışı gibi ısının ikincil etkilerinden yararlanır.

Nontermal etki: İçinde erimiş gazlar bulunan sıvılarda ses dalgalarının gevşeme fazında ortam basıncı düştüğü için erimiş gaz parçacıkları baloncuklar oluşturabilir. Sıkışma fazında ise ya bu baloncuklar sıvı içinde dağılır ya da birleşerek büyür. Bu olaya kavitasyon denir. Kavitasyon iki şekilde olur. Dengeli kavitasyon birkaç mikronluk küçük gaz taneciklerinin ultrason basınç dalgalarının etkisiyle ileri geri hareketidir ve ultrason tedavisi esnasında ortaya çıkar. Dengesiz kavitasyon ise terapötik ultrason dozlarından daha yüksek dozlarda ortaya çıkar ve hızla büyüyen baloncuklar gelişerek hızlı hücre harabiyeti meydana gelir. Bunun sonucunda hemoliz, nekroz ve kanama görülebilir. Bu etkiden kaçınmak için uygun dozlar kullanılmalı ve sürekli aynı noktaya tedavi uygulamamaya özen gösterilmelidir. Sabit nokta uygulamalarında kan hücrelerinde kümelenme olduğu gösterilmiştir. Ultrasonun dokulardaki interstisyel sıvının hareketini sağlayan mikromasaj etkisi de vardır. Ödemli dokularda bu etkiden yararlanır. Yara iyileşmesini hızlandırır.(79)

Terapotik ultrason ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ultrasonun kırık dokuların rejenerasyonu ve klinik üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür.

Terapotik ultrason tedavisinin klinik etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde; Loyola-Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sürekli ultrason tedavisinin ağrıyı azaltıp fiziksel fonksiyonları iyileştirdiği görülmüştür(80). Yine Taşcıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sürekli ve kesikli ultrason tedavisinin klinik etkileri değerlendirilmiş ve her iki tip uygulamanın da ağrı üzerinde olumlu etkilerinin gösterilmesinin yanında, kesikli ultrasonun ağrı üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir(81).

Lee ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptığı in vitro bir çalışmada 1MHz, 200 mW/cm², 20 dakika/ gün düşük yoğunluklu sürekli ultrasonun tavşan mezenşimal kök hücrelerinde tip 2 kollojen sentezini, agrekan sentezini ve matriks metalloproteinaz-2 ekspresyonunun inhibisyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (82). Yine Tien ve arkadaşlarının insan çocuk kondrositleri üzerinde yaptıkları in vitro bir çalışmada 1MHz, 48 mW/cm², 20 dakika/ gün düşük doz kesikli ultrasonun tip 2 kollojen ve agrekan sentezini arttırdığı fakat kondrosit proliferasyonu üzerine etki etmediği gösterilmiştir (83). Naito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi olarak

osteoartrit geliştirilmiş farelere 1.5 MHz, 30 mW/cm², 20 dakika/gün düşük yoğunluklu kesikli ultrason verilmiş ve ultrasonun tip 2 kollojen sentezini arttırdığı fakat tip 2 kollojenin yıkımını azaltmadığı gözlemlenmiştir (84).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 16 günlük civciv embriyosundan izole edilen kondrositler iki gruba ayrılmış, ilk gruba 1.5 MHz, 2 mW/cm² ikinci gruba ise 1.5 MHz, 30 mW/cm² düşük yoğunluklu kesikli ultrason günlük 20 dakika boyunca uygulanmıştır. Yedi günlük uygulama sonrasında 2 mW/cm² kesikli ultrasonun kondrosit proliferasyonu ve tip 2 kollojen sentezi üzerine daha etkili olduğu görülmüştür (85). Yine Min ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada osteoartritli insanların kıkırdaklarından alınan eksplantlara 7 gün boyunca her gün 10 dakika 1MHz frekansta 0 (kontrol), 40, 200, 500 ve 700 mW/cm² sürekli ultrason uygulanmış ve tip 2 kollojen ve proteoglikan sentezinde 200 mW/cm² dozunun en etkili olduğu görülmüştür (11).

Schumann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insan mezenşimal hücrelerinden alınan örneklerden ilk gruba günlük 20 dakika, 1.5 MHz, 30 mW/cm² kesikli ultrason, ikinci gruba ise günlük 40 dakika, 1.5 MHz, 30 mW/cm² kesikli ultrason verilmiş ve 21 gün sonraki kültürlerde tip 2 kollojen ve proteoglikan sentezinde 40 dakikalık kesikli ultrason uygulamasının daha etkili olduğu görülmüştür (12).

Yapılan çalışmalarda da görülmüştür ki ultrason tedavisinin etkili olması uygulanan doz, frekans, süre, tipi(kesikli yada sürekli oluşu) gibi birçok etkene bağlıdır. Uygun doz, frekans ve sürede uygulanan kesikli ve sürekli ultrasonun tip 2 kollojen, proteoglikan ve agrekan sentezini arttırdığı ve böylece kıkırdak rejenerasyonunu hızlandırdığına dair görüş birliği bulunmaktadır.

Ancak literatürde terapotik sürekli ultrason ve kesikli ultrasonun kıkırdak rejenerasyonu üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda diz osteoartritli hastalara uygulanan kesikli ve sürekli ultrason tedavisinin klinik etkilerinin yanında kıkırdakta tip 2 kollojen yıkım belirteci olan idrar CTX-II, serumda sinovyal doku yapım belirteci olan yüksek duyarlı CRP, yıkım belirteci olan matriks metalloproteinaz 1 (MMP-1) ve metalloproteinaz 3 (MMP-3), sinovyal doku yapım ve kıkırdak doku yıkım belirteci olan kartilaj oligomatrix protein (COMP) düzeyleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 29.8.2012 tarih ve 193 sayılı kurul onayı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine diz ağrısı şikayeti ile başvuran 30-70 yaş arası kadın hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonunda ACR kriterlerine göre primer diz OA' i tanısı alan, Kellgreen Lawrence radyolojik evrelemesine (KGL) göre bilateral Evre 2-3 osteoartriti olan 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan her hasta yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 30-70 yaş arası kadın hastalar,
- ACR' ye göre diz osteoartritli olanlar,
- Ayakta anterior - posterior ve lateral olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafileri değerlendirilerek Kellgreen Lawrence radyolojik evrelemesine (KGL) göre bilateral Evre 2-3 osteoartriti olanlar.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Altta yatan inflamatuvar artropati, Paget Hastalığı, eklemde fraktür, Akromegali, Wilson hastalığı, Fibromiyalji, okronozis, hemakromatozis, bilinen kollajen gen mutasyonu varlığı, gebelik, malignensi, dekompanse kalp yetmezliği, hemorajik diyatez varlığı,
- Son bir yılda alt ekstremitede geçirilmiş cerrahi
- Son altı ay içinde dize yönelik intraartiküler uygulama
- Son altı ay içinde fizik tedavi alma
- Periferik ya da santral nörolojik hastalık varlığı
- Son 6 ay içerisinde osteoartritli dize travma öyküsü
- Natürel sağlık ürünlerinin kullanımı, Glukozamin / Kondriotin kullanımı gibi.
- İbuprofen kullanımı
- Ciddi kognitif hastalık bulunması

Çalışmayı kabul eden hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, kullandığı ilaçlar sorgulanarak kaydedilmiş olup, ayrıntılı olarak sistemik ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların kilosu ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ)

hesaplanmış ve laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, sedimentasyon, c- reaktif protein, Romatoid Faktör, kan üre azotu, kreatinin, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, kalsiyum, fosfor) değerlendirilmiştir.

3.3. Çalışma Dizaynı

Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, tek kör, klinik bir çalışma olarak planlandı.

3.4. Randomizasyon

Çalışma kriterlerini karşılayan 30 hasta, kura yöntemi ile randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Her grup 10 kişi içeriyordu.

3.5. Tedavi Protokolü

On hastadan oluşan 1. gruba 2 hafta boyunca haftada 5 gün 5 dakika 1MHz frekansta, 2W/cm² dozda sürekli ultrason tedavisi 5 cm çapında bir aplikatörle(Sonopuls 434; Enraf Nonius, Delft, The Netherlands) uygulandı. Hastalar supin pozisyonuna alınıp ultrason uygulanacak bölgeye hiç bir farmakolojik madde içermeyen jel sürüldü. Daha sonra diz bölgesine sirküler hareketlerle ultrason uygulandı. On hastadan oluşan 2. gruba 2 hafta boyunca haftada 5 gün 5 dakika aynı ultrason ekipmanıyla ve teknikle 1MHz frekansta, 2W/cm² dozda ve 1:4 kesikli ultrason tedavisi uygulandı. On hastadan oluşan üçüncü gruba ise yine aynı ekipman ve teknikle 2 hafta boyunca haftada 5 gün 5 dakika plasebo ultrason tedavisi (ultrasonun düğmesi açılmayarak) uygulandı.

Hastalara bu süreçte düzenli kullandıkları ilaçlar dışında ilaç kullanmamaları önerildi. Ağrı nedeniyle ilaç kullanmaları gerektiği takdirde parasetamol tablet 500 mg kullanmaları önerildi ve her hastaya günlük aldıkları parasetamol adedini işaretleyebilecekleri bir çizelge verildi. Tedavi sonrasında bu çizelgeler değerlendirilerek parasetamol kullanımları kaydedildi.

3.6. Değerlendirme Parametreleri

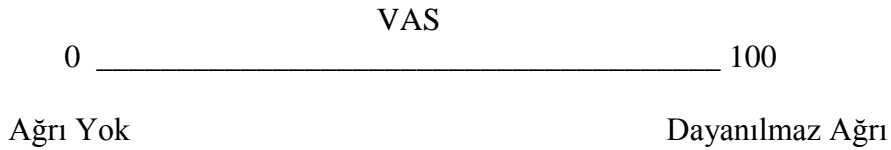
Hastalar tedavi öncesi 1.gün, tedavi sonrası 10.gün ve 1.ayda klinik(Vizüel Analog Skalası (VAS), WOMAC Osteoartrit İndeksi, Kısa Form – 36, yirmi metre yürüme süresi, eklem hareket açıklığı ölçümü, diz çevresi ölçümü) ve laboratuvar(serum hs-CRP, COMP, MMP-1 ,MMP-3 ve idrar CTX-II) olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmeler tedaviye kör bir araştırmacı tarafından yapıldı.

3.6.1. Laboratuvar Değerlendirme Parametreleri

Hastalardan hs-CRP, COMP, MMP-1 ve MMP-3 ü değerlendirmek için kan ve CTX-II için idrar örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 1000 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Serumdan aynı gün hs-CRP çalışıldıktan sonra serum COMP, MMP-1 ve MMP-3 çalışılmak üzere üçe ayrılarak -80 derecede saklandı. Toplanan idrar örnekleri ise 1500 rpm de 3 dakika santrifüj edildikten sonra CTX-II çalışılmak üzere ikiye ayrılarak -80 derecede saklandı. Hs-CRP immunoturbidimetrik yöntem ile Roche Modular cihazında çalışılmıştır. COMP, MMP-1, MMP-3 ve CTX-II ise ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı.

3.6.2. Vizüel Analog Skalası

Hastaların; istirahatte, yürüme esnasında ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında oluşan diz ağrısının değerlendirilmesinde 0-10 arası puanlandırılan Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastaların hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmaması 0 ve hayati boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrı 10' u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi (86).



3.6.3. WOMAC Osteoartrit İndeksi

Osteoartritte hastalığa özgün sonuç ölçütleri, esas olarak ağrı, hareket kısıtlılığı, eklem sertliği ve işlevsel kayıplar gibi semptomlar üzerinde yoğunlaşmış ölçütlerdir. Günümüzde hastalığa özgün ölçütlerin en çok bilineni ve en yaygın kullanılanı Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)'dır. Form üç bölümden (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ve 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir. Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissedilen 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. Global skorlar 0 (hastalık yok) ile 96 (en ağır hastalık) arasında değişir ve skor 0-100 olarak standardize edilir (87,88).

Tablo 3.1. WOMAC Osteoartroz İndeksi

Sorular	Puan
Düz zeminde yürümele ağrı	
Merdiven inip çıkmakla ağrı	
Gece yatakta ağrı	
Oturmakla ağrı	
Ayakta durmakla ağrı	
Sabah ilk yürüme sırasında sertlik	
Gün içinde oturma, uzanma, dinlenme sonrası sertlik	
Merdiven inme	
Merdiven çıkma	
Otururken ayağa kalkma	
Ayakta durma	
Yere eğilme-çömelme	
Düz zeminde yürüme	
Arabaya binme-inme	
Alışveriş yapma	
Çorap giyme	
Yataktan kalkma	
Çorap çıkarma	
Yatakta yatarken	
Banyo küvetine girip çıkma	
Oturma	
Tuvalete girme-çıkma	
Ağır ev işleri	
Hafif ev işleri	

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

3.6. 4. Kısa Form – 36 (SF-36)

Kısa Form-36 hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür. Bu ölçek; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel rol (4 madde), emosyonel rol (3 madde), emosyonel iyi hissetme (5 madde), enerji yorgunluk (4 madde), ağrı (2 madde), genel sağlık [(genel bakış açısı (5 madde)+ sağlıkta değişiklik (1 madde)] şeklinde sağlıkla ilgili 8 ayrı boyutu kapsamaktadır. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitifin yanı sıra negatif durumları da sorgular. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir (89) (Bkz.EK-1).

3.6.5. Yirmi Metre Yürüme Süresi

Hastaların 20 metre yürüme süreleri, aynı kronometre kullanılarak değerlendirildi. Tüm hastalar aynı düz zeminde ve aynı standart sözcükler kullanılarak yürütüldü ve süre ölçümleri yapıldı(90).

3.6.6. Eklem Hareket Açıklığı Ölçümü

Hastaların diz fleksiyon ve ekstansiyonları gonyometre ile aktif ve pasif olarak değerlendirildi.

3.6.7. Diz Çevresi Ölçümü

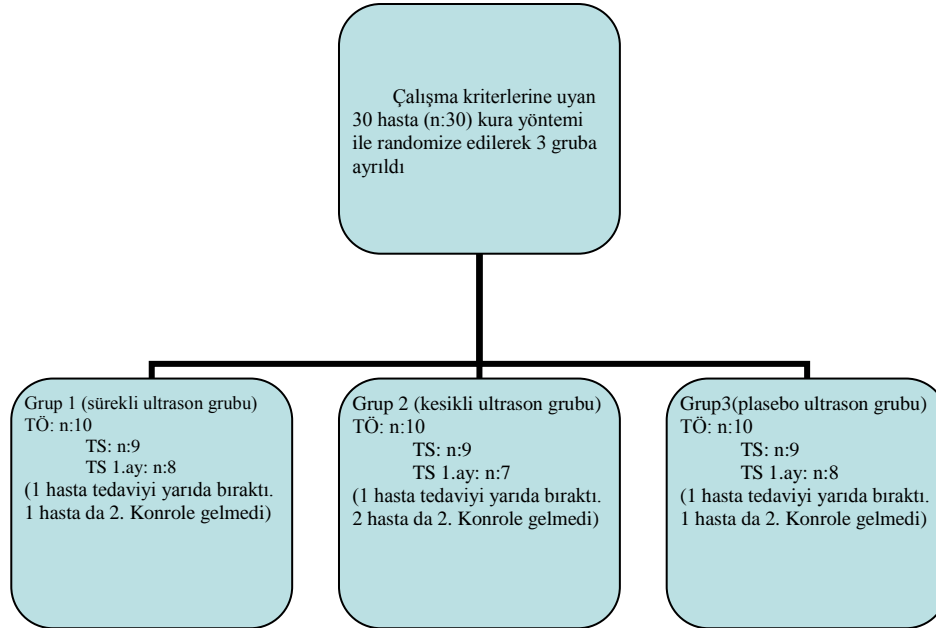
Hastaların diz çevresi patella ortasından cm olarak ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri analizleri SPSS 21.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler, **One Way Anova** (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Tukey Method) ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen ya da skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayıları ise **Kruskal-Wallis** (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method) testi ile analiz edilmiştir. Bağımlı değişkenlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen ya da skor değişkenlerinden oluşan veri setlerine **Friedman's Two Way Anova** testi uygulanmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise **Chi-square** testleri uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, ACR kriterlerine göre diz OA tanısı almış, 30-70 yaş arası 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastlantısal olarak üç gruba ayrıldı. On hastadan oluşan 1. gruptaki hastalara 2 hafta boyunca haftada 5 gün 5 dakika 1MHz frekansta, 2W/cm2 dozda sürekli ultrason tedavisi uygulandı. On hastadan oluşan 2. gruptaki hastalara 2 hafta boyunca haftada 5 gün 5 dakika aynı ultrason ekipmanı ve teknikle 1MHz frekansta, 2W/cm2 dozda ve 1:4 kesikli ultrason tedavisi verildi. On hastadan oluşan üçüncü gruba ise yine aynı ekipman ve teknikle 2 hafta boyunca haftada 5 gün 5 dakika plasebo ultrason tedavisi (ultrasonun düğmesi açılmayarak) uygulandı. Her gruptan birer hasta tedaviyi yarıda bıraktı. Sürekli ultrason grubundan bir hasta, kesikli ultrason grubundan iki hasta, plasebo ultrason grubundan bir hasta tedavi sonrası 1.aydaki kontrole gelmedi.



TÖ: Tedavi Öncesi

TS: Tedavi Sonrası

TS 1.ay: Tedavi Sonrası 1.ay

Birinci gruptaki hastaların yaş ortalaması 59,5 olup minimum yaş 35, maksimum yaş 70 idi. Hastaların VKİ' leri minimum 20,20, maksimum 37,50 olup ortalama değer 29,002 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre

değerlendirildiklerinde evre 2’de 4 hasta (% 40), evre 3 de 6 hasta (% 60) yer aldı. Hastaların 8 tanesi(%80) postmenopozal dönemde olup, 2 tanesi(%20) premenopozal dönemde idi.

İkinci gruptaki hastaların yaş ortalaması 55,4 olup minimum yaş 38, maksimum yaş 70 idi. Hastaların VKİ’ leri minimum 22,30 , maksimum 32,30 olup ortalama değer 26,88 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde evre 2’de 5 hasta (% 50), evre 3 de 5 hasta (% 50) yer aldı. Hastaların 8 tanesi (%80) postmenopozal dönemde olup , 2 tanesi(%20) premenopozal dönemde idi.

Üçüncü gruptaki hastaların yaş ortalaması 53,3 olup minimum yaş 35, maksimum yaş 70 idi. Hastaların VKİ’ leri minimum 20,20 , maksimum 33 olup ortalama değer 26,96 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde evre 2’de 6 hasta (% 60), evre 3 de 4 hasta (% 40) yer aldı. Hastaların 6 tanesi(%60) postmenopozal dönemde olup, 4 tanesi(%40) premenopozal dönemde idi.

Demografik özellikler karşılaştırıldığında üç grup arasında yaş, VKİ, radyolojik evreleme ve pre/postmenopoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri (One Way Anova)(Chi-square)

Yaş (yıl)	Grup I (n=10) (%) (ort±SD)	Grup II (n=10) n(%) (ort±SD)	GrupIII (n=10) n (%) (ort±SD)	p
Yaş (yıl)	59,5±7,69	55,4±9,37	53,3±10,19	0,320
Menopoz Girdi Girmede	8 2	8 2	6 4	0,669
VKI (kg/m ²)	29,002±4,72	26,880±4,208	26,968±3,58	0,452
KGL skala				
Evre 2	4	5	6	0,670
Evre 3	6	5	4	

Hastaların TÖ, TS ve TS 1.ayda klinik, fonksiyonel, yaşam kalitesi ve biyokimyasal değerlendirmeleri yapıldı ve bulguları kaydedildi. Her üç gruptaki hastaların tedaviye başlamadan önce istirahat ve yürüme esnasında hissettikleri ağrı

şiddeti klinik olarak VAS (istirahat, yürüme) ve ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon ve total skordardan oluşan WOMAC anketi ile belirlendi. Fonksiyonel değerlendirme için 20 metre yürüme zamanı kullanıldı. Hastaların sağ ve sol diz çevreleri, eklem hareket açıklıkları ölçülüp kaydedildi. Biyokimyasal değerlendirmede; serumda HsCRP, COMP, MMP-1 ve MMP-3, idrarda CTX-2 düzeyleri çalışıldı. Yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form 36 (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık) kullanıldı.

Hastaların TÖ biyokimyasal özellikleri Tablo 4.2. de; klinik, fonksiyonel ve yaşam kalitesi özellikleri Tablo 4.3 de görülmektedir.

Yapılan değerlendirmelerde tedavi öncesinde klinik, fonksiyonel, yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 4.3). Biyokimyasal değerlendirmede ise COMP düzeylerinde grup III ile grup I arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p<0.05$)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Tedavi Öncesi Biyokimyasal Değerlendirilmesi (Kruskal-Wallis)(One Way Anova)

	Grup I (n=10) Median (min-max)	Grup II (n=10) Median (min-max)	Grup III (n=10) Median (min-max)	p
HRCP	3,3(3,08-14,10)	3,08(3,08-16,40)	3,37(3,08-8,53)	0,533
MMP-1	6,12(2,50-10,78)	8,34(2,79-13,48)	4,69(3-11,15)	0,867
MMP-3	11,69(8,92-19,20)	7,46(4,34-32,48)	9,84(5,63-12,42)	0,247
COMP	301,64(152,44-378,20)	244,24(123,54-540,80)	155,08(77,76-333,82)	*0,04
CTX-2	1,89(0,01-6,95)	3,02(0,85-5,51)	2,78(1,07-5,69)	0,176

*: $p<0.05$

Tablo 4.3. Hastaların Tedavi Öncesi Klinik, Fonksiyonel, Yaşam kalitesi Değerlendirilmesi (Kruskal-Wallis)(One Way Anova)

	Grup I (n=10) Median (min- max)	Grup II (n=10) Median (min- max)	Grup III (n=10) Median (min- max)	p
VAS İstirahat	2(1-5)	3(1-7)	2,5(1-6)	0,913
VAS Yürüme	6(4-8)	7(6-8)	7(5-9)	0,495
20 m yürüme süresi	28,5(15,94-37)	25,10(16,20-58,80)	29,0(16,03-42,60)	0,274
WOMAC-Ağrı	14(11-16)	15(13-21)	14(12-17)	0,051
WOMAC-Tutukluk	8(3-10)	8(2-8)	7(4-8)	0,664
WOMAC-Fiziksel Fonksiyon	56(41-70)	60(40-70)	57(45-68)	0,548
WOMAC – Total	77(56-95)	83,5(55-98)	76(68-81)	0,072
SF-36 Fiziksel Fonksiyon	15(10-70)	15(0-80)	22,5(0-80)	0,259
SF-36 Fiziksel Rol	0(0-100)	0(0-100)	25(0-100)	0,461
SF-36 Emosyonel Rol	0(0-100)	0(0-100)	33,35(0-100)	0,491
SF-36 Enerji/Yorgunluk	20(5-75)	60(5-85)	52,5(35-60)	0,318
SF-36 Emosyonel İyi Hali	60(24-84)	68(32-96)	60(36-96)	0,613
SF-36 Sosyal Fonksiyon	62,5(25-100)	50(0-100)	50(25-50)	0,762
SF-36 Ağrı	41(10-52)	32(10-62)	41(22-62)	0,712
SF-36 Genel Sağlık	45(3-72)	45(25-87)	51(25-67)	0,351
Diz çevresi (sağ)	40(34-49)	40,5(39-49)	42,75(29,5-46)	0,594
Diz çevresi (sol)	40(34-49)	40(38-49)	42,5(29-45,5)	0,593

Hastaların TÖ, TS ve TS 1.ayda yapılan klinik, fonksiyonel, yaşam kalitesi ve biyokimyasal değerlendirmeleri grup içi ve gruplar arası olarak Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te gösterilmektedir.

Uygulanan tedavilerin ağrı parametreleri üzerine etkisini değerlendirme amacıyla, hastalar, VAS (yürüme ve istirahat) açısından grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldılar(Tablo4.4).

VAS yürüme skorlarında üç grupta da tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış, VAS istirahat skorlarında ise sürekli ve kesikli ultrason grubunda anlamlı bir fark görülmüştür. Gruplar arası değerlendirmede ise fark saptanmamıştır(Tablo 4.4).

Uygulanan tedavilerin WOMAC üzerine etkisini değerlendirme amacıyla, hastaların ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon ve total skorlar açısından grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırılması yapıldığında elde edilen veriler Tablo 4.4 'te verilmiştir.

WOMAC skorlarında ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonda sürekli ultrason ile placebo ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Kesikli ultrason grubunda tutukluk üzerine anlamlı fark saptanmazken, ağrı üzerine tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında; fiziksel fonksiyon açısından da tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ayda anlamlı fark saptanmıştır. WOMAC total skorunda kesikli ve placebo ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ayda anlamlı fark saptanırken; sürekli ultrason grubunda ise sadece tedavi öncesi ve tedavi sonrası fark saptanmıştır. Gruplar arası değerlendirmede sürekli ultrason ile kesikli ultrason grupları arasında sürekli ultrason lehine anlamlı fark saptanmıştır(Tablo 4.4).

20 m yürüme süresi, eklem hareket açıklığı ve diz çevresi açısından üç grupta da grup içi ve gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır(Tablo 4.4).

Uygulanan tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirme amacıyla, Kısa Form 36 (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık) açısından grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldılar(Tablo 4.4).

SF-36 değerlendirmesinde ağrı ve genel sağlık açısından sürekli ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası anlamlı bir fark saptanmıştır. Kesikli ve placebo ultrason grubunda ise ağrı açısından fark tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ayda görülmüştür. Sosyal fonksiyon açısından tek fark placebo grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ayda görülmüştür. Gruplar arası değerlendirmede sürekli ve kesikli ultrason grupları arasında sürekli ultrason lehine anlamlı bir fark saptanmıştır(Tablo 4.4).

Uygulanan tedavilerin biyokimyasal belirteçler üzerine etkisini değerlendirme amacıyla hastalar; serumda HsCRP, COMP, MMP-1, MMP-3 ve idrarda CTX-2 düzeyleri açısından grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldılar (Tablo 4.5).

Biyokimyasal parametrelerde üç grupta da grup içi değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmazken; gruplar arası değerlendirmede ise COMP açısından placebo tedavisi ile sürekli ultrason tedavisi arasında tedavi öncesi fark saptanmıştır. Tedavi sonrası ve tedavi sonrası 1. ayda yapılan değerlendirmede de placebo lehine anlamlı fark saptanmıştır(Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Hastaların Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Tedavi Sonrası 1. ayda Klinik, Fonksiyonel, Yaşam kalitesinin Grup içi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi (One Way Anova) (Kruskal Wallis)

		Grup I (n=10) Median (min- max)	Grup II (n=10) Median (min- max)	Grup III (n=10) Median (min-max)	p
VAS İstirahat	TÖ	2(1-5)	3(1-7)	2,5(1-6)	0,913
	TS	1(1-4)	2(1-5)	2(1-5)	0,102
	TS 1. ay	1(1-5)	2(1-2)	2,5(1-5)	0,165
	p	*0,015	*0,039	0,068	
VAS Yürüme	TÖ	6(4-8)	7(6-8)	7(5-9)	0,495
	TS	4(1-5)	5(2-8)	4,5(3-7)	0,210
	TS 1. ay	4(3-8)	5(1-6)	5(3-8)	0,715
	p	*0,006	*0,028	*0,001	
WOMAC- Ağrı	TÖ	14(11-16)	15(13-21)	14(12-17)	0,051
	TS	11(9-17)	11(9-17)	10,50(9-13)	*0,05
	TS 1. ay	13(5-14)	13(5-14)	12(9-17)	0,942
	p	*0,003	*0,037	*0	
WOMAC- Tutukluk	TÖ	8(3-10)	8(2-8)	7(4-8)	0,664
	TS	5(2-8)	5(2-8)	5(2-7)	0,258
	TS 1. ay	7(2-8)	7(2-8)	6(3-5)	0,630
	p	*0,004	0,074	*0	
WOMAC- Fiziksel Fonksiyon	TÖ	56(41-70)	60(40-70)	57(45-68)	0,548
	TS	46(25-70)	46(25-70)	43,5(33-53)	0,136
	TS 1. ay	52(18-60)	52(18-60)	53,5(44-57)	0,890
	p	*0,003	*0,034	*0	
WOMAC- Total	TÖ	77(56-95)	83,5(55-98)	76(68-81)	0,072
	TS	51,22±16,76	66(25-81)	60,55(47-70)	0,107
	TS 1. ay	70(33-88)	70(25-81)	70(60-78)	0,998
	p	*0,003	*0,034	*0	
20 m yürüme süresi	TÖ	28,5(15,94-37)	25,10(16,20- 58,80)	29,0(16,03- 42,60)	0,274
	TS	22,4(14,30- 31,50)	25,40(15,45- 58)	29,0(13,21- 40,90)	0,307
	TS 1. ay	22(19,5	26,80(15,30-	30,65(17,30-	0,712

		-32)	60,20)	43,50)	
	p	0,163	0,368	*0,005	
SF 36 Fiziksel Fonksiyon	TÖ	15(10-70)	15(0-80)	22,5(0-80)	0,259
	TS	50(10-85)	45(10-80)	37,5(20-80)	0,852
	TS 1. ay	45(15-75)	45(10-100)	45(20-80)	0,889
	p	0,390	0,061	0,305	
SF 36 Fiziksel Rol	TÖ	0(0-100)	0(0-100)	25(0-100)	0,461
	TS	28(0-100)	0(0-100)	25(0-100)	0,364
	TS 1. ay	28(0-100)	0(0-100)	25(0-100)	0,555
	p	0,135	1	1	
SF 36 Emosyonel Rol	TÖ	0(0-100)	0(0-100)	33,35(0-100)	0,491
	TS	0(0-100)	0(0-100)	50(0-100)	0,687
	TS 1. ay	0(0-100)	0(0-100)	50(0-100)	0,951
	p	0,368	1	0,368	
SF 36 Enerji/Yorgunluk	TÖ	20(5-75)	60(5-85)	52,5(35-60)	0,613
	TS	35(10-75)	60(5-85)	52,5(35-60)	0,812
	TS 1. ay	45(10-75)	60(35-85)	52,5(35-60)	0,946
	p	0,150	1	1	
SF 36 Emosyonel İyilik Hali	TÖ	60(24-84)	68(32-96)	60(36-96)	0,762
	TS	68(24-84)	68(5-96)	60(5-96)	0,497
	TS 1. ay	68(24-80)	68(36-96)	60(36-96)	0,700
	p	0,610	0,368	0,607	
SF 36 Sosyal Fonksiyon	TÖ	62,5(25-100)	50(0-100)	50(25-50)	0,712
	TS	62,5(25-100)	50(12,5-100)	62,5(50-62,5)	0,938
	TS 1. ay	62,5(25-100)	50(12,5-100)	56,25(50-62,5)	0,864
	p	0,061	0,135	*0,005	
Ağrı	TÖ	41(10-52)	32(10-62)	41(22-62)	0,351
	TS	62(32-74)	41(32-84)	62(41-84)	0,711
	TS 1. ay	51(31-74)	41(32-100)	51(32-84)	0,564
	p	*0,008	*0,009	*0,002	
Genel Sağlık	TÖ	45(3-72)	45(25-87)	51(25-67)	0,318
	TS	52(20-72)	57(25-87)	57(35-77)	0,575
	TS 1. ay	52(20-72)	62(25-87)	57(35-77)	0,103
	p	*0,015	0,156	0,069	

Diz çevresi(sağ)	TÖ	40(34-49)	40,5(39-49)	42,75(29,5-46)	0,594
	TS	40(34-46)	40,5(39-49)	42,75(29,5-46)	0,333
	TS 1. ay	40(36-48)	40,5(39-49)	42,75(29,5-46)	0,829
	p	0,497	1	1	
Diz çevresi(sol)	TÖ	40(34-49)	40(38-49)	42,5(29-45,5)	0,593
	TS	40(34-45)	40(38-49)	42,5(29-45,5)	0,368
	TS 1. ay	40(36-46)	40(38-49)	42,5(29-45,5)	0,856
	p	0,717	1	1	

Tablo 4.5. Hastalarda Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Tedavi Sonrası 1. ayda Biyokimyasal Belirteçlerin Grup içi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi (One Way Anova) (Kruskal Wallis)

		Grup I (n= 10) Median (min- max)	Grup II (n= 10) Median (min- max)	GrupIII (n= 10) Median (min- max)	P
HsCRP	TÖ	3,3(3,08-14,10)	3,08(3,08-16,40)	3,37(3,08-8,53)	0,533
	TS	3,08(3,08-16,90)	3,08(3,08-14,50)	3,45(3,08-5,02)	0,492
	TS 1. ay	3,3(3,08-11,80)	3,08(3,08-5,59)	3,45(3,08-8,27)	0,235
	p	0,529	0,223	0,779	
MMP-1	TÖ	6,12(2,50-10,78)	8,34(2,79-13,48)	4,69(3-11,15)	0,867
	TS	5,75(3,40-11,05)	8,67(2,56-13,04)	5,03(4,56-14,01)	0,588
	TS 1. ay	7,24(3,05-10,62)	8,79(2,61-13,01)	4,98(4,33-12,65)	0,761
	p	0,121	0,368	0,276	
MMP-3	TÖ	11,69(8,92-19,20)	7,46(4,34-32,48)	9,84(5,63-12,42)	0,247
	TS	14,75(7,36-26)	8,98(5,01-36,78)	8,23(6,32-14,73)	0,224
	TS 1. ay	12,36(7,05-23,25)	7,63(5-31,20)	8,12(5,49-12,45)	0,131
	p	0,236	0,565	0,156	
COMP	TÖ	301,64(152,44-378,20)	244,24(123,54-540,80)	155,08(77,76-333,82)	*0,044
	TS	280,53(216,16-548,80)	243,06(122,67-404,91)	146,24(70,94-430,35)	*0,047
	TS 1. ay	265,72(204,17-562,57)	230,21(122,60-364,36)	144,32(80,32-242,12)	*0,013
	p	0,895	0,156	0,276	
CTX-2	TÖ	1,89(0,01-6,95)	3,02(0,85-5,51)	2,78(1,07-5,69)	0,176
	TS	1,47(0,90-4,55)	3,02(0,71-7,63)	4,35(1,54-5,63)	0,192
	TS 1. ay	1,23(0,39-8,72)	2,54(0,65-3,63)	4,45(1,45-5,50)	0,133
	p	0,459	0,607	0,115	

5. TARTIŞMA

Osteoartrit (OA), sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen, eklem kartilajında erozyon, osteofitik oluşumlar, subkondral skleroza yol açan ve dünyada en yaygın görülen artrit formudur (91). Vücutta birçok eklemi etkileyebilmesine rağmen yük taşıyan eklemlerin OA'sı daha fazla özürüllüğe neden olmaktadır. Özellikle OA' ya bağlı diz ağrısının, yaşlılarda en sık görülen fiziksel özürüllük nedeni olduğu belirlenmiştir (92).

Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak OA' nın görülme sıklığı artmakta ve bu durum sosyal ve ekonomik sıkıntıları da beraberinde getirmektedir.

Osteoartritte tanıya yönelik laboratuvar yöntemleri yoktur. Bununla birlikte erken tanı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi gibi amaçlarla kullanılan çeşitli biyokimyasal belirteçler vardır.(6)

Osteoartrit tedavisinde temel amaç, ağrıyı azaltmak, eklem fonksiyonları ve hayat kalitesini geliştirmek ve hastalık progresyonunu azaltmaktır (93). OA için optimal tedavi seçenekleri farmakolojik, non-farmakolojik ve cerrahi tedavi yöntemleridir. Farmakolojik tedavi seçenekleri başlıca; oral olarak asetaminofen, koksibler, NSAİİ, tramadol, opioidler, glukozamin, kondroitin sulfat, antioksidanlar, intraartiküler olarak glukokortikoidler, hyaluronan, topikal olarak kapsaisin, metilsalisilatır. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri arasında; hasta eğitimi, kilo verme, fizik tedavi yöntemleri, eklem hareket açıklığı ve kas kuvvetlendirme egzersizleri, aerobik egzersizler, patellar bandaj, ayakkabı düzenlemeleri, iş-uğraşı tedavisi gibi farklı tedavi yöntemleri yer almaktadır (94).

Fizik tedavi yöntemlerinde başlıca; termoterapi (sıcak paketler, parafin, ultrason, kısa dalga diatermi, mikrodalga radyasyon), kriyoterapi(soğuk paketler, buz masajı), elektroterapi, fototerapi(ultraviyole, lazer) gibi ajanlar yer almaktadır.(95)

Fizik tedavi ajanlarından ultrason; kısa dalga diatermi ve mikrodalga gibi derin ısıtıcılar sınıfında yer almaktadır. Derin ısıtıcılar, deri ve deri altı dokularda minimal ısınma sağlarken kas, tendon, bağlar, kemikler gibi derin dokularda maksimal ısınma meydana getirirler. Ulaşılmak istenen hedef sıcaklık 40-45°C arasındadır. 40°C altında istenilen terapötik etki sağlanamazken 45°C üzerinde doku hasarı oluşmaktadır (96-98).

Terapotik ultrason ile ilgili yapılan çalışmalarda görülmüştür ki ultrason tedavisinin etkili olması uygulanan doz, frekans, süre, tipi(kesikli yada sürekli oluşu) gibi birçok etkene bağlıdır. Uygun doz, frekans ve sürede uygulanan kesikli ve sürekli ultrasonun tip 2 kollojen, proteoglikan ve agrekan sentezini arttırdığı ve böylece kıkırdak rejenarasyonunu hızlandırdığına ve klinik açıdan olumlu etkilerinin olduğuna dair görüş birliği bulunmaktadır. Ancak literatürde terapotik sürekli ultrason ve kesikli ultrasonun kıkırdak rejenerasyonu üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda kesikli ve sürekli terapotik ultrason uygulamasının diz osteoartriti üzerine etkisini klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler üzerindeki etkilerini temel alarak araştırmayı planladık.

Klinik parametreler olarak Vizüel Analog Skalası (VAS), WOMAC Osteoartrit İndeksi, Kısa Form – 36, yirmi metre yürüme süresi, eklem hareket açıklığı ölçümü ve diz çevresi ölçümü değerlendirildi. Biyokimyasal belirteçler olarak ise kıkırdakta tip 2 kollojen yıkım belirteci olan idrar CTX-II, serumda sinovyal doku yapım belirteci olan yüksek duyarlı CRP, yıkım belirteci olan matriks metalloproteinaz 1 (MMP-1) ve metalloproteinaz 3 (MMP-3), sinovyal doku yapım ve kıkırdak doku yıkım belirteci olan kartilaj oligomatrix protein (COMP) düzeylerine bakıldı.

Diz osteoartritinde terapotik ultrason ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; sürekli ve kesikli ultrasonun klinik üzerine etkilerinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Kıkırdak üzerine yapılan çalışmalarda ultrason modunun farklı süre, frekans ve yoğunluğunun karşılaştırıldığı çalışmalar olmakla birlikte sürekli ve kesikli ultrasonun karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmında ultrason tedavisine ek olarak farklı fizik tedavi ajanları ya da egzersiz tedavisi verilmiş olup sadece ultrason tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıda (99).

Diz OA'nın sık karşılaşılan sorunu yürüme paterninin bozulmasıdır. Osteoartrit ağrıya, hareket kaybına, eklemlerde instabiliteye ve kas zayıflığına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Ağrılı hastalar genel olarak aktivitelerini kısıtlama eğilimindedirler; bu da kas gücünü ve aerobik kapasiteyi

azaltır (100). Sonuçta OA' li hastalarda özellikle yürüme, merdiven inip-çıkma gibi alt ekstremite fonksiyonlarında kısıtlanma ortaya çıkar (101).

Günümüzde OA' ya özgü ağrı, klinik ve fonksiyonel durumu değerlendirmede sıklıkla kullanılan değerlendirme ölçütleri VAS (gallegher) ve WOMAC (tüzün EH) skorudur. Biz de çalışmamızda hastaları WOMAC (ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon, total) ve VAS' la (istirahat ve yürüme) değerlendirdik. Yürüme fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla 20 m yürüme süresini ölçtük.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; VAS yürüme skorlarında üç grupta da tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup VAS istirahat skorlarında ise sadece sürekli ve kesikli ultrason grubunda anlamlı bir fark görüldü. Gruplar arası değerlendirmede ise fark saptanmadı. WOMAC skorlarında ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonda sürekli ultrason ile placebo ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı bir fark saptandı. Kesikli ultrason grubunda tutukluk üzerine anlamlı fark saptanmazken, ağrı üzerine tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında; fiziksel fonksiyon açısından da tedavi öncesine göre tedavi sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda anlamlı fark saptandı. WOMAC total skorunda kesikli ve placebo ultrason grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda anlamlı fark saptanırken; sürekli ultrason grubunda ise sadece tedavi öncesi ve tedavi sonrası fark saptandı. Gruplar arası değerlendirmede sürekli ultrason ile kesikli ultrason grupları arasında sürekli ultrason lehine anlamlı fark saptandı. 20 m yürüme süresi açısından üç grupta da grup içi ve gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı.

Çetin ve arkadaşlarının diz osteoartriti olan kadın hastalar üzerine yaptığı bir çalışmada 18 hastadan oluşan ilk gruba 8 hafta boyunca, toplamda 24 seans , 10 dk/seans, 1.5 W/cm², 180 J/cm² sürekli ultrason tedavisi , izokinetik egzersiz ve hotpack verilmiş. 17 hastadan oluşan ikinci gruba ise sadece izokinetik egzersiz ve hotpack verilmiş. Hastalarda VAS, fiziksel fonksiyon (Lequesne index) ve 50 m yürüme hızına bakılmış. Sürekli ultrason grubunda VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlenirken, fiziksel fonksiyon ve 50 m yürüme hızı değerlendirmelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışma sürekli ultrason tedavisi uyguladığımız grubumuzun sonuçlarıyla VAS ve yürüme hızı açısından benzerdi (102).

Falconer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 34 hastadan oluşan ilk gruba 6 hafta boyunca, toplamda 12 seans, 12 dk/seans, 1.7 W/cm², 26 J/cm² sürekli ultrason tedavisi verilmiş. 35 hastadan oluşan ikinci gruba ise sham ultrason tedavisi verilmiş ve iki grupta da VAS ve 50 m yürüme hızı bakılmış. VAS değerlerinde birinci grupta istatistiksel bir fark saptanmasına rağmen 50 m yürüme hızında bir gelişme görülmemiştir. Çalışma sonucu bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (99). Kozanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diz osteoartritli 60 hasta ibuprofen fonoforez ve sürekli ultrason grubu olarak ikiye ayrılmış. 2 hafta boyunca, toplamda 10 seans, 1 mHz, 1W/cm² sürekli ultrason tedavisi verilmiş. Gruplarda VAS, WOMAC, 20 m yürüme süresi ve eklem hareket açıklığı değerlendirilmiş ve ultrasonun tüm parametreler üzerine olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür. Çalışma VAS ve WOMAC skorları açısından çalışmamızla benzer sonuca sahiptir (103).

Çetin ve arkadaşlarının bilateral diz osteoartritli 100 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalar eşit olarak 5 gruba ayrılmış. 1. gruba; hotpack, izokinetik egzersiz, kısa dalga diatermi, 2.gruba; hotpack, izokinetik egzersiz, TENS, 3.gruba; hotpack, izokinetik egzersiz, terapotik ultrason (sürekli), 4. gruba; hotpack ve izokinetik egzersiz, 5. gruba ise sadece izokinetik egzersiz verilmiş. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS, Lequesne index ve izokinetik kas testi ile değerlendirilmiş. Tüm gruplarda tüm parametrelerde iyileşme saptanmasına rağmen ilk 4 gruptaki iyileşme istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuş. İlk dört grup kıyaslandığında ise birinci ve ikinci gruptaki iyileşme, üçüncü ve dördüncü gruba kıyasla daha fazla bulunmuş (104).

Taşcıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 90 kişilik bir çalışmada hastalara iki hafta boyunca, haftada 5 gün, 5 dk/gün, 1MHz frekansta, 2W/cm² dozda sürekli, kesikli(1:4) ve plasebo ultrason tedavileri verilmiş. Sürekli ve kesikli ultrason tedavisinin klinik etkileri(VAS ve WOMAC) değerlendirilmiş ve her iki tip uygulamanın da ağrı üzerinde olumlu etkilerinin gösterilmesinin yanında, kesikli ultrasonun ağrı üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir (81). Ağrı üzerine etkileri bakımından çalışmamızla benzer sonuca sahip iken kesikli ultrasonun üstünlüğü açısından çalışmamızla farklı sonuçlara sahiptir (81).

Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 hastadan oluşan birinci gruba 8 hafta boyunca, toplamda 24 seans, 15 dk/Seans, 2.5 W/cm², 112 J/cm²

kesikli ultrason(1:4), 30 hastadan oluşan ikinci gruba ise 8 hafta boyunca, toplamda 24 seans, 15 dk/Seans sham ultrason verilmiş. Hastalarda VAS, fiziksel fonksiyon(Lequesne index), 50 m yürüme hızı, artrit şiddet indexi bakılmış. Birinci grupta VAS skorlarında anlamlı bir iyileşme, artrit şiddet indeksinde tedavi sonrası 8. haftada belirgin bir azalma saptanmış olup VAS'da düzelme yönünden çalışmamızla benzer sonuca sahiptir (105).

Loyola Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evre 2-3 osteoartritli 10 hastaya 3 ay boyunca, toplamda 36 seans, 0.3 W/cm², 36 J/cm² kesikli ultrason(1:2) tedavisi verilmiş. Kontrol grubu olmayan çalışmada VAS, Lequesne index ve MR ile kartilaj kalınlığı değerlendirilmiş. Tedavi sonrası değerlendirmede VAS ve LSI üzerine olumlu etkiler gözlenirken, lateral tibial kompartmandaki azalma dışında kartilaj kalınlığında anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir (106).

Yine Loyola Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 14 kişiden oluşan, evre 1-2 osteoartritli birinci gruba 24 seans(haftada 3 seans, 2 ay) boyunca 1mHz, 0.2 W/cm², 112.5 J/cm² kesikli (1:5) ultrason tedavisi, 13 hastadan oluşan ikinci gruba ise 24 seans(haftada 3 seans, 2 ay) sham ultrason tedavisi verilmiş. Hastalarda WOMAC, fiziksel fonksiyon (alt ekstremitte fonksiyonel skalası), 6 dk yürüme testi değerlendirilmiş. MR görüntüleme ile de kıkırdak volümü, kıkırdak kalınlığı, kıkırdak hasarı, subkondral kist formasyonu ve kemik iliği lezyonu skorlaması değerlendirilmiş. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde WOMAC (ağrı ve fiziksel fonksiyon) skorunda anlamlı fark bulunmuş. MR incelemede ise yaşa göre düzeltilmiş skorlamada belirgin fark saptanmazken, yaşa göre düzeltilmemiş skorlamada ultrason grubunda 20 seans sonrasında medial tibial kıkırdak kalınlığında belirgin artış saptanmış. Her iki çalışma da ultrasonun ağrı üzerine etkisi bakımından çalışmamızla benzer sonuca sahiptir (107).

Huang ve arkadaşlarının sürekli ve kesikli ultrason tedavisini karşılaştırdıkları bir çalışmada 27 hastadan oluşan birinci gruba 8 hafta boyunca 24 seans, 10 dk/ seans, 1.5 W/cm², 270 J/cm² sürekli ultrason, izokinetik egzersiz, hotpack, ev egzersizi; 30 hastadan oluşan ikinci gruba 8 hafta boyunca 24 seans, 10 dk/ seans, 2.5 W/cm², 112 J/cm² kesikli(1:4) ultrason, izokinetik egzersiz, hotpack, ev egzersizi; 25 hastadan oluşan üçüncü gruba izokinetik egzersiz, hotpack, ev egzersizi verilmiş.

VAS, fiziksel fonksiyon (Lequesne index) ve 50 m yürüme hızı değerlendirilen hastalarda tedavi sonrası 12. ayda fiziksel fonksiyon, VAS ve 50 m yürüme hızında kesikli ultrason tedavisi uygulanan grupta anlamlı fark saptanmış (108).

Yine Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer benzer çalışmada 32 hastadan oluşan birinci gruba 8 hafta boyunca 24 seans, 15 dk/ seans, 2.5 W/cm², 112 J/cm² kesikli(1:4) ultrason, izokinetik egzersiz, hotpack, ev egzersizi; 30 hastadan oluşan ikinci gruba izokinetik egzersiz, hotpack, ev egzersizi verilmiş. VAS, fiziksel fonksiyon (Lequesne index) ve 50 m yürüme hızı değerlendirilen hastaların önceki çalışmada olduğu gibi tedavi sonrası 12. ayda fiziksel fonksiyon, Vas ve 50 m yürüme hızında sürekli ultrason tedavisi uygulanan grupta anlamlı fark saptanmış. Her iki çalışma da VAS ve fiziksel fonksiyon sonuçları açısından çalışmamızla benzer sonuca sahiptir (109).

Çalışmamızda klinik parametrelerde eklem hareket açıklığı ve diz çevresi ölçümü de yapılmış olup, üç grubumuzda da grup içi ve gruplar arası değerlendirmelerimizde anlamlı bir fark saptanmadı.

Falconer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir gruba egzersiz ve sham ultrason, diğer gruba egzersiz ve sürekli ultrason(1mHz, 2.5 W/cm²) verilmiş. 6 hafta boyunca toplamda 12 seans tedavi gören hastalarda eklem hareket açıklığı değerlendirilmiş ve iki grup arasında fark görülmemiştir. Bu yönüyle çalışma; çalışmamızla benzer sonuca sahiptir (110).

Çalışmamızda diz osteoartritli hastaların yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirilmiştir. SF-36 formu hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür. Çalışma sonuçlarımızda SF-36 değerlendirmesinde ağrı ve genel sağlık açısından sürekli ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası anlamlı bir fark saptandı. Kesikli ve placebo ultrason grubunda ise SF 36 nın ağrı parametresinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ayda azalma lehine fark görüldü. Sosyal fonksiyon açısından tek fark placebo grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ayda olumlu fark görüldü. SF 36 nın gruplar arası değerlendirmesinde sürekli ve kesikli ultrason grupları arasında sürekli ultrason lehine anlamlı bir fark saptandı.

Eyigör ve arkadaşlarının diz osteoartritli hastalar üzerine yaptığı bir çalışmada hastalar on beş kişilik üç gruba ayrılmış. Grup 1; yüzeysel sıcak (20 dakika infraruj lamba uygulaması) ve egzersiz tedavisine ilaveten 20 dakika TENS (Enraf Nonius Sonoplus 492, 0-100 Hz, 50 µs, 5x7 cm 2 elektrod, diz lateral-medial), Grup 2; yüzeysel sıcak ve egzersiz tedavisine ilaveten 10 dakika 1 Watt/ cm² dozda US (devamlı, 1 MHz frekansta), Grup 3 ise; sadece yüzeysel sıcak ve egzersiz tedavisine alınmış. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrasında VAS, 20 m yürüme süresi, WOMAC, LSI, SF-36, izokinetik kas testi ile değerlendirilmişler. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre tüm gruplarda ilerleme görülmüş olmasına rağmen gruplar arası fark saptanmamış (111).

Çalışmamızda terapötik ultrasonun diz osteoartritinde klinik etkilerinin yanı sıra biyokimyasal belirteçler üzerine etkilerini de değerlendirdik. Hastalardan alınan kan örneklerinden hs-CRP, COMP, MMP-1 ve MMP-3; idrar örneklerinden ise CTX-II çalışıldı. Biyokimyasal belirteçlerde üç grupta da grup içi değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmazken; gruplar arası değerlendirmede ise COMP açısından placebo tedavisi ile sürekli ultrason tedavisi arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda placebo lehine anlamlı fark saptandı.

Min ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada osteoartritli insanların kıkırdaklarından alınan eksplantlara 7 gün boyunca her gün 10 dakika 1MHz frekansta 0 (kontrol), 40, 200, 500 ve 700 mW/cm² sürekli ultrason uygulanmış ve tip 2 kollojen ve proteoglikan sentezinde 200 mW/cm² dozunun en etkili olduğu görülmüştür (11).

Lee ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptığı in vitro bir çalışmada 1MHz, 200 m W/ cm², 20 dakika/ gün düşük yoğunluklu sürekli ultrasonun tavşan mezenşimal kök hücrelerinde tip 2 kollojen sentezini, agrekan sentezini ve matriks metalloproteinaz-2 ekspresyonunun inhibisyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (82)

Choi ve arkadaşlarının osteoartritli insan kondrositleri üzerine yaptığı in vitro bir çalışmada 1mHz, 100-200-300 mW/cm², 10 dk sürekli ultrason verilmiş ve 200 mW/cm² ultrasonun PG sentezi ve tip 2 kollojen sentezini daha çok arttırdığı görülmüş (112).

Bizim çalışmamızda sürekli ultrason tedavisi verdiğimiz grupta değerlendirilen biyokimyasal belirteçlerde grup içi ve gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bakımdan literatürdeki bu çalışmaların sonuçları, bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermemektedir.

Tien ve arkadaşlarının insan çocuk kondrositleri üzerinde yaptıkları in vitro bir çalışmada 1MHz, 48 mW/cm², 20 dakika/ gün düşük doz kesikli ultrasonun tip 2 kollojen ve agrekan sentezini arttırdığı fakat kondrosit proliferasyonu üzerine etki etmediği gösterilmiştir (seda18). Naito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi olarak osteoartrit geliştirilmiş farelere 1.5 MHz, 30 mW/cm², 20 dakika/gün düşük yoğunluklu kesikli ultrason verilmiş ve ultrasonun tip 2 kollojen sentezini arttırdığı fakat tip 2 kollojenin yıkımını azaltmadığı gözlemlenmiştir (84).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 16 günlük civciv embriyosundan izole edilen kondrositler iki gruba ayrılmış, ilk gruba 1.5 MHz, 2 mW/cm² ikinci gruba ise 1.5 MHz, 30 mW/cm² düşük yoğunluklu kesikli ultrason günlük 20 dakika boyunca uygulanmıştır. Yedi günlük uygulama sonrasında 2 mW/cm² kesikli ultrasonun kondrosit proliferasyonu ve tip 2 kollojen sentezi üzerine daha etkili olduğu görülmüştür (85).

Schumann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insan mezenşimal hücrelerinden alınan örneklerden ilk gruba günlük 20 dakika, 1.5 MHz, 30 mW/cm² kesikli ultrason, ikinci gruba ise günlük 40 dakika, 1.5 MHz, 30 mW/cm² kesikli ultrason verilmiş ve 21 gün sonraki kültürlerde tip 2 kollojen ve proteoglikan sentezinde 40 dakikalık kesikli ultrason uygulamasının daha etkili olduğu görülmüştür (12).

Yuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diz protez operasyonu geçiren evre 4 osteoartritli hastalardan alınan kondrositler; kontrol grubu, hiperbarik oksijen(HBO) tedavisi grubu, düşük yoğunluklu kesikli ultrason grubu ve hiperbarik oksijen ile kesikli ultrasonun kombinasyon tedavisi grubu olarak 4 gruba ayrılmış. Hiperbarik oksijen tedavisi 90dk/48 saat, toplamda 3 seans, kesikli ultrason tedavisi 20 dk/48 saat, toplamda 3 seans, 200 mikrosaniye, 1 kHz tekrarlayan frekanslarda 30mw/cm² verilmiş. Tedaviden 24 saat sonra PCR ile iNOS, tip 2 kollojen ve agrekan düzeyi; her seans sonrası ise ELISA yöntemiyle MMP-3 ve TIMP-1 düzeyleri bakılmış. HBO ve kesikli ultrason tedavileri osteoartritik kondrositlerde

hücre biyoaktivitesini arttırdığı görülmüş. HBO tedavisi; tip II kollojen, aggrekan ve TIMP 1 düzeyini arttırmış, iNOS ve MMP-3 düzeyini azaltmış. Kesikli ultrason tedavisi: tipII kollojen, TIMP 1 ve iNOS u arttırmış. HBO+LIPUS tedavisi: TIMP 1 düzeyini aditif olarak arttırırken, iNOS düzeyine kompensatuar etki göstermiş (113).

Literatürdeki bir çok çalışmanın aksine bizim çalışmamızda terapötik ultrasonun kartilaj dejenerasyonuna etkisi gözlemlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda sürekli ultrason tedavisi verdiğimiz grupta değerlendirilen biyokimyasal belirteçlerde grup içi ve gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta sayımızın az olması ve ultrasonun kondrosit üzerine değil de hasta üzerine uygulanması çalışma sonuçlarının farklı olmasına sebep olabilir. Literatürde in vitro çalışmalar dışında sürekli ultrasonun kıkırdak etkilerinin serum ve idrar biyokimyasal belirteçleri üzerinden değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bakımdan metodumuz çalışmamızı değerli kılmaktadır.

Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda kesikli ultrason tedavisinin de kıkırdak üzerine etkilerini gösteren biyokimyasal belirteç değerlerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Literatür incelendiğinde terapötik ultrasonun frekansı, dozu, modu ve süresi gibi özelliklerin tedavinin etkinliğini değiştirdiği görülmektedir. Özellikle düşük yoğunluklu ve kesikli ultrasonun klinik ve biyokimyasal açıdan daha etkili olduğu savunulmaktadır (metaanaliz özet).

Çalışmamızda biyokimyasal belirteçler açısından saptanan tek fark placebo grubunda olmuştur. Placebo grubunda grup içi bir fark saptanmazken gruplar arası değerlendirmede COMP düzeyinde sürekli ultrason tedavisi alan grup ile placebo ultrason tedavisi alan grup arasında placebo lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Tedavi öncesinde de COMP açısından gruplar arası fark olması bu sonucu tartışmalı kılabilir.

Çalışmamızda kıkırdak hasarı için MR görüntüleme yararlanılmamış olması çalışmamızın eksik yanını oluştururken, serum ve idrar belirteçlerinden yararlanması çalışmamızın güçlü yanını oluşturmaktadır.

Gerek literatür bilgileri gerekse çalışmamızdan elde edilen sonuçlar terapötik ultrasonun klinik açıdan olumlu etkilerini destekler nitelikte gözükmektedir.

Çalışmamızda eklem hareket açıklığı ve 20 m yürüme süresi açısından anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır. Çalışmaya dahil olan 30 hastadan sadece 2 hastanın diz ekstansiyonunda 10 derecelik bir kısıtlılık olması, diğer hastaların eklem hareket açıklıklarının tam olmasının bu sonuca sebep olduğu kanısındayız. Çalışmaya alınan hastaların dizlerinde tedavi öncesinde şişlik gibi bir bulgu saptanmaması, istatistiksel olarak bu sonuca sebep olmuş olabilir.

Literatürde kesikli ultrasonun ağrı üzerine daha etkili olduğu savunulmakla birlikte bizim çalışmamız sürekli ultrasonun ağrı üzerine daha etkili olduğunu göstermiştir (81).

Yapılan klinik çalışmaların büyük bir kısmında ultrason tedavisine eklenen diğer fizik tedavi ajanları ve egzersiz uygulamalarının olması, ultrasonun etkinliği ile ilgili yapılmış çalışmalarda sonuçları etkileyebileceğinden bizim çalışmamızda sadece ultrason tedavisinin verilmesi çalışmamızı değerli kılmaktadır.

Uygulanan tedavilerin etkinliklerinin hem klinik hem de biyokimyasal olarak değerlendirilmesi, çalışmamızın güçlü yanıdır. Bununla birlikte hasta sayımızın az olması ise çalışmamızın eksik yönlerindedir.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda diz OA'inde farklı tedavi protokollerinin kondroprotektif etkilerini değerlendirmeye yönelik geniş hasta serisi içeren, metodolojik olarak iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 30-70 yaş arası diz OA'li hastalarda, terapotik sürekli ultrason, kesikli ultrason ve plasebo ultrason tedavilerinin klinik ve biyokimyasal etkinliği karşılaştırıldı. Tedavi uygulamalarının TÖ, TS ve TS 1.ayda VAS, WOMAC, 20 m yürüme süresi, Kısa Form-36, Eklem Hareket Açıklığı, Diz Çevresi Ölçümü, serum hs-CRP, COMP, MMP-1 ,MMP-3 ve idrar CTX-II üzerine olan etkileri değerlendirilerek şu sonuçlar elde edildi.

1. VAS yürüme skorlarında üç grupta da tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış, VAS istirahat skorlarında ise sürekli ve kesikli ultrason grubunda anlamlı bir fark görülmüştür. Gruplar arası değerlendirmede ise fark saptanmamıştır.
2. WOMAC skorlarında ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonda sürekli ultrason ile plasebo ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Kesikli ultrason grubunda tutukluk üzerine anlamlı fark saptanmazken, ağrı üzerine tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında; fiziksel fonksiyon açısından da tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ayda anlamlı fark saptanmıştır. WOMAC total skorunda kesikli ve plasebo ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ayda anlamlı fark saptanırken; sürekli ultrason grubunda ise sadece tedavi öncesi ve tedavi sonrası fark saptanmıştır. Gruplar arası değerlendirmede sürekli ultrason ile kesikli ultrason grupları arasında sürekli ultrason lehine anlamlı fark saptanmıştır.
3. 20 m yürüme süresi, eklem hareket açıklığı ve diz çevresi açısından üç grupta da grup içi ve gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır.
4. SF-36 değerlendirmesinde ağrı ve genel sağlık açısından sürekli ultrason grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası anlamlı bir fark saptanmıştır. Kesikli ve plasebo ultrason grubunda ise ağrı açısından fark tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ayda görülmüştür. Sosyal fonksiyon açısından tek fark plasebo grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ayda görülmüştür. Gruplar arası değerlendirmede sürekli ve kesikli ultrason grupları arasında sürekli ultrason lehine anlamlı bir fark saptanmıştır.

5. Biyokimyasal parametrelerde üç grupta da grup içi değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmazken; gruplar arası değerlendirmede ise COMP açısından placebo tedavisi ile sürekli ultrason tedavisi arasında tedavi öncesi fark saptanmıştır. Tedavi sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda yapılan değerlendirmede de placebo lehine anlamlı fark saptanmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda; terapötik ultrason tedavisinin klinikte özellikle ağrı, fiziksel fonksiyon (WOMAC) üzerine olumlu etkilerinin olduğu görülmüş; fakat biyokimyasal açıdan etkisi gözlemlenmemiştir. Terapötik ultrasonun farklı mod, frekans, süre ve yoğunluğunun kullanıldığı, daha geniş hasta sayısı içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2002; 59: 45-53.
2. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9): 1916-1926.
3. Cesare Paul E, Steven B. Abramson. Osteoartrit Patogenezi. İç: Dinçer F, editör. *Kelley Romatoloji.* S.1493-1513
4. C. Cooper, Risk Factors For The Incidence And Progression of Radiographic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2000; 43 :995-1000.
5. Di Cesare PE, Abramson SB: Pathogenesis of osteoarthritis. Harris ED Jr (Ed) : *Kelley's Textbook of rheumatology. Seventh Edition. Elsevier Saunders .Philadelphia* 2005 91 1493-1513
6. Taşkiran F. Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41-Suppl 2:6-12
7. Arasıl T. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Randall L Braddom, Güneş Kitabevi, 2005; Tosun M. Bölüm 36 : 481 – 492.
8. Felson DT. The epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988;10:1-28.
9. Lawrence, Hochberg M, Kelsey J, et al. Estimates of prevalence of selected arthritic and musculoskeletal disease in the USA. *J Rheumatol* 1989;16:4:427-41.
10. Çimen A: *Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi* 1994.
11. Min, B.H., et al., Effects of low-intensity ultrasound (LIUS) stimulation on human cartilage explants. *Scand J Rheumatol*, 2006. 35(4):p.305-11
12. Schumann, D., et al., Treatment of human mesenchymal stem cells with pulsed low intensity ultrasound enhances the chondrogenic phenotype in vitro. *Biorheology*, 2006. 43(3-4): p. 431-43.
13. R. Ege Diz Sorunları 1998; Alparslan M, Ege R, Karakaş E. Kısım 3; 353-371.
14. Tandoğan RN. , Alparslan M.: *Diz cerrahisi, Haberal Eğitim Vakfı, Ankara* 1999 s5,19.
15. Çimen A: *Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi* 1994.
16. Magee DJ: *Orthopedic Physical Assessment., Saunders, Fourth Edition, 2002*

17. K.Arıncı, Anatomi Beta Yayınevi 1997; Cilt 2,124-131.
18. The Netter Collection Of Medical Illustrations Tansu A (Çeviri Editörü). Güneş Tıp Kitapevleri 2009:96
19. Y. Karaaslan, Osteoartrit ; MD Yayıncılık 2000.
20. Tüzün F: Hareket Sistemi Hastalıkları ,Nobel Tıp Kitapevleri, 1997.
21. Tunc N: Romatizmal Hastalıklar. Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994.
22. Cesare Paul E., Steven B. Abramson. Osteoartrit Patogenezi; İç: Dinçer F, editör. Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitapevi 2006: 1493-1513.
23. T. Göksoy, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, Yüce Yayınları 2002 ; Bölüm VI , Osteoartrit , L. Cerrahoğlu, S.Kokino ,379- 405.
24. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? J Rheumatol 1994; 21:181-183.
25. Dennisson E,Cooper C: Osteoarthritis:Epidemiology and classification, in Rheumatology, Mosby, 2003.
26. Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM; Hauck WW: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, Am J Epidemiol., 1988, Vol.127No:5, 1019-1030.
27. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. Arthritis Rheum 2007;56(1):129-36.
28. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Levy D, Felson DT. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? Arthritis Rheum. 1996 Apr;39(4):648-56.
29. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34: 515-29.
30. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, Felson DT.Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. Arthritis Rheum. 1998 Oct;41(10):1867-73.

31. Sharma L, Pai Y: The relationship between impaired proprioception and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1997, 9(3):253-258
32. Evcik D. Babaoğlu Ü. S.Osteoartrit Etiyopatogenezi. İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit.İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.51-
33. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997 Feb;24(2):365-71.
34. R. Ege Diz Sorunları 1998; Alparslan M, Ege R, Karakaş E. Kısım 3; 353-371.
35. Taşkiran D. Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41-Suppl 2:6-12.
36. Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from Chingford study. *Arthritis Rheum* 2002;46:3178-84.
37. Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M, et al. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3289-94.
38. Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37:46-50.
39. Göğüş FN, Sepici V. Osteoartritte kullanılan biyolojik belirteçler. In:Sarıdoğan M (Ed). Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, pp 89-93.
40. Taşkiran E, Taşkiran D, Kutay FZ, Lök V. Sinoviyal sıvıdaki kıkırdak matriks yıkım ürünlerinin osteoartrit olgularının erken tanı ve izlenimindeki önemi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1995;29:455-8.
41. Göğüş FN, Sepici V. Osteoartritte kullanılan biyolojik belirteçler. In:Sarıdoğan M (Ed). Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, pp 89-93.
42. Christgau S, Cloos PAC. Cartilage degradation products as markers for evaluation of patients with rheumatic disease. *Clinical keys for evaluation of patients with rheumatic disease. Clinical and Applied Immunol* 2004;4:277-94.

43. 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(4):279–309.
44. Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M, et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict x-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1609-14.
45. Garnero P, Conrozier T, Christgau S, Mathieu P, Delmas PD, Vignon E. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:939-43.
46. Streich NA, Zimmermann D, Schmitt H, Bode G. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency. *Int Orthop* 2011 Jan 11 (PMID:21221577).
47. Mazieres B, Garnero P, Gueguen A, et al. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis: the ECHODIAH Cohort. *Ann Rheum Dis* 2006;65:354–9.
48. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zienstra SM, et al. A new marker for osteoarthritis: cross sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004;50:2471–8.
49. Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:27–32.
50. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Gunther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):200–5.
51. Lohmander LS. Markers of altered metabolism in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;70:28-35.
52. 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. *Ann Rheum Dis* 2001;60:619-26.
53. Kobayashi N, Kostka G, Garbe JH, Keene DR, Bächinger HP, Hanisch FG, Markova D, Tsuda T, Timpl R, Chu ML, Sasaki T (2007) A comparative

- analysis of the fibulin protein family. Biochemical characterization, binding interactions, and tissue localization. *J. Biol. Chem.* 282, 11805-11816.
54. Deberg M, Dubuc JE, Labasse A, Sanchez C, Quettier E, Bosseloir A, Crielaard JM, Henrotin Y. (2008) One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis.* 67(2):168-74. Epub 2007 Jul 20.
 55. Gökçe K.Y., Kara M. Diz Osteoartrit.İç: Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.149-162
 56. Arasıl T. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Randoll L Braddom, Güneş Kitabevi, 2005; Tosun M. Bölüm 36 : 481 – 492.
 57. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji 2003; 1. Baskı 617-635.
 58. Beyazova M, Gökçe K.Y, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi 2000 ; M.B. Atay Bölüm 7-27 ; 1805 – 1836.
 59. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. İntraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(23):3115-3121
 60. Tiraje TUNCER, Hasan Fatih CAY, Cahit KACAR, Lale ALTAN. Diz Osteoartrit Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Uzlaş Raporu *Turk J Rheumatol* 2012;27(1):1-17
 61. Vrezas I, Elsner G, Bolm-Audorff U, Abolmaali N, Seidler A. Case-control study of knee osteoarthritis and lifestyle factors considering their interaction with physical workload. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:291-300.
 62. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99.
 63. II:OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*2008;16:137-62.
 64. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519-24.
 65. Jordon KM, Arden NK, Doherty M, 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.
66. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and Safety of a Topical Diclofenac Solution In the Treatment of Primary Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Trial. *Arch. Intern. Med*. 2005 ; 165 : 588 - 589.
67. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 ; 33 : 951 - 956.
68. Jordan K M, Syddall H E, Garnero P, Gineyts E, Dennison E M, Sayer A A, Delmas P D. Urinary CTX-II and glucosyl-galactosyl-pyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men. *Ann Rheum Dis* 2006;65:871-877
69. Tune N: Romatizmal hastalıklar. Hacettepe Taş Yayıncılık, 3.Baskı, Ankara 1994.
70. Dennison E. Copper C: Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in *Rheumatology*, Mosby, 2003.
71. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000.
72. Brandt KD: Management of osteoarthritis Kelley's Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume 2, Saunders Company 2001.
73. Özge Ardiçoğlu, Salih Özgöçmen: Romatizmal Hastalıkların Reheabiliasyonu, içinde Tıbbi Reheabiliasyon, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004.
74. Beyazova M, Kutsal YG, Fiziksel Tıp ve Reheabiliasyon, Güneş Kitapevi, İkinci cilt 2000.
75. Cihat Öztürk, Ramazan Akşit: Tedavide Sıcak ve Soğuk, İçinde Tıbbi Reheabiliasyon, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004.
76. Low J & Reed A: Electrotherapy Explained Principles and practise, Butterworth Heinemann, 3rd. Edition, 2000.
77. Weber DC, Brown AW. Physical agent modalities. In Braddom RL (ed). *Physical Medicine & Rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:449-463.
78. Bastford JR. Physical agents. In Delisa Ja, Gan BM (eds). *Rehabilitation Medicine Principles and Practice*. Philadelphia. JB Lippincott, 1993:404-424.

79. Oosterveld FGJ, Rasker JJ: Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees. *Arthritis Rheum* 1994;37:1578-1582
80. Loyola-Sanchez et al., Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review with metaanalysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 sep;18(9):1117-26. epub 2010 jul 14
81. Tascioglu F, et al., Short term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *J Int Med Res*. 2010 Jul-Aug;38(4):1233-42
82. Lee, H.J., et al., Low-intensity ultrasound stimulation enhances chondrogenic differentiation in alginate culture of mesenchymal stem cells. *Artif Organs*, 2006. 30(9): p. 707-15.
83. Tien, Y.C., et al., Effects of pulsed low-intensity ultrasound on human child chondrocytes. *Ultrasound Med Biol*, 2008. 34(7): p. 1174-81.
84. Naito, K., et al., Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) increases the articular cartilage type II collagen in a rat osteoarthritis model. *J Orthop Res*, 2010. 28(3): p. 361-9.
85. Zhang, Z.J., et al., The effects of pulsed low-intensity ultrasound on chondrocyte viability, proliferation, gene expression and matrix production. *Ultrasound Med Biol*, 2003. 29(11): p. 1645-51.
86. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 1983; 17:45-56.
87. Angst F, Aeschlimann A, Steiner W, Stucki G: Responsiveness of the WOMAC osteoarthritis index as compared with the SF-36 in patients with osteoarthritis of the legs undergoing a comprehensive rehabilitation intervention. *Ann Rheum Dis* 2001;60(9):834-840
88. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13: 28-33.
89. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G. Kısa form-36(KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:102-106
90. Wade DT. *Measurement in neurological rehabilitation*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1992

91. Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 45-53.
92. Altman RD, Lozada CJ. Clinical features of osteoarthritis. İn: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors 4th ed. *Rheumatology*. Spain: Mosby Elsevier; 2008: 1703- 10.
93. Diz osteoartritteindeki denge-koordinasyon egzersizlerinin intarartiküler hyalüronik asit uygulamasının ve fizik tedavinin ağrı, fonksiyonel kapasite, proprioseptif bozukluk ve yaşam kalitesi üzerine kısa dönem etkilerinin karşılaştırılması Şişli Etfal ve Araştırma Hastanesi- FTR Kliniği / 2005 Tez çalışması
94. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee:2000 update.American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines.*Arthritis Rheum*. 2000;43(9):1905-1915
95. Vitiene D, Tamulaitiene M.Comparison of self management methods for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rehabil. Med*. 2005;37(1):58-60.
96. Cihat Öztürk, Ramazan Akşit: Tedavide Sıcak ve Soğuk, İçinde Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004
97. Low J & Reed A : *Electrotherapy Explained Principles and practice*, Butterworth Heinemann, 3rd edition, 2000.
98. Basford JR. Physical agents. In DeLisa JA, Gan BM (eds). *Rehabilitation Medicine Principles and Practice*. Philedelphia. JB Lippincott,1993:404-424.
99. Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. A randomized clinical trial. *Arthritis Care Res* 1992;5:29e35.
100. Kuru Ö.Osteoartritte Egzersizler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2002; 2(3): 205-210.
101. Van Bear ME, Dekler J, Lemmwns AM et al. Pain and disabilityinosteoarthritis of hip or knee: the relationshipwith articuler, kinesiological and pyscholojical characteristics. *J Rheumatol*. 1998; 25: 125- 33.
102. Cetin N, Aytar A, Atalay A, Akman MN. Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional

- status of women with osteoarthritic knees: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:443e51.
103. Kozanoglu E, Basaran S, Guzel R, Guler-Uysal F. Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2003 Jun 14; 133(23–24):333–338.
104. Cetin N, Aytar A, Atalay A, Akman MN: Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knees: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:443–451.
105. Huang M, Chen T, Weng M, Wang Y. In: Peek WJ, Lankhorst GJ, Eds. *Effects of Pulse Sonication on Functional Status of Patients with Knee Osteoarthritis*. International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Amsterdam, The Netherlands: Monduzzi; 2001 Jul:297e300.
106. Adalberto Loyola Sánchez, María Antonieta Ramírez Wakamatzu, Judith Vázquez Zamudio, Julio Casasola, Claudia Hernández Cuevas, Amador Ramírez González, and Jorge Galicia Tapia / *Reumatol Clin*. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on regeneration of joint cartilage in patients with second and third degree osteoarthritis of the knee 2009;5(4):163–167
107. Adalberto Loyola-Sánchez, MSc, Julie Richardson, PhD, Karen A. Beattie, PhD, Carmen Otero-Fuentes, MD, Jonathan D. Adachi, MD, Norma J. MacIntyre, PhD *Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on the Cartilage Repair in People With Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study*, *Arch Phys Med Rehabil* Vol 93, January 2012
108. Huang M, Lin Y, Lee C, Yang R. Use of ultrasound to increase effectiveness of isokinetic exercise for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1545.
109. Huang MH, Yang RC, Lee CL, Chen TW, Wang MC. Preliminary results of integrated therapy for patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:812e20.
110. Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Therapeutic ultrasound in the treatment of musculoskeletal conditions. *Arthritis Care Res* 1990 Jun; 3(2):85–91.

111. Sibel Eyigör, Hale Karapolat, Uğur İbisoğlu, Berrin Durmaz. Diz osteoartritinde transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu veya tedavi edici ultrason kullanımı egzersizin etkinliğini artırır mı?: Randomize-kontrollü çalışma. AĞRI, 20: 1, 2008
112. Jang, Kee Woong. "The effect of low-intensity pulsed ultrasound on chondrocyte migration and its potential for the repair of articular cartilage." master's thesis, University of Iowa, 2011.
113. Li-Jen Yuan, Chi-Chien Niu, Steve WN Ueng. Effects of low intensity pulsed ultrasound and hyperbaric oxygen on human osteoarthritic chondrocytes. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2011

