

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTLİ(GONARTROZ) HASTALARDA KISA DALGA
DIATHERMİNİN, İNSÜLİN, C- PEPTİT VE İNSÜLİN LİKE GROWTH
FAKTÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Emin DİŞLİ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2008

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**DİZ OSTEOARTRİTLİ (GONARTROZ) HASTALARDA KISA DALGA
DİATHERMİNİN, İNSÜLİN, C- PEPTİT VE İNSÜLİN LİKE GROWTH
FAKTÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Emin DİŞLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Sami HİZMETLİ

SİVAS

2008

C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ OLARAK kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.. /2008

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani değerleri

İle örnek aldığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm ve hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e, Sayın Doç. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na, uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Klinik rotasyonları süresince yakın ilgi gördüğüm, bilgi beceri ve tecrübelerinden yararlandığım Nöroloji, Dahiliye,Ortopedi hocalarına ve çalışma verilerinin istatistiğı konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve hastalarımın izleminde desteklerini hiç esirgemeyen değerli asistan, fizyoterapist ve hemşire arkadaşlarım ile tüm klinik personeline teşekkür ederim.

Ayrıca sonsuz sabrı ve özverisiyle beni bu zorlu süreçte her zaman motive eden, tüm asistanlık eğitimim boyunca daima manevi destek sağlayan ve fedakarlıklarını benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili eşim Nuriye DİŞLİ ve kızlarım Beyza ve Ravza'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Kısa dalga diatermi (KDD), fizik tedavide derin ısıtıcı olarak kullanılan bir fizik tedavi ajanıdır. Vazodilatasyon yolu ile dokuların aldığı oksijen miktarını artırıp, metabolik artıkların daha kolay uzaklaştırılması nedeniyle hasarlı dokuda iyileştirmeyi hızlandırıcı etkisi vardır. İç organlara deri-organ refleksiyle uzak etki yapabilir. Hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek endokrin sistem değişiklikleri yapabilir. Diz eklemi kollateral ligamanında glikozaminoglikan (GAG) ve fibroblast artışı aynı zamanda kondrosit çoğalmasında da in vitro ortamda anlamlı şekilde etkileyebilir. Bu çalışmada kısa dalganın, osteoartrit (OA) etyopatogenezinde önemi bulunan, İnsülin Like Growth Faktör (İGF-1), insülin ve c-peptit üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada CÜTF Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na diz ağrısı şikayetleri ile başvuran, ACR Kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alan, 80 hasta çalışmaya alındı. 1.gruba KDD tedavisi uygulandı. 2.gruba KDD uygulanmadı. Her iki gruba da aynı medikal tedavi, yüzeysel ısıtıcı olarak hot-pack, analjezik akım olarak Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) uygulandı. Her iki gruptan tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) sabah saat 07:00'de kan örnekleri alındı. İnsülin electrochemiluminescencimmunoassay (ECLIA) yöntemiyle günlük çalışıldı. İGF-1 ve c-peptit serumları RİA yöntemi kullanılarak haftada iki kez çalışıldı.

Sonuçlar: Çalışmamızda KDD alan grupta TÖ ve TS igf-1 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunurken ($p<005$), KDD almayan OA'lı grupta TÖ ve TS igf-1 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>005$). Her iki grupta da TÖ ve TS insülin ve c-peptit arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>005$).

Yorum: Bu çalışmada birçok terapotik etkileri yanında, KDD'nin OA'lı hastalarda İGF-1 serum seviyesini arttırarak kırık dokü rejenerasyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Kısa dalga diatermi, İGF-1, İnsülin, C-peptit

SUMMARY

Objective: Short-wave diathermy (SWD) is a physical therapy agent, commonly used as deep heater in physical medicine practice. SWD has positive effects on regeneration of the damaged tissue by increasing tissue's oxygen with vascular dilatation and removal of metabolic residual materials. SWD can effect hypothalamo-pituitary axis and can cause endocrine changes and in vitro, can effect chondrocyte activation in knee joint and increase of fibroblasts with glycosaminoglycans (GAG) in knee collateral ligament. In this study, our aim was to show the effects of SWD on IGF-1, insulin and C-peptide in osteoarthritis (OA) pathogenesis

Methods: In the present study, 80 patients who suffered from knee pain and diagnosed as primary knee OA with American College of Radiology (ACR) criteria were admitted. First group get SWD therapy, second group get only same medical therapy; hot-pack as surface heater and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) as analgesic as same as first group. Blood samples of all patients were taken before and after treatment at 7:00 am. Insulin levels were assessed daily with electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method. IGF-1 and C-peptide levels were assessed by Radio Immuno Assay (RIA) method twice a week.

Results: In the first group which were treated with SWD; there was statistically significant difference, when before and after treatment IGF-1 levels compared ($p < 0.05$). But in the second group there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). Also in both groups, insulin and C-peptide levels didn't show any statistically significant difference, before and after treatment ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study we showed that SWD with many other therapeutic effects, can help regeneration of cartilage by increasing serum IGF-1 levels.

Key Words: Osteoarthritis, short-wave diathermy, IGF-1, Insulin, C-peptide

SİMGELER ve KISALTMALAR SİMGELER VE KISALTMALAR

OA	Osteoartrit
KDD	Kısa dalga diathermi
US	Ultrason
İGF-1	İnsülin Like Growht Faktör
İGFBP	İGF bağlayıcı protein
VKİ	Vücut kitle indeksi
İL	İnterlökin
EM	Ekstraselüler Matriks
MMP	Matriks metallo proteinazlar
TNF	Tümör nekrozis faktör
TGF	Transforming büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
BMP	Kemik morfogenetik protein
NO	Nitrik oksit
CRP	C reaktif protein
RF	Romatoid faktör
ACR	Amerikan Romatizma Cemiyeti
GAG	Glikozaminoglikanlar
TENS	Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu
EHA	Ekleme hareket açıklığı
HRT	Hormon replasman tedavisi
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay
RİA	Radyoimmünosay

TABLÖLAR

- Tablo 1:** OA'da tedavinin temel amaçları
- Tablo 2:** OA'nın non-farmakolojik tedavisi
- Tablo 3:** Çalışmaya alınma kriterleri
- Tablo 4:** Çalışmaya alınmama kriterleri
- Tablo-5 :** Hastaların demografik özellikleri
- Tablo- 6.** Her iki gruptaki (KDD alan ve almayan=grup1 ve grup2) bireylerin tedavi öncesi igf-1, insülin ve c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo-7** Her iki grupta tedavi sonrası igf-1, insülin, c-peptit değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo-8:** KDD alan grupta (Grup-1) TÖ ve TS igf-1, insülin ve c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo-9:** KDD almayan (Grup-2) grupta TÖ ve TS igf-1, insülin ve c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo-10:** Her iki grubun Kellegren-Lawrence skalasına göre radyolojik evre yönünden karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: OA'da etyopatogenetik faktörler

Şekil 2: Stokinler ve kıkırdak büyüme faktörleri arasındaki ilişkiler ve denge sağlanması.

Şekil 3: Eklem kıkırdağının homeostazını düzenleyen faktörler.

GRAFİKLER

- Grafik-1:** KDD alan ve almayan grubun TÖ igfl değeri ile TS igfl değerlerinin karşılaştırılması.
- Grafik-2:** KDD alanların TÖ ve TS igfl ve KDD almayanların TÖ ve TS igfl değerlerinin karşılaştırılması.
- Grafik-3:** KDD alan (1.grup) ve almayanların (2.grup) TÖ c-peptit değeri ile TS c-peptit değerlerini karşılaştırılması.
- Grafik-4:** KDD alanların TÖ ve TS c-peptit ve KDD almayanların TÖ ve TS c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.
- Grafik-5:** KDD alan (1.grup) ve almayanların (2.grup) TÖ insülin değeri ile TS insülin değerlerinin karşılaştırılması.
- Grafik- 6:** KDD alanların TÖ ve TS c-peptit ve KDD almayanların TÖ ve TS c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
SUMMARY	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER.....	VI
GRAFİKLER	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
A. Osteoartrit	3
A.1. Tanım	3
A.2. Risk faktörleri.....	3
A.3. Patogenez	6
A.4.Osteoartrozun sınıflaması.....	13
B. Diz eklem anatomisi	14
C. Diz osteoartriti	16
C.1. Diz osteoartriti tanı kriterleri.....	17
C.2. Klinik belirti ve bulgular	18
C.3. Laboratuvar	19
C.4. Görüntüleme yöntemleri.....	19
C.5. Diz osteoartriti tedavisi.....	20
D. Kısa dalga diatermi.....	26
E. İgf-1, İnsülin, C- peptit	28
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR	57

I. GİRİŞ VE AMAÇ

OA; sinovyal eklemlerde, eklem kıkırdağının bozulması, eklem yüzeyi ve kenarlarında yeni kemik oluşumu ile karakterize nonenflamatuvar bir hastalıktır. OA sadece eklem kıkırdağını değil, subkondral kemik, ligamentler, kapsül ve sinovyal eklemi de etkilemektedir (1).

OA en fazla yük taşıyan eklemlerde ortaya çıkmaktadır. Özellikle diz eklemi yük taşıma özelliğinden dolayı perifer eklemler arasında en sık OA gözlenen eklemlerden biridir(2). Özellikle diz OA'sı yaşlı insanlarda ağrı ve aktivite kısıtlanmasının en önemli nedenlerinden birisidir (1).

Ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması gibi nedenlerle toplumdaki sıklığı giderek artmakta ve sosyo-ekonomik önemli kayıplara yolaçan hastalığın tedavisi bu nedenle giderek önem kazanmaktadır (1).

Sonuçta ağrıyı azaltıp, fonksiyonel düzeyi ve yaşam kalitesini arttırmak, kıkırdak hasarındaki ilerlemeyi durdurmak veya yavaşlatmak OA tedavisin temel amacıdır (3). Bu amaçla, hasta eğitimi, koruyucu önlemler, psikososyal yardım, farmakolojik tedavi, fizik tedavi modaliteleri kullanılmakta, bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda çeşitli cerrahi girişimler uygulanmaktadır (4).

Günümüzde OA'nın sürecini değiştirebilecek etkinlikte medikal tedavi henüz bulunmamaktadır(5). Gonartrozun tedavisinde tek başına uygulanan medikal tedaviden yeterli sonuç alınmadığı başta Gastro intestinal sistem olmak üzere çeşitli yan etkilerle karşılaşılabilirdiği için, invaziv olmayan fizik tedavi modalitelerinin ve rehabilitasyonun tedavide önemi giderek artmaktadır.

OA'nın tedavisinde; elektroterapi yanında KDD tedavisinin de başarı ile uygulandığını bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (6).

KDD, yüksek frekanslı bir akım olup genellikle tıpta 27,12 frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılarak derin dokularda ısı meydana getirir (7). Bir çok terapotik etkileri yanında, İç organlara deri-organ refleksiyle uzak etki ve Endokrin sistem değişiklikleri yapabilir (8). Fibroblast ve kondrosit çoğalması gibi etkilerini de gösteren çalışmalar vardır (9).

İGF-1 insan erişkin eklem kıkırdağında bulunan, kollajen ve proteoglikan olarak adlandırılan temel moleküllerin anabolizmasını etkileyen en önemli büyüme

faktörlerinden biridir. Relaksin ve insülini içeren peptid hormonlar ailesi içinde yer alan IGF-1; proinsulinlerle yapısal ve fonksiyonel açılardan benzerlik gösteren 70 amino asitli temel bir polipeptiddir (10). Normal kıkırdakta İGF-1 etkisiz iken hasarlı kıkırdakta proteoglikan sentezini artırır ve yıkımını engeller (11). Serumda bulunan İGF-1'in önemli kısmı KC'de yapılır. Ayrıca, kondrositlerde İGF sentezler (12).

Bizde bu çalışmamızda primer diz osteoartriti (gonartroz) tanısı alan hastalarda, fibroblast ve kondrosit çoğalması, diz ekleminde ve kollateral ligamanda glikoaminoglikan (GAG) artışı gibi etkileri gösterilen (9), KDD'nin, osteoartrit etyopatogenezinde önemi bulunan, İGF-1, insülin ve c-peptit üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A-Osteoartrit

A.1.Tanımı: OA); sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi (örn, osteofitler), subkondral skleroz, sinoviyal membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (13).

A.2 Risk Faktörleri

1.Yaş: Yaş OA ile en güçlü uyumu bulunan tek risk faktörüdür. Kondrositlerin yaşa bağlı olarak proteoglikan, kollajen ve integrin hücre reseptörlerini stimüle eden İGF-1 yanıtları zalmaktadır (13). Genel olarak OA yaşla birlikte artar. 65 yaş üzeri bireylerin çoğunda, 75 yaş üzeri bireylerin, %80 'inde radyolojik OA vardır (14). Otopsi çalışmalarında 65 yaş üstündeki insanların tamamına yakınında kıkırdak değişiklikleri görülmüştür (15).

2. Cinsiyet: Kadınlarda OA gelişimi erkeklere göre 2 kat fazladır. 50 yaşından önce kadınlarda OA prevalansı daha az iken, 50 yaşından sonra özellikle dizde prevalans atmaktadır (13). Kadınlarda daha fazla sayıda eklem tutulmakta ve klinik semptomlar daha sık oluşmaktadır (16). Kalça OA'sı erkeklerde daha fazla görülür. 80 yaş civarında her iki cinste prevalans ve insidans eşitlenir veya azalır (17).

3.Hormonlar: Yaş ve cinsiyet ile ilgili OA riskinin artmasında, postmenapozal hormon yetmezliğinin rolü vardır. Kohort çalışmalar, kadınlarda östrojen alımının radyografik OA insidans ve prevalansını azalttığını rapor etmektedir (18). Hayvan ve insan çalışmalarında hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda, OA insidansının düşük olduğu gösterilmiştir (19). HRT'nin diz OA'dan koruyucu olduğu ileri sürülmekle birlikte, 50 yaştan sonra HRT kullanımının diz OA riskini arttırdığı, oral kontraseptiflerin ise etkilemediğini bildiren çalışmalarda vardır (20).

4. Obezite: Obezitenin OA te önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Obezitenin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi (VKİ)

kullanılır (22). VKİ>30 olan bireylerle VKİ <25 olan bireyler karşılaştırıldığında OA riski 8 kat arttığı görülmüş (23). Obezite özellikle diz OA için önemli bir risk faktörüdür (24). En fazla bağlantı diz OA'sı iledir. Kalça eklemi ile artroz arasında böyle bir ilişki bulunamamıştır (25). Ancak obez kişilerde yük taşımayan eklemlerde de OA gelişmesi, bazı hormon veya büyüme faktörlerinin eklem kartilaj ve subkondral kemik dokusuna etkisiyle açıklanabilir (26).

5.Genetik Faktörler: 1960'lı yıllarda Kellgren, diz OA'ni içeren jeneralize nodal OA'nın birinci derece akrabalarda kontrollere göre 2 kat sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir (27). OA için genetik yatkınlığı destekleyen başka bir kanıt da dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde OA için uyumun artmasıdır (28). Ayrıca İGF-1 geninin lokusu, el OA ile agregan polimorfik bir allel olarak, radyolojik OA ile ilişkilendirilmiştir (13).

6.Eklemdede Açısal Değişiklikler ve Travma: Eklemdede açısal değişiklikler veya travma OA'nın hızla gelişmesine neden olabilir veya yıllar sonra semptomatik diz OA sürecini başlatabilir (13). Framingham çalışmasında, diz injury hikayesi olan ve olmayan bireyler karşılaştırılmış, OA riskinin erkeklerde 5-6 kat, kadınlarda 3 kat arttığı bulunmuştur (29). Özellikle diz ve kalça ekleminde travma öyküsü, artmış OA riski ile birliktelik göstermektedir (30).

7. Mesleki Zorlanmalar: Uzun süreli tekrarlayıcı özellikteki mesleki travmalar subkondral kemikte sertleşmeye yol açarak OA' e neden olabilir. Örneğin çiftçilerde kalça, basketbolcularda diz eklemi OA'sı daha sık oluşur (31). Yol işçilerinde ve dizlerini bükerek çalışanlarda diz OA'sı daha sık görülmektedir (32). Enaz 30 dakika süreyle diz çökme, riski 3,5 kat, çömelme 7 kat arttırmaktadır (33).

7. Diyet: OA patogenezinde diyetin rolü tam anlaşılammıştır (31). Oksidanlar genel olarak OA'lerin patogenezinde rol alır. Vitamin A, C, E ve bitki fenollerini dışardan diyetle alınan antioksidan özelliği olan bileşiklerdir. Vitamin C, tip1ve tip2 kolajen sentezinde prolinden hidroksiprolin oluşturmada gereklidir. Aynı zamanda sülfat gruplarının taşıyıcısı olarak, GAG sentezinde de yer alır (34).

8. Osteoporoz: OA'lu hastalarda kemik yoğunluğu çalışmaları çelişkili sonuçlar versede bazı vücut bölgelerindeki OA ile osteoporoz arasında ters ilişki vardır. Osteoporozla bağlı kemik kitlesindeki azalma subkondral kemiğin şok absorbe

edici yeteneğini arttırmakta, böylece kartilaj hasarı ve dolayısıyla OA gelişmesi engellenmektedir(31).

9. Spor Aktiviteleri: Profesyonel sporculuk yapanlarda OA riski artmıştır. Özellikle eski futbolcu ve haltercilerde diz OA riski artmıştır (35).

10. Hiper mobilité: Kronik travma oluşturarak, OA gelişimini kolaylaştırabilir (25).

11. Proprioepsiyon bozukluğu: Gonartrozu olan bazı hastalarda proprioepsiyon duyusunda bozulma olduğu bildirilmiştir (36). Bu genel proprioepsiyon bozukluğu olmayıp, eklem içi veya çevresindeki mekanoreseptörlerdeki bir hasar dolayısıyladır (37). Diz ekleminde eklem ve kas reseptörlerinden gelen proprioseptif veriler ve nöromuskuler feedback mekanizmaları; eklem satbilizasyonunda önemlidir (38).

12. Kas Gücsüzlüğü: Diz OA de kuadriseps, kalça OA de kalça abduktörlerinin zayıflığı gösterilmiştir (39). Radyografik diz OA olan insanlarda, semptom olsun veya olmasın diz OA olmayanlara göre kuadriseps kas gücü zayıftır (40).

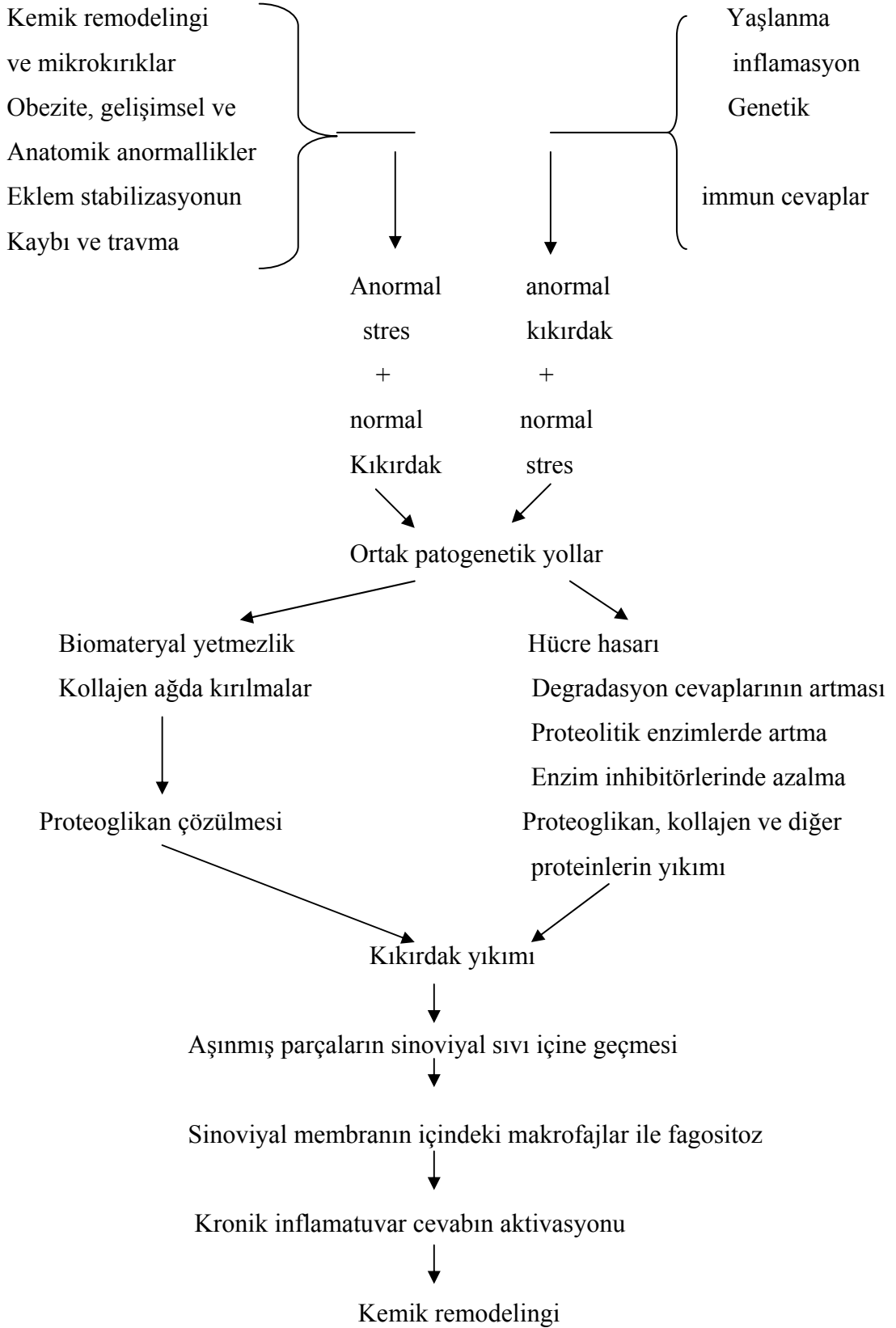
13. Metabolik Faktörler: Hipergliseminin diz OA ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak bazı çalışmalarda da ilişkilendirilememiş. El kalça Diz ve generalize OA ile birlikte en sık görülen hastalıklar, hipertansiyon, Tip2 diabet, ve kronik obstriktif akciğer hastalığıdır (35).

14. Diğer Sistemik Faktörler: Serum C-reaktif protein (CRP) seviyesinin, radyografik diz OA'nin ilerleme riski ile direkt ilişkili olduğu rapor edilmiştir (18). Bu OA'de inflamasyonun rol oynayabildiğine ait kanıt sağlar. Bazı alışmalar sigaranın OA'e karşı koruduğunu göstermektedir (18,35).

A.3.Patogenez

OA'nın Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneizde katkısı olduğu düşünülmektedir. OA sinovyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdağının kaybını, subkondral kemiğın remodellingini ve osteofitlerin gelişimini içermektedir (13). OA'de gelişen en erken histolojik değişiklikler, kıkırdağın yüzeyel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzanan fibrilasyon ve çatlaklar ile tidemark vaskularizasyonu ve subkondral kemiğın remodellingidir. Morfolojik olarak eklem yüzeyinin büyük bir bölümü düzensizleşir, fibrilasyon giderek derinleşir ve subkondral kemiğe kadar ulaşır (41).

Şekil -1 Osteoartrit'te etyopatogenetik faktörler (42).



Osteoartritteki Değişiklikler

OA'da meydana gelen değişiklikler girmeden önce normal eklem kıkırdağının yapısı gözden geçirilmelidir. Kıkırdak; kan damarlarından yoksun ve inervasyonu yoktur. Sinovyal sıvıdan difüzyon yoluyla beslenir (25). Eklem Kıkırdağı sürtünmeyi azaltan, etkili yük dağılımını sağlayan özelliği yapısıdır (43). Eklem Kıkırdağı temel olarak ekstraselüler matriks ve özelliği hücreler olan kondrositlerden ibarettir (44).

Kondrositler; Mezenşimal hücrelerden köken alır ve metabolik olarak aktiftir (45). Kondrositler, büyüme faktörleri, interlökinler (İL), mekanik yükler, hidrostatik basınç değişikliklerini içeren çok çeşitli çevresel stimuluslara cevap verme yeteneğindedirler. Kıkırdağın sinirsel desteği olmadığı için nöral impulslar kondrositler için bilgi sağlayamazlar (44). Fizyolojik koşullar altında eklem kıkırdağında anabolizma ile kanabolizma arasında bir denge söz konusudur. Bu denge kondrositler tarafından sağlanır. Kondrositler hem ekstraselüler matriksin sentezinden hemde kartilajı degrade edici enzim salgılanmasından sorumludur (43).

Ekstraselüler Matriks: Ekstraselüler Matriksin(EM) %65-80'i sudan meydana gelmektedir. Geri kalan kısmı kollajen ve proteoglikanlar ile lipit, fosfolipit, protein ve glikoprotein gibi moleküllerden oluşur. Eklem kıkırdağının temel kollajeni tip 2 kollajendir. GAG zincirleri ile bağlı protein kordan ibaret moleküllere proteoglikan denir (44). Eklem kıkırdağı 2 temel proteoglikan sınıfı içerir. Agreganlar ve dekorin, biglikan, fibromodülin. Agreganlar kıkırdaktaki tüm proteoglikanların %80-90'nı oluşturur, büyük ölçüde negatif yüklüdürler ve ağırlığının 50 katı kadar su bağlayabilirler (43). Kıkırdakta bulunan GAG lar hyaluronik asit, kondrotin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır (11).

1. Morfolojik Değişiklikler: Sağlıklı hyalin kartilaj yüzeyi beyaz, parlak, esnek ve sağlam görünür (45). Erken OA'da, histokimyasal boyamalarla gösterilebilen artiküler kıkırdak yüzeyi düzensizleşir, doku yüzeyindeki yüzeysel çatlaklar belirgin hale gelir, proteoglikan dağılımı değişir. Durum kötüleştikçe çatlaklar derinleşir, yüzeyin düzensizliği artar ve en sonunda eklem kıkırdağı ülserleşir ve altta yatan kemik açığa çıkar. Yeni kemik yapımını temsilen marjinal osteofitler oluşur (13).

2.Biyokimyasal Değişiklikler: Eklem kıkırdağında meydana gelen biyokimyasal değişiklikler erken dönemden geç döneme kadar farklılıklar göstermektedir (13). OA'nın erken bulguları artiküler kıkırdakta proteoglikan kaybı ve kaybolan proteoglikanları yeniden sentezleme yeteneklerindeki yetersizliklerdir (46). Erken OA'da kıkırdağın su içeriği belirgin olarak artar, dokunun şişmesine ve biyomekanik özelliklerinin değişmesine neden olur. Geç dönemlerde ekstraselüler matrikste dayanıklılığı az olan Tip I, III, VI, X kollajen konsantrasyonu artar (13). Proteoglikan konsantrasyonu kümeleşmesi azalarak ve GAG yan zincirleri kısalarak normalin %50 veya daha aşağı düzeylerine iner (47). Keratan sülfat konsantrasyonu azalır, kondroitin-4-sülfatın kondroitin-6-sülfata oranı artar (48). Alkalen fosfataz ve pirofosfat gibi kristallerin OA kıkırdağında artmış olması ekstraselüler matriks değişikliğine ve kondrosit hasarına neden olarak, OA gelişmesine yol açabilir (49).

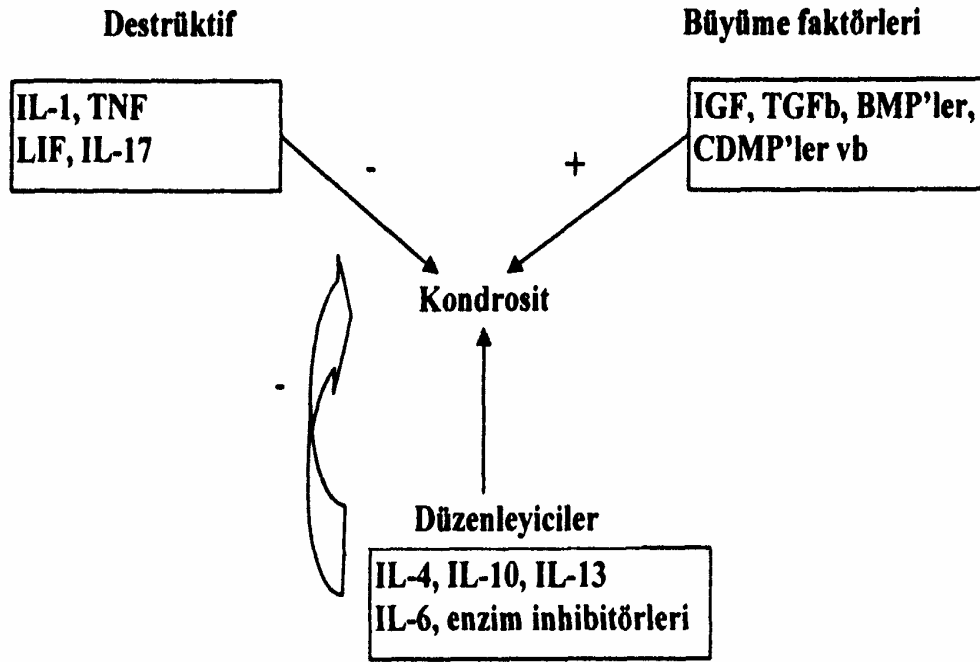
3.Metabolik Değişiklikler: Osteoartritlik kıkırdakta EM ve kollejen hasarından kondrositlerden salınan Matriks Metalloproteinazlar (MMP) sorumludur (50). OA'nın erken kıkırdak dejenerasyonu hem proteoglikan, hem de kollajen yıkımına neden olan MMP ailesinin aktivitesi sonucu oluşmaktadır. Bu enzimlerin en iyi bilinenleri asit ve nötral proteazlardır. Kartilajın nötral proteazları kollejenaz, stromelizin ve jelatinaz içeren moleküllerden oluşan bir ailedir. Bu enzimler tüm ekstraselüler matriksin komponentlerini parçalayıcı özelliğe sahiptirler (4). MMP'lar; proinflamatuvar stokinler, İL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF) tarafından uyarılarak kondrositler tarafından inaktif latent formda zimojenler olarak salgılanırlar ve ekstraselüler olarak aktive edilirler. Yapılan çalışmalarda saptanan MMP'lar, Kollajenazlar (MMP-1, 8, 13), Stromelizinler (MMP-3, 10, 11) ve Jelatinazlar (MMP-2, 9) (43).

MMP-1 (kollejenaz): Daha çok tip3 kollejene spesifiktir. Kıkırdak hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (46). MMP-8 (nötrofil kollejenaz); Daha çok tip1 kollejene spesifiktir. Agrekanaz olarakta adlandırılır. MMP-13 (kollejenaz-3); tip2 kollejene parçalama etkisi fazla olup OA teki kondrositlerde normal kondrositlere göre yüksek oranda bulunmuştur. Jelatinaz (MMP-2,9); Jelatinazın yapısında tip2 kollejen bağlayıcı fibronektin bulunur. Bunlar jelatinin yanı sıra agrekanı yıkar (11). Stromelizin (MMP-3,10); Kıkırdak metabolizmasını etkileyen ekstraselüler matriksin bozulmasından sorumlu bir medyatördür (31). Disintegrin ve metalloproteinaz

ailesinden olan ADAMTS 4 ve 5 agrekanaz-1 ve 2 olarak dlandırılır ve OA'da kıkırdak yıkımındaki temel enzimdir (11,13).

4. İnflamatuvar Sitokinler ve Büyüme Faktörleri: Eklem kıkırdağında anabolik ve katabolik süreçler arasındaki dinamik dengede sitokinler ve büyüme faktörlerinin önemi büyüktür. Sitokinler ve büyüme faktörleri OA'da kondrositler ve sinoviyal hücrelerin her ikisinde de salgınır. Son çalışmalar; İL1 ve TNF alfanın kıkırdak bozulması sürecini en fazla etkileyen stokinler olduğunu göstermiştir (31).

Şekil 2. Stokinler ve kıkırdak büyüme faktörleri arasındaki ilişkiler ve denge sağlanması (12).



Katabolik sitokinler: (İL-1alfa/beta, TNF alfa, İL 17, İL 18). Katabolik sitokinler; Proinflamatuvar stimuluslar tarafından oluşturulur ve proteazların sekresyonu, matriks sentezinin baskılanması, kondrosit proliferasyonunun inhibisyonu ile karakterizedir (43). Bunlar, MMP sentezini artırır (51).

İL-1; Katabolik sitokinlerin en önemli örneğidir. Osteoartrit kıkırdakta kondrositler ve sinovya tarafından üretilen İL-1'in aktivitesi hastalığın ilerlemesinde

oldukça etkilidir (11). Kollajen ve agrekan yapımını engeller. Metalloproteinazı aktive eder. Proteoglikan yıkımına yol açarak GAG sentezini inhibe eder.

TNF alfa; Aktive haldeki makrofaj ve monositlerden salgılanır (46). İL-1'e benzer katabolik etkileri mevcuttur. Kollajen ve agrekan sentezini baskılayarak doku yıkımına yol açar. İL-1 yapımının en önemli itici gücü TNF alfa'dır (11).

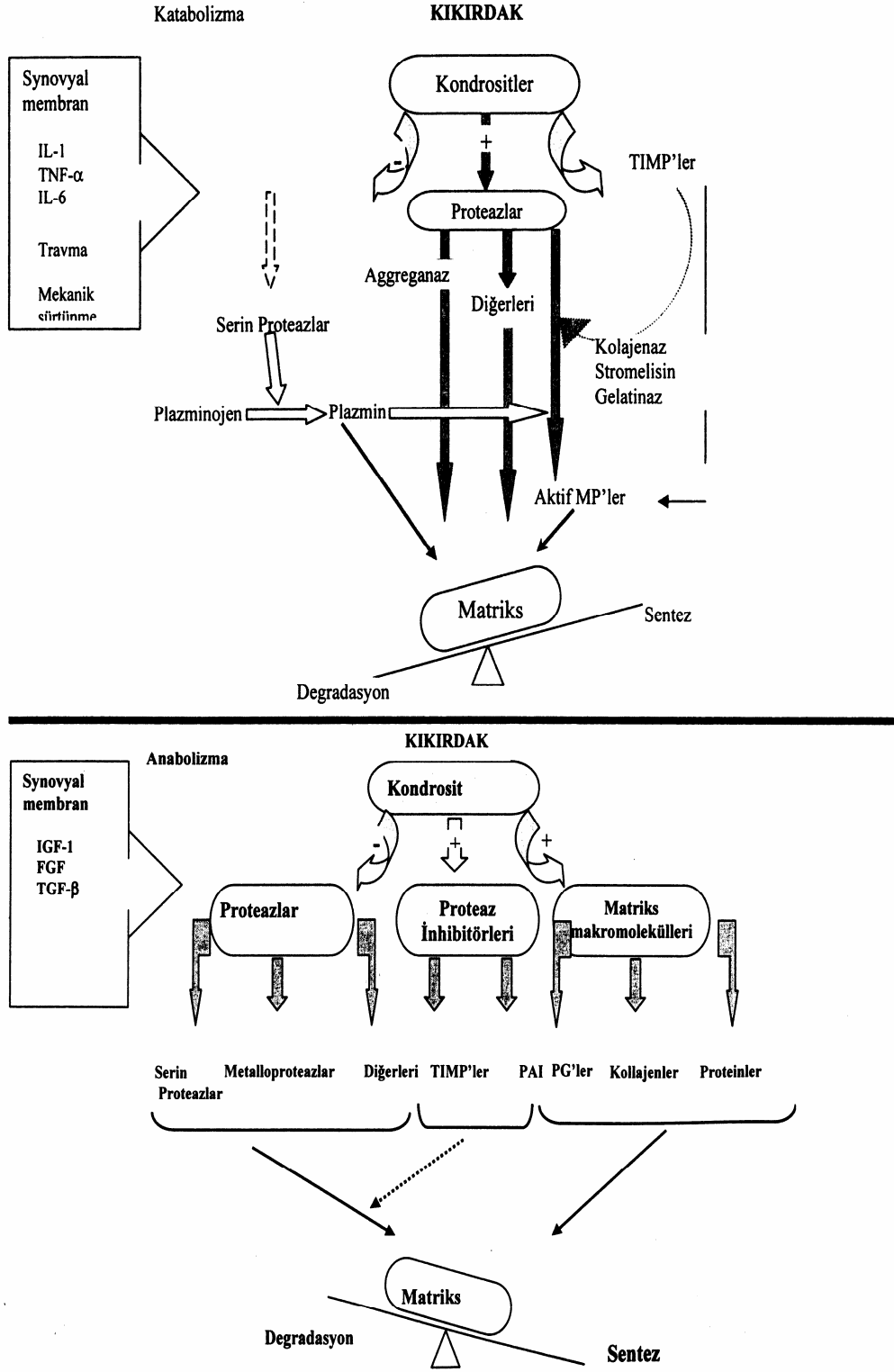
İnhibitör sitokinler: İL 4, 10, 11, 13 ve İnterferon gama (11).

Anabolik sitokinler: (İGF-1, TGF, Kemik morfogenetik protein(BMP), FGF). Artiküler kondrositlerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. EM sentezini stimüle ederler (52). OA'da kırık dokusunda anabolik ve katabolik faktörler arasında olması gereken denge bozulmuştur (51). OA'da kırık dokusunun kesin mekanizması hala anlaşılammış, ama genetik, çevresel, metabolik ve biyokimyasal faktörlerin etkileşerek bir kompleks oluşturdukları düşünülmektedir (45). Artiküler kırıkta en fazla etkiyen büyüme faktörleri İGF-1, trombosit büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) dir (43).

İGF; Serumda bol miktarda bulunur ve insülin benzeri özellikleri vardır. Serumda bulunan İGF-1'in önemli kısmı karaciğerde yapılır. Ayrıca eklemlerde kondrositlerden de sentezlenir. İGF-1 ve İGF-2 olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır (12). İGF-1 fizyolojik durumlarda İGF-2 ise patolojik durumlarda yer alır. Normal kırıkta İGF-1 etkisiz iken hasarlı kırıkta proteoglikan sentezini artırır ve yıkımını engeller (11). Kondrosit üzerinde mitojenik etkiyle kondrosit proliferasyonu yapar. GAG sentezini artırır. İL-1 tarafından uyarılan kırık dokunun harabiyetini engeller. Kırık dokusuna sülfat girişini artırır (31). Tip2 kollajen ve DNA sentezini artırabilir. Yapılan çalışmalarda OA te serum İGF-1 düzeyi azaldığı, ve kondrositlerde İGF-1 reseptörleri ile birlikte kondrosit yüzeyine bağlanan proteinlerde azalma, bunun sonucunda, İGF-1 bağlanan kısımlarda ve İGF-1'e selüler cevapta azalma olduğu tesbit edilmiştir (43). Sinovyal sıvıdaki İGF-1'in kaynağının serum olduğu düşünülmektedir (11).

TGF beta ve FGF: TGF beta; Kondrosit proliferasyonunu sağlar ve matriks sentezini artırır (31). FGF; Artiküler kondrosit için mitojeniktir (43).

Şekil 3. Eklem kıkırdağının homeostazını düzenleyen faktörler (12).



5. Nitrik Oksit (NO): TNF alfa ve İL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerle veya mekanik stres uyarılarının artmasıyla, kondrositlerden üretilir. Kondrosit apoptozisi progresif OA'nın belirgin bir özelliğidir ve pek çok çalışmada NO'in bu süreçte önemli bir medyatör olduğu gösterilmiştir (13,53). Blanco ve ark, ilk olarak, NO'in insan kondrositlerinde apoptozisin primer uyarıcısı olduğunu kanıtladılar ve OA'li hastalardan elde edilen kırık ve izole kondrositlerde apoptozisi rapor ettiler (54,55). Hashimoto ve ark'nın rabbitlerle yaptığı bir çalışmada OA'li diz sinoviyası ile OA olmayan dizdeki sinoviyum karşılaştırıldığında, NO salınımı OA'li dizde önemli derecede yüksek izlenmiştir (56). OA'li hastalarda serum ve sinoviyal sıvılarda NO seviyesi, normal örneklerden daha yüksektir (57). EM yıkımı ve kondrosit apoptozisi, OA patogenezi ile ilişkili olaylardır (58).

A.4.Osteoartrozun Sınıflaması

OA'nın sınıflandırması etyolojiye, tutulan eklem veya spesifik bir özelliğin varlığına göre yapılabilir (59,60).

1-Tutulan Eklem Göre Sınıflandırma

- a) Tutulan eklem sayısına göre(mono, oligo ve poliartiküler)
- b)Tutulan eklem lokalizasyonuna göre (kalça, diz, el, vertebra OA)

2-Etyolojiye Göre Sınıflama

Primer (idiopatik) OA

Sekonder OA

- a- Metabolik sebepler: (gut, psodogut, akromegali, hiperparatroidizm vb)
- b-Anatomik nedenler: (üst femoral epifiz kayması, legg-calve-perthes hastalığı, kalçanın konjenital dislokasyonu, bacak boyu eşitsizliği vb)
- c- Travmatik sebepler: (büyük eklem travması, eklemde kırık varlığı vb)
- d- İnflamatuvar sebepler: (Romatoid artrit, septik artritler)
- e- Charcot eklemi (Tabes dorsalis, diabetes Mellitus)

3- Spesifik Özelliğin Varlığına Göre Sınıflandırma (İnflamatuvar, eroziv, atrofik veya destrüktif Osteoartrit)

B. Diz Eklemi Anatomisi

Diz eklemi anatomik olarak diartrodial (tam oynar) ve trochearthrosis gingylimus (menteşe) eklem niteliğinde olup, sinovyal bir eklemdir (61). Vücutta en geniş eklem yüzeyine sahiptir (62). Diz anatomisi kemik ve kemik dışı yapılar olmak üzere 2 kısımda ele alınabilir (63).

1-Kemik Yapılar

a-Femur: Uyluğun uzun kemiğidir. Tibia ve patella ile eklem yapar (61,64).

b.Tibia: Bacağın ağırlık taşıyan medial kemiğidir. Femur ve fibula ile eklem yapar (61). İnterkondiler alanlara menisküsler ve çapraz bağlar yapışmaktadır (65).

c.Patella: M.quadricepsin içine yerleşmiş vücudun en büyük sesemoid kemiğidir (61). Patella femur ile eklem yapar ancak tibia ile eklemleşmez (64). Diz eklemi önden gelecek darbelere karşı korumak, ekstansiyon mekanizmasına destek sağlamak, diz fleksiyonda iken ekstansör mekanizmanın femur üzerinde kolayca kaymasına yardımcı olmak, quadriceps tendonunun diz eklemine sürtünmesini önlemek gibi önemli görevi vardır (65) .

2-Kemik Olmayan Yapılar:

a- Sinovyal Zar: Eklem kapsülünün iç yüzeyini döşeyen sinovyal zar, menisküs dışında tüm intraartiküler yapıları örten yumuşak, damarsal bir bağ dokusudur. Sinovyumda bazal membran yoktur. Sinovyal zar, sinovyal sıvı ile sinovyal kan damarları arasında engel oluşturur. Kıkırdak lubrikasyonu, eklemdaki kondrositlerin beslenmesi, sinovyal sıvı içeriği miktarının ayarlanması gibi görevleri bulunur (66).

b. Sinovyal Sıvı: Subsinovyal kapiller endotelden eklem boşluğuna ulaşan plazma hiyalüronik asitle birleşerek sinovyal sıvıyı oluşturur. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır (66).

c. Eklem Kapsülü: Esas olarak paralel kollejen lif demetleri ve fibrositlerden ibaret olan eklem kapsülü, incedir ve bazı sahalarda hiç yoktur (67). Eklemi tümüyle sarar ve femura, tibiaya, patellaya, lig. Patellaya, menisküslara yapışır (64).

d. Bağlar ve Ligamanlar:

Lig. Patella: M.quadriceps femorisin tendonunun devamı olan patella apeksinden tuberisitas tibiaya uzanan fibröz bir banttır. Eklem dışı bağdır ve stabilitede en önemli rolü bu bağ oynar (61).

Lig. collaterale mediale ve laterale: Medial ligament; İç epikondilden tibia iç yüzüne gider ve medial meniskusa yapışır. Dizi hiperekstansiyondan korumaya yardım eder(64). Lateral ligament; Dış epikondilden caput fibulaya uzanır. Tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlar (68). Dizi aşırı ekstansiyondan korur (64).

Lig. cruciatum anterius ve posterius: Anterius ligament; eklem kapsülü içinde fakat eklem sinovyal kavitesinin dışındadır. Medial tibianın ön kısmından başlar lateral femoral kondilin iç kısmına yapışır (61). Tibianın femur üzerinde öne doğru hareketini engeller, dizi ekstansiyonda stabilize eder ve iç-dış rotasyonu kontrol eder (64). Posterior ligament ise eklem kapsülü içinde fakat eklem sinovyal kavitesinin dışındadır (61). İntercondyalaris posteriordan başlar medial femoral kondile tutunur. Tibianın femur üzerinde arkaya kaymasını engeller (64). Ön ve arka çapraz bağlar mekanik stabilizasyon yanı sıra yapılarında bulunan mekanoreseptörler sayesinde propriosepsiyon duyusunun sağlanmasında da önemli rol alırlar (69,70).

e- Meniskuslar: Femur kondilleri ile tibia kondilleri arasındaki eklem yüzleri birbirine tam uymadığı için araya giren meniskus denilen kıkırdaklar bu yüzlerin birbiri ile uyumunu sağlarlar. Süspansiyona ve yağlamaya yardımcı olurlar. Medial meniskus ve Lateral meniskus olmak üzere iki tanedir (64).

f- Eklem Kıkırdağı: Eklem kıkırdağı diartrodial eklemlerin ana komponentidir. Eklemlerin birbiri üzerindeki hemen hemen sürtünmesiz hareketinden eklem kıkırdağı ve sinovyal sıvı sorumludur. Kıkırdak kalınlığı 5 mm'den azdır. Rengi parlak mavi olan kıkırdak yaş ilerledikçe sarımsı ve mat görünüm alır. Kıkırdak; kan damarlarından yoksun ve inervasyonu yoktur. Sinovyal sıvıdan difüzyon, kondrositler tarafından yapılan aktif transport ve intermitant kompresyonun yaptığı pompalamayla beslenir (67). Eklem kıkırdağı temel olarak EM ve kondrositlerden meydana gelir (44). EM'in %65-80'i su, kalan kısmı ise kollejen, proteoglikan, lipit, fosfolipit, protein ve glikoproteindir. Kıkırdakta %80-90 oranında en fazla bulunan proteoglikan agrekan iken, en fazla bulunan kollajen (%90-95) tip II kollajendir (43).

g- Bursalar: Sinovyal hücelere benzeyen gevşek mezenşimal hücrelerle örtülü, kapalı keseciklere bursa denir (63). Patellar, prepatellar, suprapatellar ve biceps bursası dizde bulunan bursalardır (61).

h-Kaslar:

1-Fleksör kaslar: Hamstringler, grasilis, sartorius ve popliteustur. Hamstring grubu kaslar(M.semitendinosus, semimembranosus ve biceps femoris) Uyluğun arka tarafından bulunan kaslardır. Bunlar hem kalçaya ekstansiyon hemde dize fleksiyon yaptırırlar. M.sartorius, grasilis, popliteus ve gastroknemius kaslarıda dize fleksiyon yaptırabilir (65). Bu kaslardan M. biceps femorisin kısa başı haricinde tümünün sinir innervasyonu N. tibialis tarafından sağlanır. M. biceps femorisin kısa başını ise N. peroneus communis innerve eder (64).

2-Ekstansör Kaslar:

M. kuadriseps femoris(M.vastus medialis/lateralis/intermedius ve rektus femoris): Kuadriseps femoris, diz ekleminin ana ekstansörüdür (65). Rektus femoris hem kalça fleksörü hemde diz ekstansörüdür. Sinir innervasyonu N.femoralis (L2-L4) tarafından sağlanır. Ekstansiyona tensor fascia lata kası da katkıda bulunur (64).

3-Rotasyon Yaptıran Kaslar:

Diz ekleminde rotasyon, fleksiyon ve ekstansiyona göre daha az yapılıdır. Diz fleksörleri aynı zamanda rotatuarlarıdır (65).

C. Diz Osteoartriti

Diz OA'sı (gonartroz) yürüme, merdiven inip çıkma gibi alt ekstremitelerin temel günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkileyerek sakatlığa ve sonuçta sosyo-ekonomik problemlere neden olabilen, periferik eklemlerin ensık görülen dejeneratif hastalığıdır (26). Diz OA'sı, görülme sıklığı açısından omurga ve kalça OA'sından sonra üçüncü sırada yer alır (71).

Diz OA oluşumundaki ana düşünce, dize binen stresin artması ve buna kas iskelet sisteminin cevap vermesidir. Menisküs yırtığı, ligament patolojisine bağlı instabilite, kırıklara sekonder eklem yüzü düzensizliği ve açısız deformiteler eklem yüzüne binen stresi artırarak OA nedeni olabilmektedir. Ancak çoğu olguda diz OA'nın gelişmesine yol açacak neden bulunamaz (65).

OA'da klinik semptom ve dizabilitenin ensık görüldüğü eklem diz eklemidir (18). Hastalar klinik olarak iki kategoride incelenebilir: Birinci kategoride; hasta sıklıkla genç ve erkektir. Önceden geçirilmiş bir zedelenme veya menisektomiye

bağlı izole OA saptanır. İkinci kategoride ise; hasta orta yaş ve üstünde olup sıklıkla kadındır. Hastalar ağrının hareketle artıp, istirahatle azaldığını belirtirler. Özellikle yürüme ve merdiven inip-çıkma esnasında ağrı artar. Yürüme, kalça ve diz OA'da antalgik şekilde, patellofemoral ağrı olduğunda ise hastanın dizini koruyarak yürüme şeklinde olabilir. Aktif eklem hareketi esnasında sıklıkla krepitasyon vardır. Uzun süreli inaktiviteden sonra sertlik görülür. Eklemde çeşitli yerlerinde hassasiyet saptanır. Aktif veya pasif eklem hareketlerinde kısıtlanma meydana gelebilir (4). Muayenede osteofitler, düzensiz ve sert şişlikler şeklinde palpe edilirler. Sinovit ve efüzyon diğer eklemlere kıyasla, diz ekleminde daha sık görülür (2). Hastalığın ileri dönemlerinde kuadriseps kasında atrofi görülür ve kas zayıflığı meydana gelebilir. Kuadriseps zayıflığı ile birlikte diz propriosepsiyonu azalır ve yürürken postürel salınım artar. Eklem instabilitesi, subluksasyonlar, varus ve valgus deformiteleride görülebilir (72).

C.1. Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri

American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından önerilen diz OA tanı kriterleri klinik, labaratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir (73).

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

C.2. Klinik Özellikler

Ağrı: Ağrı diz eklemінде en sık ve en önemli rastlanan semptomdur (32). Hastayı doktora getiren, başlangıçta eklem kullanımına bağlı olarak artan, istirahatte kaybolan daha sonra istirahatte ve geceleride ortaya çıkan bir bulgudur. Ağrı eklem lokalize olabilir veya yansıma şeklinde olabilir (4). OA esas olarak eklem kırıkdağını etkileyen bir hastalık olmasına karşın, kırıkdağın ağrı duyusunu iletecek sinir ağından yoksun olduğu için ağrı, kırıkdağ dışındaki intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanır (74). Periost elevasyonu, eklem çevresi kaslarda güçsüzlük ve spazm, subkondral kemikte intraossöz basınç artışı, eklem kapsülü ve ligamanların gerilmesi, osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, sinovit, bursit, tenosinovit ve sekonder fibromiyalji gibi nedenlerle OA'da ağrı meydana gelebilir (75).

Eklem Tutukluğu: Eklem hareketinin başlatılmasındaki güçlüktür (76). Daha çok sabahları ve belli bir süre hareketsizliği takiben ortaya çıkar ve tutulan eklem lokalizedir. Süresi Romatoid artrit (RA) ve diğer inflamatuvar hastalıkların tersine, 30 dk'yı pek geçmez. OA'da görülen eklem tutukluğu, eklem kapsülünde kalınlaşmaya ve periartiküler değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. Bazı olgularda bu tutukluluğa sinovitin de katkısı olabilir (4).

Eklem Şişliği: Eklem etrafındaki sert şişlikler kemik, yumuşak doku ve kırıkdağ kökenlidir (76). Aynı zamanda efüzyon ve sinovite bağlı belirgin yumuşak doku şişliği olabilir (25).

Krepitasyon: Kırıkdağ kaybı ve eklem yüzünün düzensizliği sonucu eklemde hissedilen bir bulgudur (77). Ayrıca sinovyal sıvı içinde oluşan kavitasyon ve gaz baloncukları da krepitasyon nedenidir (4).

Deformite ve subluksasyon: Hastalığın ileri dönemlerinde, kırıkdağ kaybı, subkondral kemik kollapsı, kemik kistleri, kemik büyümesi gibi nedenlerle kalıcı deformiteler ve subluksasyonlar gelişebilir (75)

Hareket kısıtlanması: OA'nın ileri dönemlerinde; ağrı, kapsüler kalınlaşma, osteofitler, eklem yüzeyinin uyumsuzluğu ve eklem farelerinin mekanik bloku ile hareket kısıtlılığı oluşur (75).

Fonksiyon Kaybı: Fonksiyon kaybının ana nedeni ağrıdır. Diğer faktörler, kas gücünde ve eklem hareket genişliğinde azalmadır (77).

Lokal hassasiyet ve hareketle ağrı: Hassasiyet lokalize yada yaygın olabilir. Snovit olması halinde semptomlar belirginleşir ve hassasiyet daha diffüz hal alır (75).

C.3. Laboratuvar Bulguları

Komplike olmayan OA'lı hastaların çoğunda rutin kan tahlilleri normaldir. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) ılımlı yükselme OA'nın klinik alevlenmesi sırasında geçici olarak görülebilir. Primer OA'da idrar incelemeleri normaldir. Sekonder OA'da idrar bulguları değişebilir. Tipik olarak OA'da sinovyal sıvı temizdir (78).

C.4. Görüntüleme Yöntemleri:

Dünyada en çok görülen eklem hastalığı olarak kabul edilen OA'da, tanı genellikle klinik bulgularla konulmakta ancak hastalığın evrelendirilmesi ve tedavi etkinliğinin ölçümü tanısal görüntüleme yöntemiyle olmaktadır. Direkt yöntemlerin yanı sıra ileri görüntüleme yöntemlerine de ilgi giderek artmaktadır (79).

1-Düz radyografi: OA'da ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral skleroz ve kist, osteofitler, subluksasyon ve eklem faresti OA'nın direkt grafi bulgularıdır (80). Diz OA'lı hastalarda son 40 yıldır Kellgren-Lawrence'ın 1957'de tanımladığı karakteristik radyolojik evreleme skalası kullanılmaktadır(81).

Kellgren ve Lawrence'in radyolojik evreleme skalası:

Evre 0: OA bulgusu yok

Evre 1 : Şüpheli osteofit ile uyumlu görünüm

Evre 2: Belirgin osteofit, korunmuş eklem mesafesi

Evre 3: Eklem mesafesinde orta derecede daralma

Evre 4: Eklem mesafesinde ileri derecede daralma ve subkondral skleroz vardır.

2-Bilgisayarlı Tomografi (BT): Eklemlerin incelenmesinde yararlı bir yöntemdir. Eklemlerdeki erken osteoartritik değişiklikleri saptayabilmelerine rağmen, rutin değerlendirmede nadiren kullanılırlar (79).

3-Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MR eklemin tüm bölümlerini aynı anda görüntüleyebilen ve böylece eklemin bir organ gibi değerlendirilmesine imkan veren tek yöntemdir. OA'da osteofitleri belirlemede radyografiden daha hassastır. Aynı zamanda OA'daki sinovyal kalınlaşmayı belirlemede de mükemmeldir. Kemik iliği ve kemik iliği ödemi değerlendirilmede başarılıdır (79).

4-Sintigrafi: Yapılan kemik sintigrafisi, tipik radyolojik değişiklikler oluşmadan yıllar önce, kemik fazındaki artmış aktiviteyi gösterebilir (79). Tutulan eklemin dağılımını ve sayısını belirlemede ve artiküler prosesi nonartiküler prostenen ayırt etmede yardımcı olabilir (82).

5-Tanısal USG: OA'da kalça gibi erişilmeyen bölgelerde effüzyonu iyi görüntüleyebilir ve sinovyal yoğunlaşmayı effüzyondan ayırt edebilir (79).

6-Artroskopi: Artroskopi, kıkırdak, menisküs, sinovyum ve bağlar dahil olmak üzere diğer eklem içi yapıları direkt olarak ve en iyi şekilde görüntüleyebilir (79).

C.5. Tedavi: OA tedavisi denilince akla genel olarak 2 amaç gelmektedir (3). 1-Ağrıyı azaltıp, fonksiyonel düzeyi ve yaşam kalitesini arttırmak 2- Kıkırdak hasarındaki ilerlemeyi durdurmak veya yavaşlatmak.

Tablo-1 OA'da tedavinin temel amaçları (83).

<u>OA'te tedavinin temel amaçları</u>
1-Ağrının ve diğer semptomların kontrolü
2-Hastanın ve ailesinin eğitimi
3-Eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi
4- Eşlik eden hastalıkların tesbiti ve tedavi edilmesi.
5-Tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi.
6-Sakatlıkların önlenmesi veya düzeltilmesi .
7- Kas gücünün korunması ve mobilizasyonun sağlanması

OA'nın tedavisi karmaşık olup, 1-Non-farmakolojik, 2-farmakolojik, 3-Cerrahi olmak üzere 3 başlık halinde incelenebilir (84).

1-Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Tablo-2 OA'nın non-farmakolojik tedavisi (3).

<u>OA'in non-farmakolojik tedavisi</u>
a-Hasta Eğitim ve koruyucu önlemler
b- Hastaların kendi kendine yardım yöntemleri.
c-Kilo verme ve hastaların beslenmesi
d-Fizik tedavi modaliteleri.
e-Egzersiz programı
f-Yardımcı cihaz ve ortez kullanımı.

a-Hasta Eğitimi ve koruyucu önlemler: OA'da eğitim; hasta ve tüm aile bireylerine hastalık hakkında davranışsal ve çevresel değişikliklerin öğretilmesi gibi uygulama basamaklarını içerir (3). Yapılan rutin telefon bağlantısı ile ilaçlar, yan etkiler, günlük yaşam aktiviteleri hakkında danışmanlık yapılması hastalarda ağrıyı azalttığı ve fonksiyonel durumu düzelttiğini göstermiştir (85).

b-Hastaların kendi kendine yardım yöntemleri: Diz ve kalça OA'lı hastalarda yapılan çalışmada, kendi kendine bakım tekniklerini öğrenen hastalar da ağrı ve fonksiyonel değerlendirmelerde olumlu sonuçlar gözlenmiştir (3).

c-Kilo verme: Obezite özellikle diz OA'sı için önemli bir risk faktörüdür (72). Framingham çalışmasında BMI de 2 ünit azalmanın OA gelişme riskini %50 azalttığı gösterilmiştir(3).

d-Hastaların beslenmesi: Vitamin C alanlarda OA gelişme riskinin ve kırıldak kaybının azaldığı gözlenmiştir. Vitamin E, kollejen katabolizmasını azaltır ve GAG sentezini artırır. Selenyum antioksidan etki yaparak OA oluşmasını azaltır (86).

e-Fizik Tedavi Modaliteleri: Klinik pratikte fizik tedavi ajanları, OA'nın tedavisinde, diğer tedavi seçenekleri ile birlikte yada tek başına sıkça kullanılmaktadır (87). OA tedavisinde vazgeçilmez bir yöntem olan fizik tedavi ile ağrı ve sertlik azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, paraartiküler yapılar

güçlenmektedir. Böylelikle hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir (4). OA'da kullanılan fizik tedavi yöntemlerini; termal yöntemler, analjezik akımlar ve diğer yöntemler olarak sınıflayabiliriz (4).

Termal Yöntemler:

1-Sıcak uygulamalar(yüzeyel ve derin)

2-Soğuk uygulama

3-Hidroterapi

4-Kaplıca tedavisi

1-Sıcak Uygulamalar: Sıcığın OA tedavisinde kullanımı; analjezik-miyorölsan etkisi ve elastik yapıların uzayıp kısalabilme özelliklerini koruması ve arttırması nedeniyledir (87).

Sıcığın Fizyolojik Etkileri: Vazodilatasyon yapar, analjezik etki oluşturur, kas spazmını azaltır, eklem çevresi bağ dokularının uzama yeteneğini artırarak eklem hareketlerini rahatlatır (7). Grup 1a ve grup 1b sinir liflerinin uyarılabilirliğini arttırırken, grup 2 sinir liflerinin uyarılabilirliğini azaltır (88). Sıcığın bu lokal etkilerinin yanında vücutta genel bir gevşeme, iç organ kan akımında azalma, kalp atım hızı ve solunum hızında artma gibi genel etkileri de vardır (7).

a-Yüzeyel ısıtıcılar: Isıyı yüzeyde, diğer bir deyimle deride meydana getirirler. Optimal etki için 20 dakika uygulama gereklidir. Sıcak paketler (Hotpack), 20-30 dakika kadar uygulamak yeterlidir. Sıcak paketlerle deriyi 42 dereceye, kas içini 38 dereceye ve eklem içi ısının 36,75 dereceye yükseldiği saptanmıştır (89). İnfraruj (kıızıl ötesi) ışınları: Bu tedavi yönteminde yararlanılan enerji foton enerjisidir ve elektromagnetik bir dalgadır (87). Genellikle günde bir kez 15-30 dakika ve 12-21 seans uygulanır(89). Parafın, Erime derecesi 70-80 derecedir. Erime derecesi 50-55 dereceye düşürülerek kullanılır (7).

b-Derin ısıtıcılar: Derin ısıtma araçları uygulanan enerjinin emilerek dokularda ısıya dönüşümü ile ısıtma sağlar. Kullanılan enerji yüksek frekanslı ise KDD, elektromagnetik ışınlama ise mikrodalga ya da radar, yüksek frekanslı ses dalgaları ise USG diatermi olarak adlandırılır (7).

Ultrason: Genel anlamda kulağımızın üst işitme sınırı olan 20.000 Hz frekansın üzerindeki ses dalgalarına ultrason (US) denir. Fakat tedavi amacıyla

kullanılan US dalgaları 1,3 mHz dolayındadır. Bazı kristallerin ses enerjisini elektrik enerjisine çevirme özelliği vardır. Buna piezoelektrik özellik denir. US cihazlarının işleyiş mekanizmalarının esası, piezoelektrik olaya dayanır (7). US homojen sayılabilecek dokulardan geçerken absorbe edilir ve ısı enerjisine dönüşerek derin dokularda ısı meydana getirir. Günde bir seans şeklinde ve 5-15 dk uygulanır (90). Ağrıyı kontrol eder, mikromasaj etki oluşturur, tendonların uzayabilirliğini artırır ve vazadilatasyon oluşturur(91).

Kısa dalga diathermy: KDD 10-100 MHZ frekansa sahip, yüksek frekanslı dalgaların derin dokuda ısı meydana getirmek amacıyla kullanılmasıdır (91). KDD genellikle tıpta 27,12 frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılır(7). Tedavi süresi genelde günlük 20-30 dakikadır (88). Vazadilatasyon, İç organlara deri-organ refleksiyle uzak etki, analjezik ve sedatif etki, hipotalamo-hipofizer aks sistemini etkileyerek endokrin sistem değişiklikleri, Kas spazmını azaltıcı etki, bağ dokusunda esneklik artışı ve gerginlikte azalma gibi etkileri vardır (8). Diz eklemine GAG artışı yaptığı ve fibroblast ile kondrosit çoğalmasını anlamlı şekilde etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Soğuk uygulama: Soğuk kas içiğinde afferent deşarjları bloke ederek ve periferik sinir iletimini yavaşlatarak analjezik etki gösterir. Kas spazmı ve spastisite tedavisinde faydalıdır (83).

Hidroterapi ve Kaplıca: Isı etkisi ile ve suyun kaldırma kuvveti sonucu yer çekiminin kısmen elimine olmasıyla egzersize uygun ortam sağlar. Hidrostatik basınç dolaşımı etkileyerek venöz göllenmeyi engeller (83).

Analjezik Akımlar: Bu amaçla galvanik akımlar, eksponansiyel akım, sinuzoidal akım ve TENS ile orta frekanslı akımlar sıkça kullanılır. Bunlar içinde en sık kullanılanı TENS'tir. OA tedavisinde TENS kullanımı, daha çok analjezik amaçlı olup, etki mekanizması, kapı kontrol teorisi ile açıklanmaktadır (87).

Diğer Yöntemler: Traksiyon; Sinir kökü sıkışmaları, dejeneratif disk ve artiküler kartilaj üzerindeki basının kaldırılması veya azaltılması amacıyla kullanılır (92). Masaj ve mobilizasyon; Masaj özellikle kas spazmının azaltılması ve yumuşak doku kontraktürlerinin tedavisinde etkili olabilir (83).

f.Egzersiz: OA' da, Eklem hareket açıklığı(EHA) ve germe egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, aerobik egzersizler uygulanan egzersiz çeşitleridir (92). EHA ve germe Egzersizleri: Pasif, aktif ve aktif asistif olarak, hareket açıklığını korumak ve eklem çevresindeki kısalmış kasları uzatmaya yönelik yapılır (92).

Güçlendirme Egzersizleri: İzometrik, izotonik ve İzokinetik egzersizler şeklinde sınıflanabilir (92). OA'da fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkisi olduğu bilinen en önemli faktör kas zayıflığıdır (93,94). Diz OA'sı kuadriseps fonksiyonunu etkilerse bu hastanın dengesini ve yürüyüşünü bozabilir (95). Bundan dolayı OA'li hastalarda güçlendirici egzersizler önem kazanmakta ve önerilmektedir (96).

Aerobik egzersiz; OA'li hastalar normal bireylerle kıyaslandığında daha obez, kas gücü ve aerobik kapasite yönünden daha zayıf oldukları düşünülecek olursa aerobik egzersizlerin OA'li hastalarda ne kadar önemli olduğu ortaya çıkar (92). Aerobik egzersiz programına katılan OA'li hastalar, sadece EHA egzersizleri yapan hastalar ile karşılaştırıldığında, belli mesafeleri yürüme zamanında kısalma ve aerobik kapasitede artış olduğu gösterilmiştir (97).

g.Yardımcı cihaz ve ortez kullanımı. Çeşitli ortezler ve yardımcı cihazlar OA'li hastalarda büyük fayda sağlayabilir. Ayakkabılar özellikle alt ekstremité OA'lerinde önem kazanır. Baston, yürüteç gibi basit yürüme araçları aşırı eklem yükünü azaltarak ağrıyı hafifletirler (4).

2-Farmakolojik Tedaviler: OA tedavisinin amacı yakınmaları azaltmak eklem işlev kaybını engellemek ve ileride oluşacak eklem hasarını önlemektir. OA'da ilaç tedavisi fizik tedavi, egzersiz gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilerek uygulandığında başarılı olmaktadır (83).

Farmakolojik tedavi: Sistemik ilaçlar, topikal ilaçlar, eklem içi enjeksiyonlar, doğal ajanlar ve eklem yapısını modifiye edici ajanlar şeklinde sınıflanır (84).

a-Sistemik ilaçlar: Basit analjezik ilaçlardan en yaygın olarak kullanılanı parasetamoldür (83). Eğer belirli bir süre içerisinde şikayetler azalmaz ise NSAİİ' lara geçilebilir (72). NSAİİ' lar düşük dozlarda analjezik etki gösterirken, yüksek dozlarda hem analjezik hem de antienflamatuvar etki gösterirler (84). NSAİİ' lar ya mide koruyucu ajanlarla birlikte kullanılmalı ya da COX-2 selektivitesi yüksek ajanlar tercih edilmelidir (98). Bazı NSAİİ ajanların eklem hasarını arttırdığı

bazılarının ise kartilaj yıkımını önlemede de etkin olduğu zaman zaman öne sürülmektedir (99). NSAİİ ların; proteoglikan ve kollojen metabolizmasını modifiye edebileceği in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir (100). Uygulanan tüm tedaviye rağmen ağrı şikayetleri gerilemeyen ve ağrıyı açıklayacak ek bir hastalığı bulunmayan vakalarda narkotik analjezikler uygulanabilir (84).

b-Topikal ilaçlar: Sistemik tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda ve yüzeye yakın patolojilerde topikal tedaviler tercih edilebilir (101). Topikal SOAİİ ile yapılan sistematik bir derlemede ise, hastaların %65'i tedaviden iyi cevap alırken, plasebo grubunda bu oran %30' idi (102).

c-Ekleme İçi Enjeksiyonlar: Yan etkilerinin olmasından dolayı, sadece oral ve kas içi tedavilerin etkili olmadığı durumlarda düşünülmelidir (72). Diz OA'li hastalar ağırlı alevlenmelerde eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarından fayda görürler (103). İntraartiküler hiyaluronik asit enjeksiyonları eklem viskoelastik özelliklerini yeniden kazandırarak semptomları iyileştirme ve eklem fonksiyonunu düzeltme yöntemi olarak OA'da önerilmektedir (101).

d-Doğal ajanlar: Glikozamin ve Kondroitin sülfat gibi, bir grup doğal preparat OA tedavisinde dikkat çekmektedir. Glikozamin sülfatın, bazı invitro çalışmalarda kıkırdak GAG ve proteoglikan sentezini arttırdığı gösterilmiştir (84). Oral glikozamin ile yapılan çalışmada diz OA'lı hastalarda ağrıyı %20-25 oranında azalttığı gösterilmiştir (104).

e-Modifiye edici ajanlar (kontroprotektif): Amaç sadece kıkırdağı değil tüm eklemi korumaktır. Tetrasiklinler, kondrotin ve glukozamin sülfat, pentazon polisülfat, büyüme faktörleri ve bazı NSAİİ'lar kontroprotektif ajnlardır (84). İGF ve Pentazon polisülfatın beraber verildiği bir çalışmada, stromelezin aktivitesini azalttığı ve metalloproteinazları inhibe ettiği gösterilmiştir (83).

3-Cerrahi Tedavi: OA'da cerrahi yaklaşımlar genellikle osteotomi ve eklem replasmanı şeklindedir (84). Primer neden şiddetli, dayanılmaz ağrıdır. İkinci neden ise bozuk olan fonksiyonun düzeltilmesidir (4).

D-Kısa Dalga Diatermi

1)Tanım: KDD, 10-100 MHZ frekansa sahip, yüksek frekanslı dalgaların derin dokuda ısı meydana getirmek amacıyla kullanılmasıdır (91). KDD yüksek frekanslı bir akım olup genellikle tıpta 27,12 frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılır. Tedavi süresi genelde günlük 20-30 dakika ve ortalama 15-20 seanstır (9,91).

2)Tarihçesi: 1898'de nertz, canlı dokuların akımı iletmesini, bu akımların iyon düzeyinde oluşturduğu değişikliklerle gerçekleştiğini saptadı. Zeynek ise akımın geçtiği dokuyu ısıttığını göstermesi, akımların tedavide pratik değer kazanmasına yol açtı. Zeynek'in ortaya koyduğu esaslar, diatermi adı ile FTR de kullanılan yüksek frekanslı akımların temelini oluşturdu. Daha sonra 20.yy da Schliephake, günümüzde KDD adı ile tanımlanan, elektromanyetik akımları tedavi alanına soktu (8).

3)Doku üzerinde etkisi:

İyonik hareket: (+) ve (-) iyonlar, elektromanyetik alan içinde ileri geri hareket etmek isteyecek ancak yüksek frekanslı uygulamalarda bu mümkün olmayacaktır. Sonuçta vibrasyon oluşarak ısı meydana gelecektir (91).

Dipol rotasyonu: Doku içindeki dipoller de iyonlar gibi sürekli değişen akım yönünde hareket etmeye çalışacak aralarındaki sürtünme kuvveti nedeni ile ısı oluşacaktır (91).

Moleküle distorsiyon: Kutupları olmayan moleküllerin elektronları, osilasyonla yer değiştirerek, moleküler hareket sonucu ısı meydana gelir (91).

4)Uygulama yöntemleri:

KDD kondansatör ve indüksiyon elektrotları ile sürekli veya kesikli olarak iki şekilde uygulanabilir (7).

Kondansatör(kapasitör) tekniği: Kondansatör en basit tanımıyla karşılıklı duran dairevi iki metal plaktan oluşur. Yani elektrotların karşılıklı yerleştirildiği ve tedavi edilecek dokunun elektrotları arasında bulunduğu uygulama şeklidir (8). Yüksek frekanslı alternatif akımın etkisiyle, elektrotlar arasında hızlı değişim gösteren bir elektriksel alan oluşur. Elektriksel alan içindeki doku ve sıvılarda iyon hareketi, dipol hareketi, moleküler yapıda değişiklikler ve kaymalar sonucu ısı meydana gelir (91).

İndüksiyon yöntemi: Uygulama indüksiyon bobini ile yapılmaktadır (7). Kısa dalga cihazından gelen yüksek frekanslı akım, bu bobinden geçerek bir manyetik alan oluşur. Kondansatör tekniği ile yapılan KDD uygulamalarında elektrik alanı oluşmasına karşın, indüksiyon bobininin oluşturduğu alan manyetik alandır (8). Eğer kapsül, ligaman gibi dokuları ısıtmak gerekiyorsa kondansatör, kasları ısıtmak gerekiyorsa indüksiyon tekniği kullanılmalıdır (7).

5) Kesikli Kısa Dalga:

Bazen derin dokularda yeterli ısıya ulaşmak için doz yükseltilmesi gerekebilir. Böylece yüzeysel dokularda ısı oluşturmayacak dozda kısa dalga uygulamasına gereksinim duyulur buda kesikli kısa dalga ile sağlanır (7). Ancak yüksek frekans enerjisinin bu şekilde verilmesinde olumlu bir etkiden söz etmek zordur (8).

6) KDD' nin terapötik etkileri:

Vazodilatasyon yaparak dolaşımı hızlandırır. İç organlara deri-organ refleksiyle uzak etki yapar. Kan tablosunda önemli bir değişiklik yapmaz. Analjezik ve sedatif etki yapar. Periferik sinirin ileti hızında artma meydana getirir. Kas spazmını azaltır. Bağ dokusunda esneklik artışı ve gerginlikte azalma, gevşeme meydana getirir. Isı etkisiyle metabolizma hızlanır, enzim aktivitesi yükselir (8). Endokrin sistem değişiklikleri Hipotalamo-hipofizer aksı etkilemesine bağlıdır. Yüksek frekanslı akımlar, bu aksta stresör olarak etki yapar. Yüksek yoğunlukta mitojenesisi arttırır (7). Diz eklemi kollateral ligamanda GAG artışı yaptığı saptanmıştır (91). Bazı çalışmalarda yeterli doz ve sürede uygulanan KDD'nin fibroblast ve kondrosit çoğalmasını in vitro ortamda anlamlı şekilde etkilediği gösterilmiştir (9).

7) Uygulama şekli:

Hasta metal olmayan masaya alınmalı ve tedavi edilecek alan temiz, kuru ve çıplak olmalıdır. Elektrotlar cilde eşit uzaklıkta olmalı, elektrotlarla cilt arasında boşluk olmalı bu boşluk 7,5 cm'yi geçmemelidir. Her iki elektrot aynı büyüklükte olmalı ve tedavi edilecek alandan biraz büyük olmalıdır. Elektrotlar mutlaka cilt yüzeyine paralel yerleştirilmeli. Araya 2 cm kalınlığında keçe konmalıdır (91).

8) Endikasyonları ve Kontrendikasyonları:

Osteoartrozlar, Kas spazmı ve eklem kontraktüründe, fibromyalji, miyofasial ağrı sendromunda, iltahabi romatizmal hastalıkların kronik dönemi, omuz periartritinde, periferik arter yetmezliklerinde tıkanmanın proksimaline uygulandığında distalde refleks vazodilatasyon ya da derin kollateral oluşturarak yararlı olmaktadır (7,8). Akut iltahabi romatizmalar, tromboflebitler, Arteryal dolaşım bozuklukları, duyu bozuklukları, gebelik ve mens, akut travmatik yaralanmalar, tümör ve metastaz varlığında, şuur bozukluğu olan hastalarda uygulanmamalıdır (8,91).

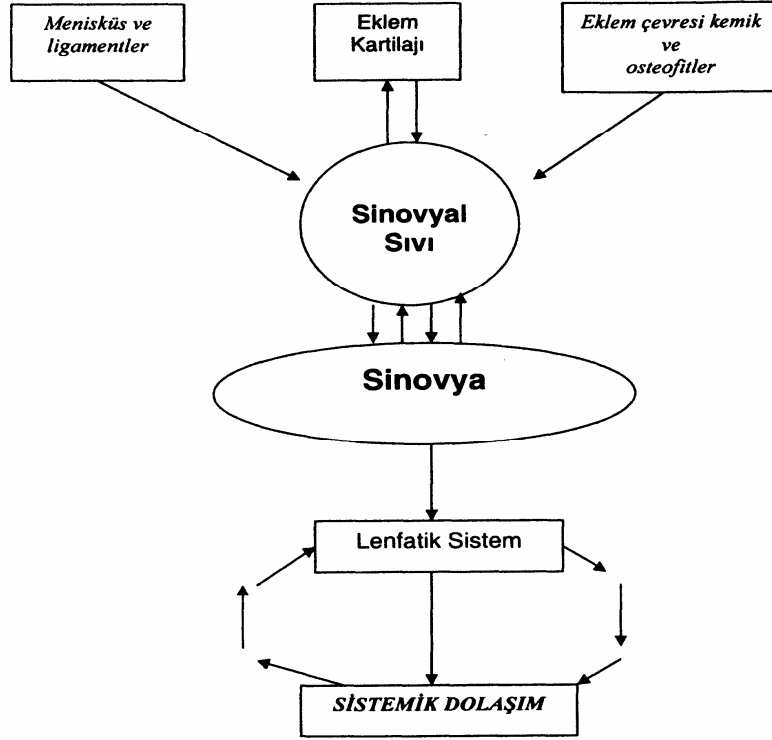
E. İGF-1, İnsülin ve C-Peptit

IGF (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)

IGF'ler tek zincirli polipeptit yapıları hormonlardır. İGF sistemi, İGF'lerden (İGF-1 ve İGF-2), İGF bağlayıcı proteinlerden (İGFBP-1-6) ve İGF reseptörlerinden (tip1 ve tip2 İGF reseptörü) oluşan bir peptit ailesidir. İGF-1 ve İGF-2 moleküllü proinsüline benzer olarak A ve B zincirlerine sahiptirler ve bu zincirler birbirlerine C-peptiti adı verilen disülfid bağıyla bağlıdır (105). İGF'lerin yapısı %50 oranında insüline benzerlik gösterir (106). Tip1 İGF reseptörü; hücre dışı iki alfa ve iki transmembran beta ünitesi içeren bir glikopeptittir. Tirozin kinaz ailesine ait olup yapısal ve fonksiyonel olarak insülin reseptörüne benzeyen asıl reseptör tipidir. Tip 2 İGF reseptörü; tirozin kinaz aktivitesinden yoksundur (105). IGF'ler dolaşımında ve dokularda kendine ait bağlayıcı proteinlere bağlanırlar ve serbest IGF konsantrasyonu düşer (106). Bu güne kadar 6 tane IGFBP (IGFBP-1-6) tanımlanmıştır ve çok sayıda dokuda kendilerini gösterirler (10,107). IGFBP'nin dolaşım veya yerel düzeyi, birçok endokrin faktör ve fonksiyonelliğini etkileyen proteazlar ile otogenetik olarak düzenlenir (108). Serumda en fazla (%75), IGFBP-3 bulunur. Dolaşımında bulunan İGF'lerin %70- %90'ın (özellikle İGF-1) transportunu IGFBP-3 sağlar (105). IGFBP-3 ve IGFBP-4 insan kondrosit kültürleri tarafından bolca salgınır ve eklem iltihabi durumlarında, dejeneratif değişikliğinde üretimi dramatik şekilde artar (109). IGFBP-2 ve IGFBP-5 insan kıkırdağında varlığı gösterilmiştir (110). Kısaca IGFBP'ler; İGF'lerin yarılanma sürelerini uzatır, hipoglisemik etkilerini önler, intravasküler bölgeden ekstravasküler bölgeye geçişini düzenler ve serbest İGF'nin biyoyararlılığını sınırlar (106).

IGF-1: IGF-1 insan erişkin eklem kıkırdağında bulunan, kollajen ve proteoglikan olarak adlandırılan temel moleküllerin anabolizmasını etkileyen en önemli büyüme faktörlerinden biridir. Relaksin ve insülini içeren peptid hormonlar ailesi içinde yer alan IGF-1; proinsulinlerle yapısal ve fonksiyonel açılardan benzerlik gösteren 70 amino asitli temel polipeptiddir (10). Normal kıkırdakta İGF-1 etkisiz iken hasarlı kıkırdakta proteoglikan sentezini artırır ve yıkımını engeller. Sinovyal sıvıdaki İGF-1 kaynağının serum olduğu düşünölmektedir (11). Serumda bulunan İGF-1'in önemli kısmı KC'de yapılır. Ayrıca, kondrositlerde İGF-1 sentezlerler. Eklemde bulunan bazı fragmanlar doğrudan sinovyumdaki kapiller duvardan lenf nodu ve dolaşıma katılabilir. İlaçlar, büyüme faktörleri, stokinler önce dolaşımdadır, daha sonra kartilaj yapılarına ulaşır. Bunlara cevabı izlemeye serum göstergelerini izlemek daha yararlı olabilir (12).

Şekil-4. Kartilaj hasarı ve tamir göstergelerinin lenfatik dolaşıma ve sistemik dolaşıma geçişi (12)



Kartilaj hasarı ve tamir göstergelerinin lenfatik dolaşıma ve sistemi dolaşıma, menisküs, kartilaj ve sinovyadan salınıarak sinovyal sıvı havuzuna katılırlar. Buradan lenfatik dolaşıma ve sistemik dolaşıma katılırlar (12).

Igf-1'in Etkileri

Kıkırdak büyümesi ve gelişiminin başlatılmasında IGF-1'in önemli olduğu vurgulanmıştır. Aynı zamanda kondrosit EM bileşenlerinin üretimini güçlü bir şekilde uyarır. IGF-1 kollajen tip II ve proteoglikan çekirdek proteinlerinin her ikisinin de ekspresyonunu ve sentezini başlatır ve dengenin bozulduğu patolojik durumlarda kondrosit fenotipini düzeltir (10,111). İGF-1 in erişkin ve immatür ekleme ait kıkırdak plakaların büyüme sürecinde hem DNA yı hem matriks sentezini tetiklediği gözler önüne serilmiştir. İGF-1'in bir dizi diğer tip hücrelerin proliferasyonu üzerinde de büyük etkisinin olduğu gösterilmiştir. Tümör doku ölümü faktörünü direk olarak azalttığı da kanıtlanmıştır (43,112). Kondrosit üzerinde mitojen etkiye sahip ve kondrosit proliferasyonu yapar. Kıkırdak dokusuna sülfat girişini artırarak GAG sentezini artırır. İL-1 tarafından uyarılan kıkırdak harabiyetini engeller (31). IGF-1 vücutta hemen hemen her organ ve dokuda büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Fibroblastların G0 fazından G2 fazına girmeleri için İGF-1 molekülüne gerek vardır (105). Bütün bu özellikler, şüphesiz ki, İGF-1'in eklem onarım sürecinde ne kadar önemli bir rol üstlendiğini gösterir (112).

İGF-1 Seviyesini Etkileyen Faktörler:

Değişik fizyolojik faktörler serum IGF-I konsantrasyonlarını derinden etkiler. Düzeyleri puberte sırasında yükselir, 16 yaşına gelince zirve yapar, yaşlanma sürecinde %80 azalır. Kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Ortalama serum değeri 4 yaşından küçüklerde 49-171 ng/mililitre, 4yaşından büyüklerde 76-499, 20-30 yaş arası 219-649, 40-50 yaş arası 54-336, 50-60 yaş arası 94-284, 60-70 yaş arası 94-269 ng/mililitredir. IGF-1'in en önemli düzenleyici ajanlarından biri büyüme hormonudur. GH sentezi ve fonksiyonundaki bozukluklar IGF-I seviyelerini düşürmektedir. Kaşeksi, sepsis ve malnütrisyonunda İGF-1 seviyesi azalırken, akromegalide seviye artmıştır (113). Transform edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve diğer pitüiter büyüme faktörlerinin hepsi kondrositlerde IGF-1 salınımını uyarır (10). İnsülin başta olmak üzere tiroksin, gonadotropiler, seks steroidleri ve paratroid hormon, İGF-1 üretimini uyarır (105). PTH un IGF-1 salınımı üzerindeki etkisi cAMP analogları tarafından olduğu düşünülmektedir (10,114). IL-1 ve TNF gibi sitokinler patolojik kondrositlerin IGF-1 uyarısına yanıt verebilirliğinin azalmasında

işle karışır. OA kıkırdağında katabolik rolü olan sitokinler(özellikle IL-1) kondrositlerden IGF-1 salınımını artırır ancak hem kondrosit cevapsızlığına yol açarak hemde İGFBP salınımını artırarak serbest İGF-1 seviyesinin düşmesine neden olurlar (10,115).

IGF-1 ve OA kıkırdağı:

OA de insan kondrositleri artan miktarda IGF-1 ekspresyonu ve üretimi gerçekleşirse de, bu hastalıklı hücrelerin IGF-1'e yanıt verebilirliği azalmıştır (10,116). Ancak bazı çalışmalarda, bu durumun kondrositteki hücre reseptörlerinin sayısında ya da fonksiyonundaki azalmadan çok IGFBP varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu durum kıkırdak tamir kapasitesindeki azalmadan sorumlu olabilir ve OA'nın ilerleyici doğasını açıklayabilir (10,109).

Geçtiğimiz yıllarda serum IGF-1 seviyesi ile OA varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki için çok sayıda araştırma yapılmış ama bu çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (10). Bir çalışmada dizde OA'sı olan deneklerde osteofitlerin boyutu ve sayısının IGF-1'in serum seviyesi ile ilişkili olduğu söylenmiş, ancak IGF-1 ile kıkırdağın korunması arasındaki ilişkiye dair kanıt elde edilememiştir (117). Bazı çalışmalarda da osteoartritli diz grafilerinde bir birliktelik bulunmuştur (10,118).

OA'lı kıkırdaktan alınan hücrelerde İGF-bp'lerin önemli oranda arttığı saptanmıştır ki bu da İGF'in etkisinin kısıtlandığını destekler (119). OA'tik sinovyal sıvı ve serumda İGF-1 miktarı düşük bulunmuş (12). Cimmino ve ark OA'lı hastalarda glikoz seviyesini anlamlı derecede yüksek bulmuşlar. Bunun kartilaj ve kemik metabolizmasında yer alan İGF-1 seviyelerindeki düşüklük nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir (26). Bazı çalışmalarda insandaki IGF-1 seviyeleri kemik mineral yoğunluğu ile pozitif bir korelasyon gösterdiği ve kemik mineral yoğunluğu OA'lı hastalarda normal bireylere göre yükseldiği sonucuna varılmıştır (10,111).

İnsülin ve C-Peptit

İnsülin; disülfid köprüleri ile birbirine bağlanmış iki aminoasit zincirinden oluşan ve pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücrelerinde sentez edilen bir polipeptid hormondur. İlk olarak tek zincirli, 86 aminoasitlik prekürsör polipeptid olan proinsülin sentezlenir. Daha sonra aminoterminal sinyal peptidi proteolitik olarak kaldırılır ve proinsülin oluşturulmuş olur. Proinsülin yapısal olarak insülin

reseptörüne zayıf olarak bağlanan IGF-I ve IGF-II'ye benzer. Proinsülinin iç yapısındaki 31 aminoasitlik kısım çıkartılarak C peptid ve birbirlerine disülfid bağı ile bağlı insülinin A (21 amino asit) ve B (30 amino asit) zincirleri oluşturulur (113).

İnsülin molekülüyle C-peptid beraber depolanır ve beta hücrelerindeki sekretuar granüllerden beraber sekrete edilirler. C peptid karaciğerdeki yıkılıma insülininden daha dayanıklı olduğu için, insülin sekresyonunun kullanışlı bir belirteçidir. Hipogliseminin sebebinin araştırılmasında endojen ve eksojen insülinin ayırımında önemlidir ve insülin sekresyonunun periferik göstergesidir (113).

İnsülin sekresyonunu amino asitler, ketonlar, değişik besinler ve gastrointestinal peptidler de etkilemekle birlikte,glukoz insülin sekresyonunun ana düzenleyicisidir. 70mg/dl üzerindeki glukoz seviyeleri insülin sentezini ve sekresyonunu uyarır. İnsülin portal vene sekrete edildiği zaman yaklaşık %50'si karaciğer tarafından parçalanır. Diğer bölümü sistemik dolaşıma geçerek hedef dokularındaki reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü membrana bağlanan reseptörlerin trozin kinaz sınıfına aittir. Reseptöre insülin bağlanması intrinsek trozin kinaz aktivitesini stimüle eder (113).

İnsülinin temel etkisi başlıca iskelet kası, yağ dokusu ve kalpte, glukoz taşıyıcısı olan GLUT4'ü intraselüler havuzdan hücre yüzeyine taşınmasını uyarmaktır (113). İnsülin kemik matriks sentezi ve kırık formasyonunu uyarması ile normal iskelet gelişiminde en önemli sistemik hormonlardan birisidir. İnsülinin kırık büyümesini ve proteoglikan biosentezini stimüle ettiği gösterilmiştir (120).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine diz ağrısı, eklem hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu şikayetleri ile başvuran, ACR Kriterlerine göre primer diz OA'sı tanısı alan, 80 hastada yapılmıştır. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır.

1- Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, Body-Mass İndeksi (BMI), şikayet, hikaye, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları hazırlanıp özel bir forma kaydedildi. Hastalara diz OA'sı tanısı ACR kriterlerine göre kondu. Sistemik hastalıklara yönelik olarak tam kan sayımı, sedimantasyon hızı, ASO, CRP, RF, rutin biyokimyasal parametreler, tam idrar tahlili yapıldı ve ayakta basarken standart ön-arka ve yan diz eklem grafileri çekildi. Radyografiler Kellegren-Lawrence skalasına göre değerlendirildi. Dejeneratif sürece eşlik edebilecek diğer eklem içi patolojileri saptamak amacıyla MRG ile eklem değerlendirmeleri yapıldı. ASO, CRP, RF negatif ve ESH normal olan, Kellegren-Lawrence skalasına göre evre II veya III diz OA'sı olan 80 olgu Tablo-3 teki kriterlere göre çalışmaya alındı.

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerinde metabolik, travma, kemik hastalıkları, romatoid artrit, seronegatif spondiloartropatiler gibi sekonder gonartroza yol açabilecek hastalıklar sorgulandı. Bu hastalıklardan herhangi birine sahip olan olgular tablo 4 teki kriterlere göre çalışmaya dışı bırakıldı.

Tablo- 3: Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 40-70 yaş aralığında olma
2. ACR kriterlerine göre ideopatik (primer) gonartroz tanısı konması
3. Kellegren-Lawrence skalasına göre evre II veya III diz OA'sı olması
4. Son 3 ay içinde intraartiküler ilaç uygulanmamış olması
5. Diz operasyon hikayesi veya travmaya maruz kalmamış olması
6. Ciddi dekompanse sistemik hastalığının olmaması
7. Son 6 ay içinde fizik tedavi ve NSAİİ ilaç almamış olması
8. Gonartroz dışında diz ağrısı yapabilecek farklı bir patolojinin olmaması
9. Dizi etkileyecek bel veya kalçaya ait bir patolojinin olmaması
10. Fizik tedavi uygulamaya engel olacak bir hastalığın olmaması,
11. Çalışmaya kendi isteği ile katılması.

Tablo- 4: Çalışmaya alınmama kriterleri

<u>Çalışmaya Alınmama Kriterleri</u>
1. Sekonder OA tanısı konması
2. Aktif sinovit varlığı
3. İleri derecede dejeneratif değişikliği olanlar(evre 4)
4. Son 1 yıl içinde diz eklemine artroskopi uygulanmış olması
5. DM, HT ve hiperkolesterolemi gibi sistemik hastalık olması
6. Son 6 ay içinde diz travması ve intraartikuler enjeksiyon uygulanması
7. Son 3 ayda dize yönelik fizik tedavi uygulanmış olması
8. Semptomatik kalça ve ayak-ayak bileği hastalığı olması
9. Genel sağlık durumunun kötü olması(kalp yetmezliği, KOAH vb)

2-Grupların Oluşturulması ve tedavi

Araştırmaya alınan toplam 80 hasta, yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri (VKİ) uyumluluk gösteren 40'ar kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci grup çalışma grubu, ikinci grup kontrol grubu olarak değerlendirildi. 1. grup (KDD alan=hasta grubu); yaşları $57,57\pm 6,89$, boy ortalamaları $1,65\pm 6,35$, kiloları $68,62\pm 8,375$, VKİ $25,86\pm 4,87$ olan, 8 (%20,0) erkek, 32 (%80,0) kadından, 2.grup(KDD almayan=kontrol grubu); yaşları $57,85\pm 6,56$, boy ortalamaları $1,63\pm 6,86$, kiloları $67,85\pm 6,47$, VKİ $25,25\pm 3,49$ olan, 7 (%17,5) erkek, 33 (%82,5) kadından oluşmaktaydı.

Her iki gruba aynı sınıf medikal tedavi, yüzeysel ısıtıcı olarak hot-pack, analjezik akım olarak TENS uygulandı. Birinci gruba (çalışma grubu) bu tedavilere ek olarak KDD (derin ısıtıcı) uygulandı. İkinci gruba (kontrol grubu) tedavi süresince hiç derin ısıtıcı uygulanmadı. KDD tedavisi, hastalar yatakta bacaklarını uzatarak otururken uygulandı. Uygulama sırasında dizler alttan rulo ile desteklenerek 10

derece hafif fleksiyonda tutuldu. Tedavi dizlere karşılıklı paralel yerleştirilen 12cm. çapındaki elektrodlarla pagani DX500 (f=27.12 MHz, P=470 Watt) cihazı ile devamlı modda ve termik dozda 15 dakika ve 15 seans (3 hafta boyunca haftada 5 gün, günlük tek seans şeklinde) uygulandı. Tedaviler hep aynı fizyoterapist tarafından, aynı cihazla ve hergün aynı saatte yapıldı.

3-Değerlendirme Parametreleri:

Grup-1 ve Grup-2 den tedavi öncesi(tö) ve tedavi sonrası(ts), sabah saat 07:00'de aç karnına kan örnekleri alındı. Kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. İnsülin electrochemiluminescencimmunoassay (ECLIA) yöntemiyle günlük çalışıldı. İGF-1 ve c-peptit serumları -20 derecede saklandı. İGF-1 immunotech, c-peptit Biosource kitleri ile RİA yöntemi kullanılarak haftada iki kez CÜTF nükleer tıp ta çalışıldı. KDD'nin bu parametreleri nasıl etkilediği değerlendirildi.

4-İstatistiksel yöntem:

Çalışmamızın verileri SPSS (veri:14,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasında ki farkın önemlilik testi, eşler arası farkın önemlilik testi uygulanmış olup, verilerimiz tablolarda ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilmiş olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

IV. BULGULAR

Hastaların hepsi tedavilerini tamamladılar. İki farklı grup altında incelenen olgulardan KDD uygulanan 40 kişi Grup I, KDD uygulanmayan 40 kişi Grup II, olarak tanımlanmıştır.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

	Grup-1(n=40)	Grup-2(n=40)
Yaş(yıl)	57,57±6,89	57,85±6,56
Cinsiyet(K/E)	32/8	33/7
VKİ(kg/m ²)	25,86±4,87	25,25±3,49
Kilo(kg)	68,62±8,375	67,85±6,47
Boy(cm)	1,65±6,35	1,63±6,86

1 gruptaki hastaların yaşları 57,57±6,89, 2. gruptaki hastaların yaşları 57,85±6,56 olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir.(t=0,18; p=0,856;p>0,05)

1 gruptaki hastaların 8'i (%20,0) erkek, 32'i (%80,0) kadın, 2. gruptaki hastaların 7'i (%17,5) erkek, 33'ü (%82,5) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($X^2=0,08$; p=0,775; p>0,05).

1. gruptaki hastaların VKİ 25,86±4,87, 2.gruptaki hastaların VKİ 25,25±3,49 olarak bulunmuştur. VKİ yönünden gruplar arası fark yoktur (t=0,28; p=0,686;p>0,05).

1. gruptaki hastaların kiloları 68,62±8,375, 2. gruptaki hastaların kiloları 67,85±6,47 olarak bulunmuştur. Kilo yönünden gruplar arası fark bulunamamıştır (t=0,11; p=0,756;p>0,05).

1. gruptaki hastaların boy ortalamaları 1,65±6,35, 2.gruptaki hastaların boy ortalamaları 1,63±6,86 olarak bulunmuştur. Boy yönünden gruplar arası fark bulunamamıştır (t=0,15; p=0,654;p>0,05).

Tablo 6. Her iki gruptaki (KDD alan ve almayan=grup1 ve grup2) hastaların tedavi öncesi igf-1, insülin ve c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	İGF- 1 tö	İnsülin tö	c- peptit tö
Grup1	129,36±49,43	7,37±3,50	8,8±1,77
Grup2	162,21±123,93	8,64±4,60	3,98±1,52
Sonuçlar	t =1,55 p=074 p>005 önemsiz	t =1,39 p=1,68 p>005 önemsiz	t = 0,29 p= 0772 p>005 önemsiz

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi igf- 1, insülin ve c-peptit değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur(p>005).

Tablo 7 Her iki grupta tedavi sonrası igf-1, insülin, c-peptit değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	İGF- 1 ts	İnsülin ts	c- peptit ts
Grup1	197,17±150,23	7,73±3,85	4,00±1,85
Grup2	159,95±118,35	8,74±10,32	4,56±2,09
Sonuçlar	t =1,23 p=0,222 p> 005 önemsiz	t = 0,57 p=0,567 p > 005 önemsiz	t =1,26 p=0,210 p> 005 önemsiz

Her iki grupta tedavi sonrası igf- 1, insülin ve c-peptit değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur(p>005).

Tablo- 8: KDD alan grupta (Grup-1) TÖ ve TS igf-1, insülin ve c-peptit değerlerinin karşılaştırılması

	Tö x±s	Ts x±s	sonuç
İgf- 1	129,36±49,43	197,171±50,23	t =3,17 p=0,003 p< 005 önemli
insülin	7,37±3,50	7,73±3,85	t =0,76 p=0,447 p> 005 önemsiz
c- peptit	3,88±1,77	4,00±1,85	t =0,51 p=0,607 p> 005 önemsiz

KDD alan grupta(1 grup) TÖ ve TS igf-1 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunurken (p<005).

insülin ve c-peptit değerleri yönünden TÖ ve TS farklılık önemsiz bulunmuştur (p>005).

Tablo 9. KDD almayan (Grup 2) grupta TÖ ve TS igf-1, insülin ve c-peptit değerlerinin karşılaştırılması

	Tö x±s	Ts x±s	Sonuç
İgf-1	162,21±123,93	159,95±118,35	t =0,61 p=0,544 p>005 önemsiz
insülin	8,64±4,60	8,74±10,32	t =0,05 p=0,956 p>005 önemsiz
c-peptit	3,98±1,52	4,56±2,09	t =1,84 p=0,072 p>005 önemsiz

KDD almayan (Grup-2) grupta TÖ ve TS igf-1, insülin ve c-peptit arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 10. Her iki grubun Kellegren-Lawrence skalasına göre radyolojik evre (grade) yönünden karşılaştırılması

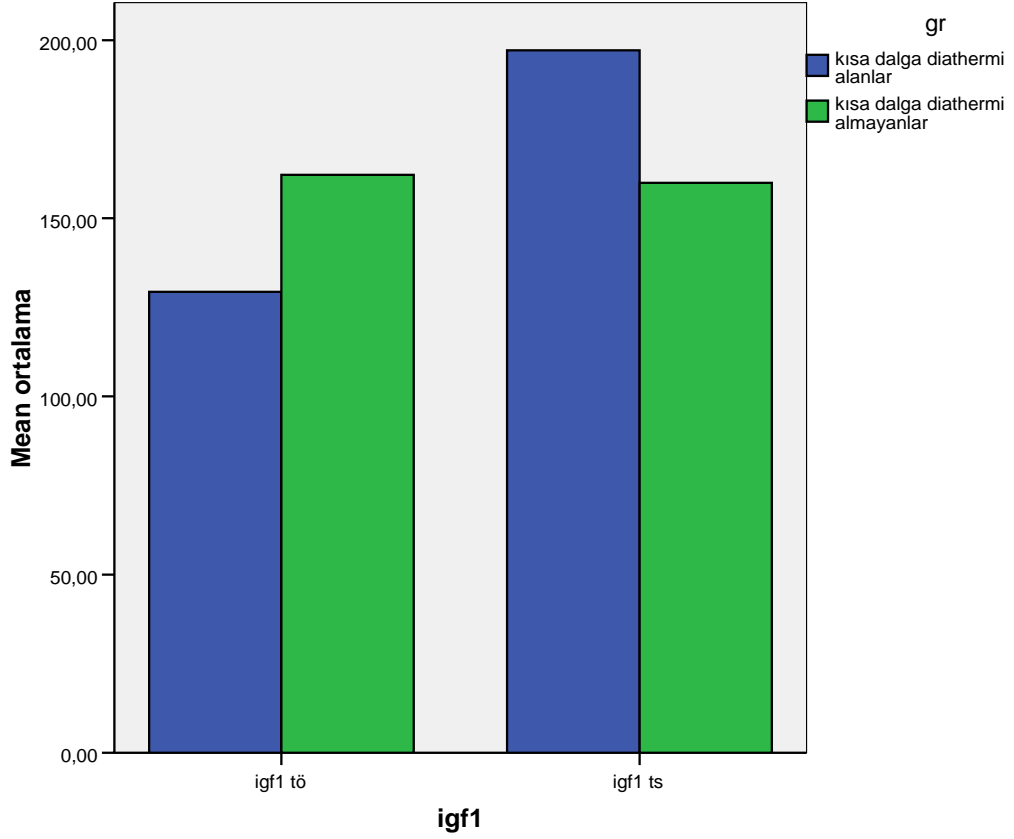
Gruplar	Grade2	Grade3	Toplam
1-S,%	26(%65,0)	14(%35,0)	40(%100,0)
2-S,%	24(%60,0)	16(%40,0)	40(%100,0)
toplamS,%	50(%62,5)	30(%37,5)	80

Grade yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($X^2=0,21$; $p=0,644$; $p>0,05$ önemsiz).

Grafik 1. Gruplar arası karşılaştırma

KDD alan ve almayan grubun TÖ igf1 değeri ile TS igf1 değerlerinin karşılaştırılması

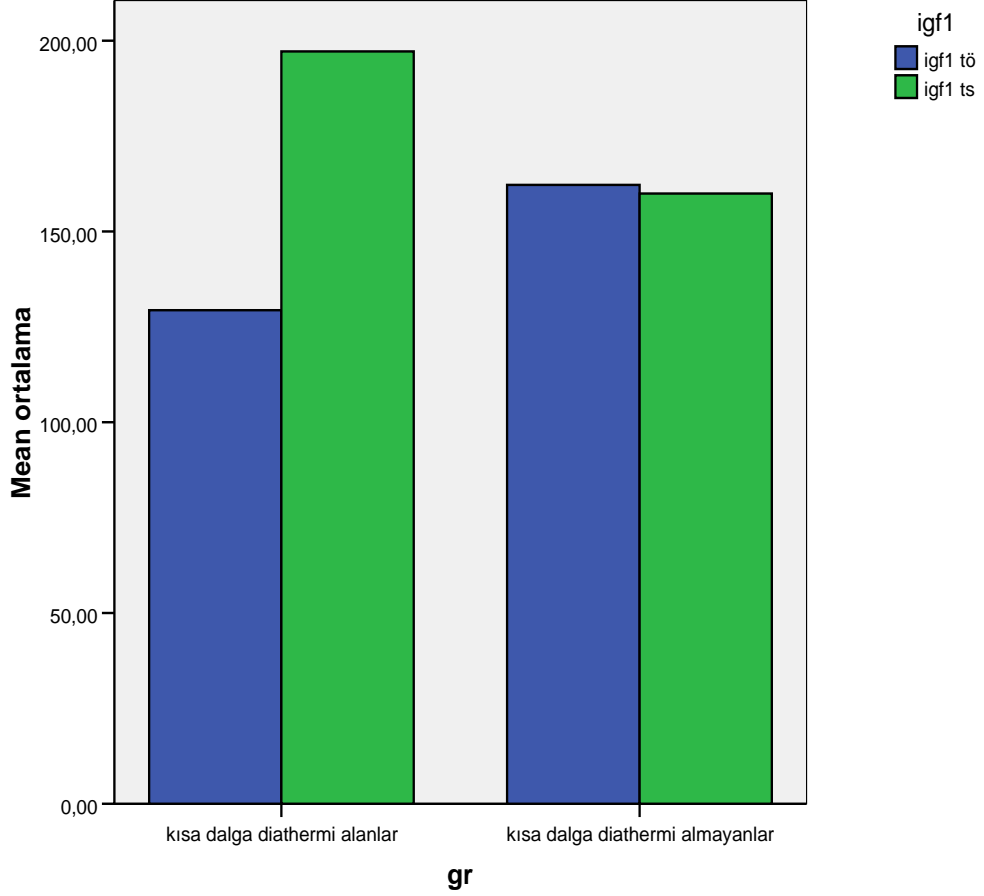
Graph



Her iki grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası igf-1 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>005$).

Grafik 2. Gruplar İçi Karşılaştırma

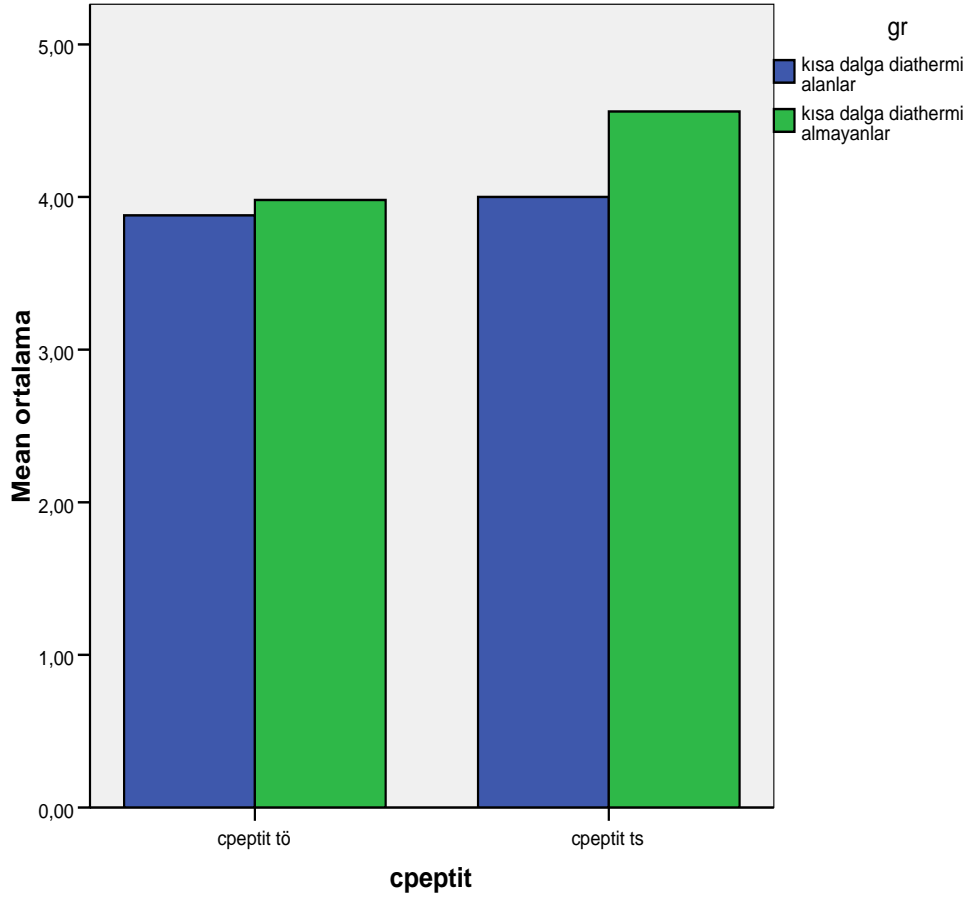
KDD alanların TÖ ve TS İGF-1 ve kısa dalga diatermi almayanların TÖ ve TS İGF-1 değerlerinin karşılaştırılması.



KDD alan grupta(1 grup) TÖ ve TS İGF-1 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunurken ($p<005$), KDD almayan grupta (2 grup) TÖ ve TS İGF-1 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>005$).

Grafik 3. Gruplar arası karşılaştırma

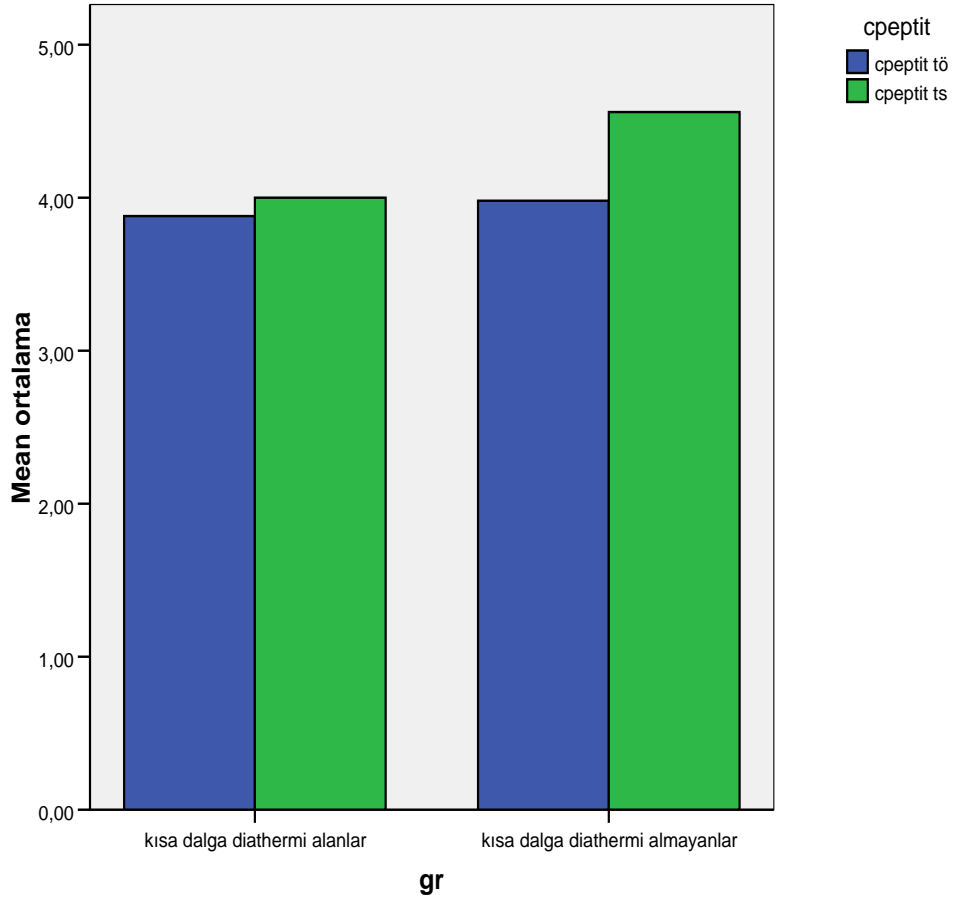
KDD alan (1.grup) ve almayanların (2.grup) TÖ c-peptit değeri ile TS c-peptit değerlerini karşılaştırılması.



KDD alan (1.grup) ve almayanların (2.grup) TÖ c-peptit değeri ile TS c-peptit değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>005$).

Grafik 4. Gruplar içi karşılaştırma

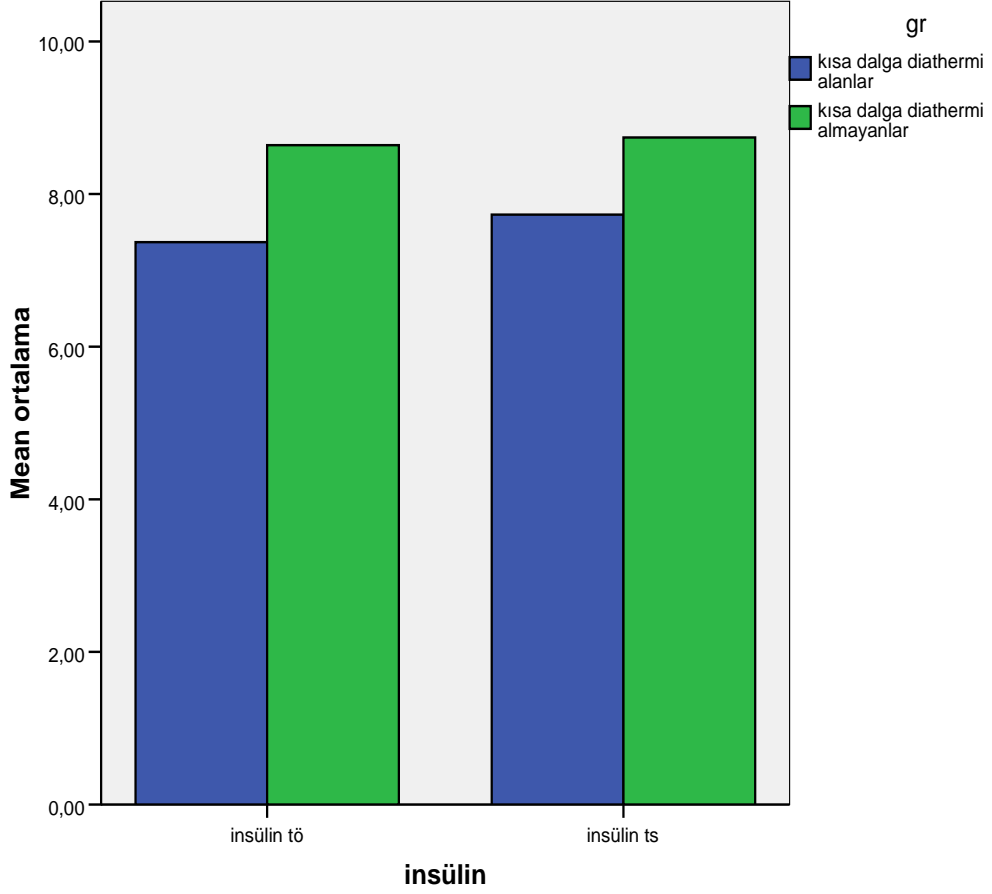
KDD alanların TÖ ve TS c-peptit ve KDD almayanların TÖ ve TS c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.



KDD alanların TÖ ve TS c-peptit ve KDD almayanların TÖ ve TS c-peptit değerlerinin karşılaştırılması karşılaştırılmasında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>005$).

Grafik 5. Gruplar arası karşılaştırma

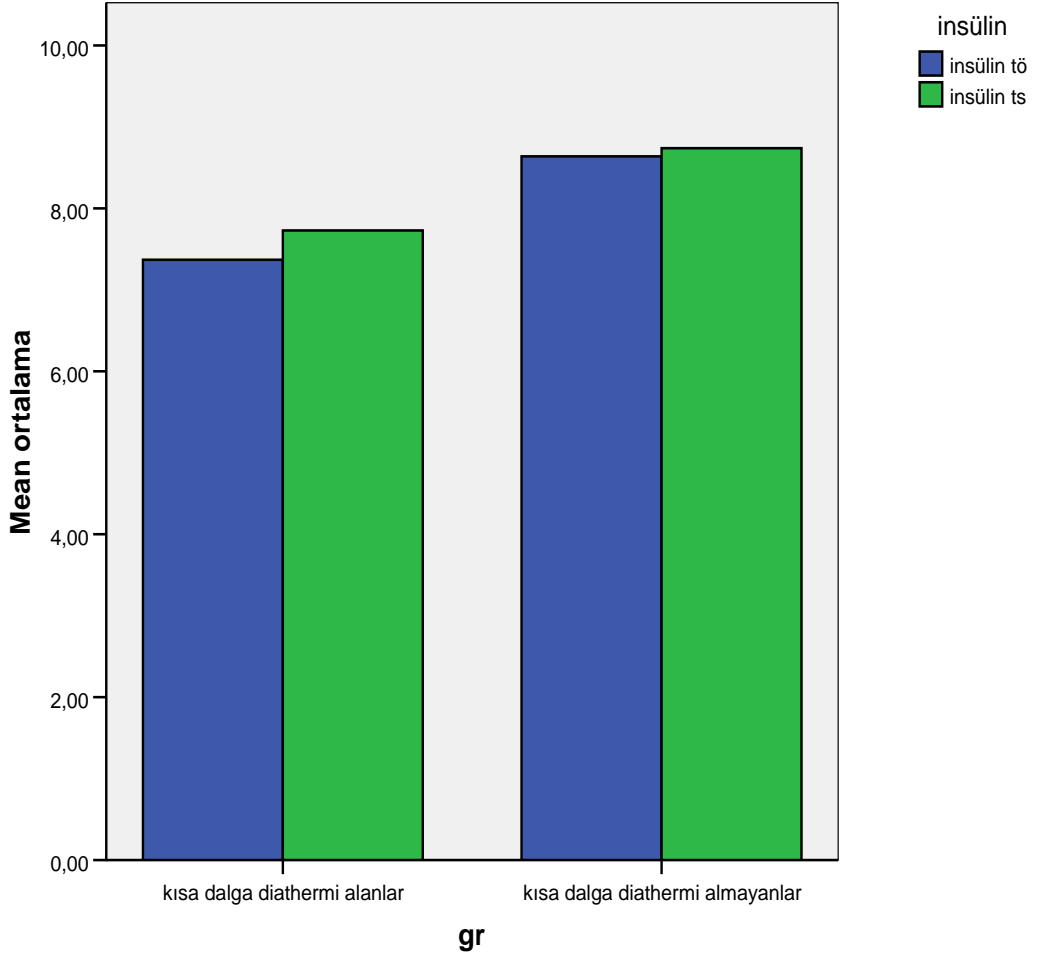
KDD alan ve almayanların TÖ insülin değeri ile TS insülin değerlerinin karşılaştırılması.



KDD alan ve KDD almayanların TÖ insülin değeri ile TS insülin değerlerinin karşılaştırılmasında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>005$).

Grafik 6. Gruplar İçi Karşılaştırma

KDD alanların TÖ ve TS c-peptit ve KDD almayanların TÖ ve TS c-peptit değerlerinin karşılaştırılması.



KDD alanların TÖ ve TS c-peptit ve KDD almayanların TÖ ve TS c-peptit değerlerinin karşılaştırılmasında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>005$).

TARTIŞMA

OA; kıkırdak kemik ve sinovyal dokularda çeşitli travmatik, biyomekanik, inflamatuvar ve genetik faktörlerin etkisiyle oluşan, yapım ve yıkım süreçlerinde bozulmayla ortaya çıkan dünyada en yaygın görülen eklem hastalığıdır (121).

Yaşın ilerlemesi ile birlikte OA insidansındaki artış ve OA'ya bağlı eklem ağrıları kişilerin günlük yaşam aktivitelerini engelleyerek kişilerin fonksiyonel kapasitelerinde kısıtlanmalara ve dizabilite oluşumuna neden olmaktadır (122).

Epidemiyolojik çalışmalarda OA'nın yaşla güçlü bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Altmış beş yaş üzeri kişilerin %10-30'unda semptomatik diz OA'sı görüldüğü bildirilmiştir. ACR ise diz OA tanı kriterlerinde yaş sınırını 38 ve üzeri olarak kabul etmiştir (4,123). Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması literatür ile uyum göstermekteydi (2). Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda diz OA prevalansının özellikle kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Çalışmamızda ise hastaların çoğu kadın olup literatür ile uyum göstermekteydi.

Günümüzde OA'nın sürecini değiştirebilecek tedavi henüz bulunmamaktadır. Farklı etyopatolojik nedenlerle gelişen ve ilerleyici bir hastalık olan OA'nın tedavisinde; ağrıyı azaltmak, EHA'yı arttırmak, fonksiyonel bozukluğu gidermek, cerrahi uygulama gereksinimini geciktirmek ve OA'nın erken dönemlerinden itibaren başlayan fakat klinik bulgu vermeyen kıkırdak harabiyetini yavaşlatmak hedeflenir (5). OA'da kıkırdak harabiyetini yavaşlatacak ve tedavide son basamak olan total eklem protezi uygulamasını geciktirecek kıkırdak koruyucu ajanların geliştirilmesi amacıyla günümüzde birçok araştırma yapılmaktadır. Kıkırdak dokudaki yapım ile yıkım arasındaki dengenin bozulduğu bu hastalıkta dengenin yeniden teminini sağlayabilecek ajanların geliştirilmesi yüksek maliyet ve ileri teknoloji gerektirmektedir. OA'da kıkırdak yıkımını engelleyecek veya matriks sentezini artıracak birçok farklı ajan deneysel OA' da araştırılmıştır. Kıkırdak sentezini etkileyen İGF-1, FGF gibi büyüme faktörleri OA'da tedavi edici etkileri en çok araştırılan moleküllerdir. OA'nın tedavisi sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanların toksisite ve GIS komplikasyon riski nedeniyle son zamanlarda fizik tedavi modaliteleri oldukça önemli bir yere sahiptir (5,124). Gerek fizik tedavi modaliteleri gerekse egzersiz tedavileri diz OA'sı tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (2).

KDD, 10-100 MHZ frekansa sahip, yüksek frekanslı dalgaların derin dokuda ısı meydana getirmek amacıyla kullanılmasıdır. Genellikle tıpta 27,12 frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılır (9,91). Bir çok terapötik etkileri yanında, İç organlara deri-organ refleksiyle uzak etki ve endokrin sistem değişiklikleri yapabilir. Fibroblast ve kondrosit çoğalması gibi etkilerini de gösteren çalışmalar vardır (8,9).

Barış M ve ark. Gonartroz tedavisinde KDD ve infraruj tedavilerinin etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada KDD termal etkinliğini kanıtlamışlar ve diz OA tedavisi için uygun fizik tedavi ajanı olduğunu söylemişler (125). KDD' nin diz ve kalça OA' sında ağrıyı belirgin ölçüde azalttığı ve kondrositlerin GAG sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir (126).

KDD OA'da sıkça çalışılmıştır. Tatlıbal tarafından 42 diz OA'lı hastada yapılan bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve bir gruba evde egzersiz programı verilmiş, diğer gruba ise hastanede egzersiz ve KDD tedavisi verilmiştir. Bu çalışma sonucunda tüm hastalarda olumlu gelişme görüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca KDD'nin diz OA'sında ağrıyı azaltıcı etkisi nedeni ile ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde üstünlük sağladığı görülmüştür (2,127). Cantürk ve ark. diz OA'sının tedavisinde KDD ve US'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında ise her iki grupta anlamlı düzelme olduğunu ve iki grupta ağrının azaldığını belirtmişlerdir. Peker ve ark. diz OA'lı hastalarda US ve KDD'ni karşılaştırmışlar her ikisinde EHA üzerine etkili olduğunu tesbit etmişlerdir(2,128).

Tayvan üniversitesi rehabilitasyon okulunda gerçekleştirilen çalışmada US ve KDD egzersiz ve egzersiz verilmeden diz OA'sında uygulanmıştır. Tedavi sonunda tüm hastalarda fonksiyonel kapasitede gelişim gözlenmiştir. Sadece KDD ve beraberinde egzersiz programı alan grup kas torku gelişimi açısından daha üstün bulunmuştur (129).

Kalpakçıoğlu ve ark. Diz OA'sında US ve KDD tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada, KDD ve US tedavisinin diz OA'sında ağrı, klinik muayene ve günlük yaşam aktivitelerinde anlamlı bir iyileşmeye yol açtığını göstermişlerdir (2).

Jonathan Hill ve ark. 5 gün boyunca günde 2 kez 10 dakika süre ile KDD uygulayarak yaptıkları çalışmada KDD'nin fibroblast ve kondrosit çoğalmasını in vitro ortamda anlamlı şekilde etkilediğini göstermişlerdir. Bu bulgu klinik uygulamada KDD'nin tedavi edici etkilerinin altında yatan fizyolojiyi anlamamıza

yardımcı olabilir ve KDD'nin fibroblast çoğalmasını etkilemesindeki hücrel mekanizmalar ile ilgili varsayımları destekler. Ancak hücre çoğalmasına etkisinden sorumlu hücrel mekanizmalar halen belirsizdir. Atımlı elektromanyetik alanların neden olduğu moleküler çalkalanmanın bir dizi tetik reaksiyonunu(örneğin hormon veya nörotransmitterlerin reseptörlerine bağlanması) başlatabileceği öne sürülmektedir. Bunun ötesinde bu tetikleycilerin ısı şok proteinleri ve osmotik stres gradiyenti üzerinden gen transformasyonunu uyurabileceği de öne sürülmektedir (9).

İGF-1 serumda bol miktarda bulunur ve insüline benzer özellikleri vardır. İGF-1 kondrosit proteoglikan sentezinin güçlü bir uyarandır ve proteoglikan yıkımını engeller. Bu nedenle kıkırdak hemoztaşı için oldukça önemlidir (12). IGF-1 kıkırdakta bulunan, kollajen ve proteoglikan olarak adlandırılan temel moleküllerin anabolizmasını etkileyen en önemli büyüme faktörlerinden biridir. IGF-1 insan erişkin eklem kıkırdağında orta derecede mitojen olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, aynı zamanda kondrosit EM bileşenlerinin üretimini güçlü bir şekilde uyarır (111). IGF-1 kollajen tip II ve proteoglikan çekirdek proteinlerinin her ikisinin de ekspresyonunu ve sentezini başlatır ve dengenin karıştığı patolojik durumlarda kondrosit fenotipini düzeltir (10). Kıkırdak dokusuna sülfat girişini arttırarak GAG sentezini artırır. İL-1 tarafından uyarılan kıkırdak harabiyetini engeller (31).

Kıkırdak büyümesinin nedeni kondrositlerin kondrosit proliferasyonunu etkileyen faktörlere veya kondrosit spesifik moleküllere yanıt vermesidir. Bu büyüme faktörleri kondrosit tarafından sentezlenir ve daha sonra otokrin bir yolla kondrosit gen ekspresyonunu değiştirerek iş görürler. Büyüme faktörleri proliferasyon, migrasyon, matriks sentezi ve diferansiasyon gibi pek çok hücre aktivitesini etkilerler (12). Bu faktörlerden bir çoğunun (İGF-1, FGF) kondrosit metabolizması ve kondrogenesisini etkilediği gösterilmiştir. Kondral veya osteokondral defektlerin büyüme faktörleriyle lokal tedavisinden ümit verici sonuçlar alınmıştır(130).

Çalışmalarda çok miktarda veri, kıkırdak büyümesi ve gelişiminin başlatılmasında IGF-1'in önemini doğrulamaktadır. Chopra ve ark. fetal iskelet gelişimi için önemli olduğu bilinen İGF-1 gibi büyüme faktörlerinin kondrogenesis ve matriks sentezi içinde etkili role sahip olduğunu bildirmişlerdir (131). Bir çalışmada sodyum pentozan polisülfat, İGF-1 ile birlikte verildiğinde doku

metalloproteinaz inhibitöründe artışa, stromelezin aktivitesinde ise azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (83). Nixon ve ark İGF-1 gen terapisi ile uyguladıkları çalışmada kondrositlerde tip2 kollajen mRNA ekspresyonu ve sinovyal membranda hyaluronik asit üretimi arttığını göstererek OA'da eklem kıkırdağına yönelik İGF-1 gen terapisi uygulamasının medikal tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (132) .

Serum ve iskelet IGF-1 seviyelerindeki paralellik, sistemik IGF-1 seviyesini belirleyen karaciğerde ve iskelet sisteminde IGF-1 sentezini düzenleyen hormon ve faktörler farklı olduğu için, bu durum henüz açıklanamamaktadır. Geçtiğimiz yıllarda serum IGF-1 seviyesi ile OA varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki için çok sayıda araştırma yapılmış ama bu çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (10). Bir çalışmada OA'lı kıkırdaktan alınan hücrelerde İGF-bp'lerin önemli oranda arttığı İGF-1'in kısıtlandığı gösterilmiş (119). Joosten ve ark. Yapdığı bir çalışmada OA sinovyal sıvıda İGF-1 miktarını düşük bulmuşlar ve deneysel artritte kondrositlerin İGF-1'e yanıtının düşük olduğunu göstermişlerdir (12).

OA'da insan kondrositleri artan miktarda IGF-1 ekspresyonu ve üretimi gerçekleşirse de, bu hastalıklı hücrelerin IGF-1'e yanıt verebilirliği azalmıştır (10,116). Ancak bazı çalışmalarda, bu durumun kondrositteki hücre reseptörlerinin sayısında ya da fonksiyonundaki azalmadan çok IGFBP varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu durum kıkırdak tamir kapasitesindeki azalmadan sorumlu olabilir ve OA'nın ilerleyici doğasını açıklayabilir (10,109). Bir çalışmada dizde OA'sı olan deneklerde osteofitlerin boyutu ve sayısının IGF-1'in serum seviyesi ile ilişkili olduğu söylenmiş, ancak IGF-1 ile kıkırdakın korunması arasındaki ilişkiye dair kanıt elde edilememiştir (117). Bazı çalışmalarda da osteoartritli diz grafilerinde bir birliktelik bulunmuştur (10,118).

OA'lı kıkırdaktan alınan hücrelerde İGF-bp'lerin önemli oranda arttığı saptanmıştır ki bu da İGF'in etkisinin kısıtlandığını destekler (119). OA'lı sinovyal sıvı ve serumda İGF-1 miktarı düşük bulunmuş (12). McAlindon ve ark yaptığı bir çalışmada OA'nın radyolojik özellikleriyle düşük serum İGF-1 birlikteliği olduğunu söylemişlerdir (133). İnsanlardaki yaşlanma sürecine kemik kitlesinde azalma ve dolaşımda azalmış İGF-1 düzeyleri eşlik eder (10).

Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması literatürle uyumluydu. Tedavi öncesi İGF-1 ortalamala değerleri KDD alan grupta $129,36 \pm 49,43$ ve KDD almayan grupta $162,21 \pm 123,93$ olup alt sınıra yakındı.

KDD alan OA'lı grupta TÖ ve TS İGF-1 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunurken, KDD almayan OA'lı grupta TÖ ve TS İGF-1 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

İnsülin kemik matriks sentezi ve kırıkta formasyonunu uyarması ile normal iskelet gelişiminde en önemli sistemik hormonlardan birisidir. İnsülinin kırıkta büyümesini ve proteoglikan biosentezini stimüle ettiği gösterilmiştir(120).

Moscowitz ile Denko'nun iki çalışmasında kemik ve kırıkta metabolizmasında etkili endojen bileşenlerin düzeyleri OA'lı hastalarda ve kontrol grubunda ölçülmüş her iki çalışmada da OA'lı grupta serum insülin düzeyleri daha yüksek, IGF-1 düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Çalışma sonuçları ile bu bileşenlerin OA patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülmüştür (120,134,135).

Chingford çalışma grubundaki 979 kadında diz OA'sı ile metabolik faktörler arasındaki ilişki araştırılmış ve hipertansiyon, hiperkolesterolemi ile AKŞ'nin hem unilaterale hem bilateral gonartrozla ilişkili olduğu, OA etyolojisinde metabolik ve sistemik faktörlerin rolü olduğu düşünülmüştür (136).

Obesite ile gonartroz ve insülin yüksüklüğü ilişkisi Silveri ve arkadaşları tarafından araştırılmış, obez hastalarda insülinin gonartroz patogeneğinde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (137). Bizim çalışmamızda her iki grupta VKİ yönünden homojendi.

Hart ve ark. Yaptıkları çalışmada düşük insülin ve yüksek kan şekeri hikayesi olan hastalarda diz OA riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (136).

Ren J ve ark' nın yaptığı bir çalışmada İGF-1 insülin seviyesini düşürerek glikoz metabolizmasını düzenlemekte ve aynı zamanda insülin duyarlılığını arttırmakta ve lipit profilini olumlu etkilemekte olduğunu göstermişlerdir (138).

OA sadece salt mekanik nedenler değil metabolik etkiler aracılığıyla da olabileceği bildirilmektedir. Obez kişilerde yük taşımayan eklemlerde de OA'nın sık görülmesi bu teoriyi destekler. Bu durum bazı hormon veya büyüme faktörlerinin eklem kartilajı ve subkondral kemik dokusuna etkisi ile açıklanmaktadır (26).

Sistemik hastalıklar ve metabolik faktörlerin diz OA'sı ile birlikteliği konusunda çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte, diabetes mellitus ve hipertansiyon en fazla araştırılan hastalıklardır. Literatürde serum glikoz seviyesi ile OA arasında ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Cimmino ve ark.1026 OA'lı kadın üzerinde yaptıkları çalışmada OA'lı hasta grubunda serum glikoz seviyesini anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Bu birlikteliğin kartilaj ve kemik metabolizmasında yer alan İGF-1 seviyelerindeki düşüklük nedeniyle olabileceği bildirilmektedir (26). Bizim çalışmamızda diabeti olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Mulligan ve ark.yaptıkları çalışmada insülin ve İGF-1 reseptörlerinin ekstraselüler kısımlarının aynı olduğu, intraselüler kısımlarının ise kendi reseptör özelliklerini taşıdıklarını göstermişlerdir (139).

Setser J ve ark. yaptığı bir çalışmada İGF-1 ve büyüme hormonu insülin ile etkileşime girerek insülinin karbonhidrat metabolizmasındaki kontrolünü düzenlediğini bildirmişlerdir (140).

Seely ve ark. Yaptığı çalışmada düşük İGF-1 seviyeleri İGF-1 reseptöründe upregülasyona ve insülin etkisinin azalmasına sebep olabileceğini bulmuşlar (141).

Yakar S ve ark. Yaptığı bir çalışmada düşük İGF-1 konsantrasyonları hipotalamus ve hipofiz bezine yetersiz negatif feedback sağlayacağı için insülin duyarlılığının azaldığını söylemişlerdir (142). Bizim çalışmamızda TÖ her iki grupta da insülin ve c-peptit normal sınırlar içerisinde olup TÖ ve TS insülin ve c-peptit arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda KDD alan grupta TÖ ve TS igf-1 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunurken, KDD almayan OA'lı grupta TÖ ve TS igf-1 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Hem KDD alan hemde almayan OA'lı grupta TÖ ve TS insülin ve c-peptit arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Dolayısıyla çalışmamızda, birçok terapotik etkileri yanında, İç organlara deri-organ refleksiyle uzak etki, endokrin sistem değişiklikleri, fibroblast ve kondrosit çoğalması gibi etkileri çalışmalarla gösterilen KDD'nin kondrogenesis ve matriks sentezi için etkili role sahip olduğu çalışmalarla tesbit edilen İGF-1'in OA'lı hastalarda serum seviyesini arttırabileceği ve kıkırdak rejenerasyonuna katkıda bulunabileceği düşünüldü.

SONUÇLAR

- 1) Kısa dalga diatermi tedavisi alan ve almayan hastaların tedavi öncesi İGF-1, insülin ve c-peptit değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).
- 2) Kısa dalga diatermi tedavisi alan ve almayan hastaların tedavi sonrası İGF-1, insülin ve c-peptit değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).
- 3) Kısa dalga diatermi tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası İGF-1 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), insülin ve c-peptit değerleri yönünden tedavi öncesi ve tedavi sonrası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).
- 4) Kısa dalga diatermi tedavisi almayan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası İGF-1, insülin ve c-peptit ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).
- 5) Kısa dalga diatermi tedavisi alan ve almayan hasta gruplarında yaş, cinsiyet, vki, kilo ve boy yönünden gruplar arası fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Alaylı G, Kuru Ö, Bilgici A: Diz osteoartritinde aerobik egzersiz ve ev egzersiz programının ağrı ve dizabilite üzerine etkileri. Romatoloji ve tıbbi reh dergisi 2007;18:2.46- 50).
2. Kalpakçıoğlu Banu A, Çakmak B, Bahadır C: Diz osteoartritinde ultrason ve kısa dalga diatermi tedavilerinin karşılaştırılması. Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon derg.2006;52:168-73
3. Eskiuyurt N: Osteoartrit tedavisinde nonfarmakolojik yaklaşım. Sarıdoğan M (Ed): Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel tıp kitabevi, 2007; 269- 275.
4. Atay MB. Osteoartrit. Beyazova M, Kutsal YG(ed). Fiziksel Tıp ve Reh. cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi; 2000.1805-1831.
5. Bal S, Turan Y, Gürkan A: Diz Osteoartritli Hastalarda Transkutan Elektriksel Sinir Stimülasyonunun Etkinliği. Romatoloji ve Tıbbi Reh mart 2007;18(1):1-5
6. Ersoy Y, Meral Ü, Kabasakal SA ve ark: Diz OA'li olgularda diadinamik ve interferansiyel akımların tedavideki etkinlikleri, İst.Tıp Fak.mecmuası 64:3,2001
7. Akşit R, Öztürk C: Tedavide sıcak ve soğuk. Oğuz H, Dursun N, Dursun E (Ed.): Tıbbi Rehabilitasyon. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, İstanbul, 2004:333-355.
8. Ketenci A: Yüksek frekans tedavisi. Tuna N(Ed.): Elektroterapi.2.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, İstanbul, 2001:93-118,
9. Hill J, Lewis M, Mills P, Kielty C. Pulsed short-wave diathermy effects on human fibroblast proliferation. Arch Phys Med Rehabil. 2002 ;83(6): 832-6.
10. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D, Pelletier JP. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. Inflamm Res.1998 ;47(3):90-100.
11. Evcik D, Babaoğlu Ü Seçil: Osteoartrit Etiyopatogenezi. İçinde Sarıdoğan M: Tanıdan Tedaviye Osteoartrit, 2007, 51-72. Nobel Tıp Kitabevleri
12. Özgül A: Büyüme faktörlerinin osteoartritteki rolü ve kırıkdam tamiri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon osteoartrit özel sayısı 2002;2(3):148-157
13. Di Cesare PE, Abramson SB: Pathogenesis of osteoarthritis in: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. Kelley's textbook of Rheumatology, Volume 2. Philadelphia: Elsevier saunders; 2005.1493-513

14. Çebi E, Karkucak M, Tosun M: Kalça ve diz osteoartritinde risk faktörleri. Rom ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi 2005;16(1):2-9
15. Buckwalter JA, Martin JA: Osteoarthritis. Advanced Drug Delivery Reviews. 2006;58:150-167.
16. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD: Menopause, oestrogens and arthritis. Maturitas. 2000 Jun 30;35(3):183-99.
17. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G: A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13(9):769-81
18. Felson DT, Zhang Y: An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum. 1998;41(8):1343-1355.
19. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, et al: Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. Arthritis Rheum. 1998;41(10):1867-73.
20. Sandmark H, Hogstedt C, Levold S: Osteoarthrosis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. Ann Rheum Dis 1999;58(3):151-5.
21. Lane NE. Physical activity at leisure and risk of osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 1996;55(9):682-4.
22. Ay S, Evcik D: Diz Osteoartritinde obezite, radyolojik evre ve fonksiyonel kapasite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi 2007;18(2):41-45
23. Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee Arthritis Rheum. 2000;43(7):1443-9.
24. Sowers MF: Epidemiology of risk factors for osteoarthritis systemic factors. Current Opinion in Rheumatology 2001;13(5):447-451. Schoen FJ.
25. Aksu K: Osteoartrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Ed.): Klinik Romatoloji El Kitabı, İzmir Güven Kitabevi, 2003;617-634.

26. Samancı N,Kaçar C,Sayın M,Tuncer T:Primer Diz Osteoartritinde Metabolik, Endokrin ve Sosyo- Kültürel Risk Faktörleri ve Radyolojik Bulgularla İlişkisi, Romatizma, Cilt:18 Sayı:2, 2003
27. Kellgren j, Lawrence j,Bier F: Genetic Factors In Generalized Osteo-Arthrosis. Ann Rheum Dis. 1963;22:237-55.
28. Reginato AM, Olsen BR: The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders. Arthritis Res. 2002;4(6):337-45.
29. Haq I, Murphy E, Dacre J: Osteoarthritis. Postgrad Med J 2003;79:377-383.
30. Kaya T,Avcı S, Özsüer D: Kadınlarda Tibiofemoral Eklem Osteoartriti İle Olası Risk Faktörleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Türk Fiz Tıp Reheb Derg 2005;51(2):50-53
- 31.Erdem H Rana: Osteoartroz Etyopatogenezi, içindeGökçe-KutsalY(ed): Osteoartroz, Güneş Kitabevi Modern tıp seminerleri dizisi, 2000(7);19-30:
32. Kirazlı Y: Osteoartrit. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (Ed) : Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası, İstanbul, 1999; 531-547.
33. Cooper C, McAlindon TE, Coggon D, et all: Occupational activity and osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis. 1994 Feb;53(2):90-3
34. Aksoy H, Aksoy Ö, Gün K:Osteoartritte antioksidan tedavi. Hipokrat lökomotor 2005;34(6):325-31
35. Tuncer T, Gilgil Erdal: Osteoartrit epidemiyolojisi ve risk faktörleri. İçinde Sarıdoğan M:Tanıdan Tedaviye Osteoartrit,2007,9-20.Nobel Tıp Kitabevleri
36. Sarıdoğan ME: Osteoartrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2003;34:11-18.
37. Sharma L: Proprioceptive impairment in knee osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am 1999 ;25(2): 299-314
38. Sema Öncel, Çiğdem Tüzün: Motor Fonksiyonun Nörofizyolojisi, Hasan oğuz(ed) içinde Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004;57-84

39. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, et al:Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum.* 1998 ;41(11):1951-9.
40. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA: Osteoarthritis: New Insights. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):635-646.
41. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ.Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997 ; 56(11): 641-8.
42. McCarty: *Arthritis and allied conditions*, Lea&Febiger,1985
43. Sarpel T: Eklem kıkırdağı ve osteoartrit. İçinde Sarıdoğan M:Tanıdan Tedaviye Osteoartrit,2007. 29-34, Nobel Tıp Kitabevleri
44. Tüzün Ç: Normal insan kıkırdağının yapısal ve fonksiyonel özellikleri. İçinde Gökçe-KutsalY(ED.): Osteoartroz, Güneş Kitabevi . Modern tıp seminerleri dizisi, 2000(7);1-12
45. Lorenz H, Richter W: Oateoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *progress In Histochemistry and Cytochemistry* 2006;40: 135-163.
46. Sarpel T: Artiküler kıkırdağta metabolik ve biyokimyasal değişiklikler. içinde Gökçe-KutsalY(ED.): Osteoartroz, Güneş Kitabevi. Modern tıp seminerleri dizisi, 2000(7);31-39.
47. Inerot S, Heinegard D, Audell L, Olsson SE. Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis. *Biochem J.* 1978 1;169(1):143-56.
48. Bollet AJ, Nance JL.Biochemical Findings in Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. II. Chondroitin Sulfate Concentration and Chain Length, Water, and Ash Content. *J Clin Invest.* 1966;45(7):1170-1177.
49. Howell DS, Muniz O, Pita JC, Enis JE.Extrusion of pyrophosphate into extracellular media by osteoarthritic cartilage incubates. *J Clin Invest.* 1975 ;56(6):1473-80.
50. Pelletier JM: Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6:374-376.

51. Sandell LJ, Aigner T: Articular cartilage and changes in arthritis an introduction: Cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res.* 2001;3:107-113.
52. Zıgıng GE, Yang HU, Heng BC, Yang Z, Lee EH: Osteoarthritis and Therapy. *Arthritis Rheumatizm* 2006;55(3):493-500.
53. Matsuo M, Nishida K, Yoshida A, Murakami T, Inoue H: expression of Caspase 3 and -9 relevant to cartilage destruction and chondrocyte apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Acta Med. Okayama* 2001;55(6):333-340.
54. Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M: Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *American Journal of Pathology* 1995;146:75-85
55. Blanco FJ, Guitian R, Martul EV; Toro FJ, Galdo F: Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. *Arthritis Rheum.*1998;41(2);284-289.
56. Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, Coutts RD, Lotz M: Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1266-1274.
57. Hayashi T, Abe E, Yamate T, Taguchi y, Jasin HE: Nitric oxide production by süperficial and deep articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.*1997;40;261-9
58. Lotz M, Hashimoto S, Kühn K: Mechanisms of chondrocyte apoptosis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1999;7;389-391,
59. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(11):641-8.
60. Akyüz G: Osteoartroz tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojisi. içinde Gökçe-Kutsal Y(ED.): Osteoartroz, Güneş Kitabevi Modern tıp seminerleri dizisi, 2000(7);13-18:
61. Kyung Won Chung. Nihat Ekinci(Ed) *Anatomi Board Review Serisi*, 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi.1998,73-116
62. Mehmet Çakmak: *Ortopedik Muayene*, Nobel Tıp Kitabevi. 1989.
63. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırnak Ü: *Hareket Sistem Hastalıkları*, Nobel Tıp Kitabevleri 1997; 279-288.

64. Fahri dere. Anatomi 3. baskı, Adana cilt 1.1994;206-284
65. Oğuz H: Diz Ağrıları içinde Romatizmal Ağrılar. Atlas tıp Kitabevi, Konya, 1992;275-318.
66. Gümüüşdiş G, Doğanavşargil E: Osteoartrit. Klinik Romatoloji El Kitabı, İzmir Güven Kitabevi, 2003;5-19
67. Oğuz H: Eklemlerin Yapısı ve Fonksiyonu içinde. Romatizmal Ağrılar. Atlas tıp Kitabevi, Konya, 1992;1-11
68. Esin Emim Üstün: İskelet Sistemi Radyolojisi,1.Baskı, İzmir Güven Kitabevi, 2003;542-554
69. Adachi N, Ochi M, et al: Mechanoreceptors in the anterior cruciate ligament contribute to the joint position sense. Acta Orthop Scand 2002;73(3):330-334
70. Safran MR, Allen AA, Lephart SM: Proprioception in the posterior cruciate ligament deficient knee. Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc (1999) 7:310-317
71. Akçavuş S, Karagöz A, Aybay C ve Ark. Diz Osteoartritli Hastalarda Ağrı, Hastalık Şiddeti, Radyografik Bulgular ve Disabilite İlişkisi. Romatizma, Cilt:16 Sayı 2, 2001.
72. Kutsal YG; Kara M: Diz Osteoartriti. Sarıdoğan M (Ed): Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel tıp kitabevi, 2007;149-161.
73. Kirazlı Y: Osteoartroz tipleri ve varyasyonları: İçindeGökçe-KutsalY(Ed): Osteoartroz, Güneş Kitabevi Modern tıp seminerleri dizisi, 2000(7);82-93.
74. Akyüz G, Bulak E: Osteoartritte ağrı nedenleri. Ağrı. 2007;19(1);31-35.
75. Oğuz H: Osteoartroz. Romatizmal Ağrılar. Atlas tıp Kitabevi, Konya,1992;349-367.
76. Ergin S: Osteoartritde klinik bulgular ve fonksiyonel değerlendirme. İçinde Sarıdoğan M:Tanıdan Tedaviye Osteoartrit, Nobel Tıp Kitabevleri 2007,73-80.
77. Eskiuyurt N: Osteoartrozda Klinik Bulgular. İçindeGökçe-KutsalY(Ed): Osteoartroz, Güneş Kitabevi Modern tıp seminerleri dizisi,2000(7);53-59:
78. Uğurlu H: Osteoartrozda laboratuvar incelemeleri. içindeGökçe-KutsalY(Ed): Güneş Kitabevi Modern tıp seminerleri dizisi, 2000(7);75-81:

79. Sindel D: Osteoartritte görüntüleme yöntemleri. Sarıdoğan M (Ed): Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel tıp kitabevi, 2007;95-109.
80. Ravaud P, Daugados M: Radiographic assesment of osteoarthritis. J Rheumatol. 1997;24(4):786-91.
81. Kellgren Jh, Lawrence Js.Radiological assesment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957;16(4):494-502.
82. Bronstein AD, Macualay Se, Cole Aj(Çeviri:Sindel D,Oral A). Nörolojik ve Kas İskelet Sistemi Görüntüleme İncelemeleri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon El Kitabı, Braddom RL(Ed),Tansu Arasıl(Çeviri Editörü),Güneş Kitabevi. Ankara,2005;Bölüm 7:88-105
83. Özgürsoy P: Osteoartritte tedavi ilkeleri. Romatizma 2006;21:67-72
84. Carlos J.Lozada: Management of osteoarthritis. m: Harris ED, Budd Rc, Firestein GS,Genovese MC,sergent JS, Ruddy S, Sledge CB,editors.Kelley's textbook of Rheumatology, Volume 2. Philadelphia: Elsevier saunders;2005.1528-1539
85. René J, Weinberger M, Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP.Reduction of joint pain in patients with knee osteoarthritis who have received monthly telephone calls from lay personnel and whose medical treatment regimens have remained stable. (abstrac) Arthritis Rheum. 1992;35(5):511-5.
86. Alper S: Osteoartritte beslenme ve destek tedavileri: Sarıdoğan M (Ed): Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel tıp kitabevi, 2007;285-295
87. Durmaz B: Osteoartritte Fizik Tedavi Ajanlarının Kullanımı. Sarıdoğan M (Ed): Tanıdan tedaviye Osteoartrit. Nobel tıp kitabevi, 2007;277-284
88. David C, Weber M.D, And Allen W(Çeviri:Yurtkuran M,Ay A). Fizik Tedavi Yöntemleri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon El Kitabı, Braddom RL(Ed),Tansu Arasıl (Çeviri Editörü),Güneş Kitabevi Ltd.Şti. Ankara,2005;Bölüm 21: 291-301
89. Erdoğan F: Sıcak Soğuk ve Ultraviole. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Cilt 1. Beyazova M, Kutsal Yg.(Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara, 2000;758-770,
90. Karamehmetoğlu Ş: Derin ısıtıcılar. Sarı H, Tüzün Ş, Akgün K(Ed.): Fiziksel Tıp Yöntemleri. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.,İstanbul, 2002:51-60.

91. Traje Tuncer: Elektroterapi. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Cilt 1. Beyazova M, Kutsal Yg.(Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara. 2000;771-789,
92. Şendur ÖF: Osteoartrozda rehabilitatif yaklaşımlar. Kutsal YG (Ed): Modern tıp seminerleri: Osteoartroz. Güneş kitabevi, Ankara, 2000;122-131.
93. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, Wolinsky FD. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. Ann Intern Med. 1997;15:127(2):97-104.
94. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, Byrd D.Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? Arthritis Rheum. 1998;41(11):1951-9.
95. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. Ann Rheum Dis.1998;57(10): 588-94.
96. McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, Dieppe PA. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis. 1993;52(4):258-62.
97. Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN: Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. J Am Geriatric Soc 2000; 48 : 1062-1072.
98. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al: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(12):1145-55.
99. Doherty M. Chondroprotection' by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis. 1989;48(8):619-21.
100. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol 2000;131:1413-21
101. Eryavuz M: Osteoartrozda medikal tedavi. içinde Gökçe-KutsalY(Ed.): Modern tıp seminerleri dizisi, Güneş Kitabevi 2000(7);109-121:
102. Moore RA, Tramer MR, Carroll D: Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 1998;316:333-338.

103. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, Thomas P, Fautrel B, Mazieres B, Dougados M. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):475-82.
104. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC: Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-256.
105. Keleş M, Türkeli M: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Sistemi ve Kanser. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2005;3(2):39-43
106. Darcan Ş, Mir S: Kronik böbrek yetmezliğinde büyüme hormonu- insülin benzeri büyüme faktörü aksı. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*, 1998;3:117-120
107. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16(1):3-34.
108. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, et al: Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1046-53.
109. Olney RC, Tsuchiya K, Wilson DM, et al: Chondrocytes from osteoarthritic cartilage have increased expression of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) and -5, but not IGF-II or IGFBP-4. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1096-103.
110. Olney RC, Smith RL, Kee Y, Wilson DM. Production and hormonal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in bovine chondrocytes. *Endocrinology.* 1993;133(2):563-70
111. McQuillan DJ, Handley CJ, Campbell MA, et al: Stimulation of proteoglycan biosynthesis by serum and insulin-like growth factor-I in cultured bovine articular cartilage. *Biochem J.* 1986;1;240(2):423-30.
112. George E, Sharif M, Dieppe P. Insulin-like growth factor-1 and biochemical markers of osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1993 ;32(4):265-7.
113. Powers AC: Diabetes Mellitus. *Harrison's principles of internal medicine.* Ed. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. 15th edition. New York, McGraw-Hill 2001;2035-2139

114. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest.* 1989;83(1):60-5.
115. Matsumoto T, Tsukazaki T, Enomoto H, Iwasaki K, Yamashita S. Effects of interleukin-1 beta on insulin-like growth factor-I autocrine/paracrine axis in cultured rat articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(2):128-33.
116. Middleton JF, Tyler JA. Upregulation of insulin-like growth factor I gene expression in the lesions of osteoarthritic human articular cartilage. *Ann Rheum Dis.* 1992 ;51(4):440-7.
117. Schouten JS, Van den Ouweland FA, Valkenburg HA, Lamberts SW. Insulin-like growth factor-1: a prognostic factor of knee osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1993;32(4):274-80.
118. Lloyd ME, Hart DJ, Nandra D, McAlindon TE, et al: Relation between insulin-like growth factor-I concentrations, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population: the Chingford study. *Ann Rheum Dis.* 1996 Dec;55(12):870-4.
119. Morales TI. The role and content of endogenous insulin-like growth factor-binding proteins in bovine articular cartilage. *Arch Biochem Biophys.* 1997;15;343(2):164-72.
120. Karataş R, Tetik S: Diabetik Gonartrozlu Hastaların Radyolojik Özellikleri Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon dergisi. Ekim 2001;cilt 47 sayı 2
- 121- Gündüz H, Avcı N, Ofloğlu D: Diz Osteoartrinde magnezyum sülfat iyontoforezinin klinik etkinliği. *Hipokrat lökomotor,* 2005;34(6):325-31
- 122 Ay S, Evcik D: Diz osteoartrinde obezite, radyolojik evre ve fonksiyonel kapasite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, *Romatoloji ve tıbbi reh dergisi* 2007;18:2.41-46
123. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev.* 1988;10:1-28.
124. Tirelioğlu O, Bilgen MS, Atıcı T, ve ark. Tavşanda deneysel osteoartrit modelinde insan amniotik sıvısının eklem içi uygulamasının kıkırdak doku ve sinovya üzerindeki etkileri. *Uludağ üniversitesi tıp fak dergisi.* 33(3) 121-125 2007

125. Barış M, Çapacı K, Durmaz B. Gonartroz tedavisinde KDD ve infraruj tedavilerinin kısa süre etkilerinin karşılaştırılması. Ege fiz tıp reh der 1999;5(4) :255-260
126. Turhanoğlu AD, Karabulut Z, Erdoğan F. Diz osteoartritli hastalarda fizyoterapi ile birlikte intra-artiküler hyaluronik asit uygulamasının etkinliği: Ege fiz tıp der 2000;6(1-2): 47-53
127. Laufer Y, Zilberman R, Porat R, Nahir AM. Effect of pulsed short-wave diathermy on pain and function of subjects with osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled double-blind clinical trial. Clin Rehabil. 2005;19(3):255-63.
128. Cantürk F, Tilki F, Kuru Ö. Gonartrozda ultrason ve kısa dalga diatermi tedavileri. Acta rheumatologica turcica 1995;10: 84-8.
129. Jan MH, Lai JS. The effects of physiotherapy on osteoarthritic knees of females. J Formos Med Assoc. 1991;90(10):1008-13.
130. Kuru Ö. Osteoartrit tedavi ve rehabilitasyonda yeni görüşler: Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon dergisi, özel sayı, 1998
131. Chopra R, Anastasiades T. Specificity and synergism of polypeptide growth factors in stimulating the synthesis of proteoglycans and a novel high molecular weight anionic glycoprotein by articular chondrocyte cultures. J Rheumatol. 1998 ;25(8):1578-84.
132. Nixon AJ, Brower-Toland BD, Bent SJ, Saxer RA, Wilke MJ, Robbins PD, Evans CH. Insulinlike growth factor-I gene therapy applications for cartilage repair. Clin Orthop Relat Res. 2000;(379 Suppl):S 201-13.
133. McAlindon TE, Teale JD, Dieppe PA. Levels of insulin related growth factor 1 in osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis. 1993;52(3): 229-31.
134. Moskowitz RW, Boja B, Denko CW. The role of growth factors in degenerative joint disorders. J Rheumatol Suppl. 1991;27:147-8.
135. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis: insulin, insulin-like growth factor-1, growth hormone. J Rheumatol. 1990;17(9):1217-21.
136. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. J Rheumatol. 1995;22(6):1118-23.

137. Silveri F, Brecciaroli D, Argentati F, Cervini C. Serum levels of insulin in overweight patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1899-902.
138. Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 1999 31(11):2049-61.
139. Mulligan C, Rochford J, Denyer G, Stephens R, Yeo G, Freeman T, Siddle K, O'Rahilly S. Microarray analysis of insulin and insulin-like growth factor-1 receptor signaling reveals the selective up-regulation of the mitogen heparin-binding EGF-like growth factor by IGF-1. *J Biol Chem.* 2002 8;277(45):42480-7.2002.
140. Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V, Bouxsein ML, Kopchick JJ, LeRoith D. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice. *J Clin Invest.* 2004;113(1):96-105.
141. Seely BL, Reichart DR, Takata Y, Yip C, Olefsky JM. A functional assessment of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors. *Endocrinology.* 1995; 136(4):1635-41.
142. Yakar S, Liu JL, Fernandez AM et al. Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity. *Diabetes.* 2001;50(5):1110-8.