

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

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA EGZERSİZE EKLENEN KISA
DALGA DİYATERMİ TEDAVİSİNİN AĞRI, FONKSİYON,
ENFLAMASYON VE KIKIRDAK YIKIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HASİBE UZUN

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. AYŞE SANSAN**

DENİZLİ - 2013

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

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA EGZERSİZE EKLENEN KISA
DALGA DİYATERMİ TEDAVİSİNİN AĞRI, FONKSİYON,
ENFLAMASYON VE KIKIRDAK YIKIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HASİBE UZUN**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. AYŞE SARSAN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin tarih ve nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2013

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Sarsan danışmanlığında Dr. Hasibe Uzun tarafından yapılan “Diz Osteoartritli hastalarda egzersize eklenen kısa dalga diyatermi tedavisinin ağrı, fonksiyon, enflamasyon ve kırıldak yıkımı üzerine etkisi “ başlıklı tez çalışması 08/11/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Füsün ARDIÇ



ÜYE

Prof. Dr. Oya TOPUZ



ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ayşe SARSAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .. / .. /.....

Prof. Dr. Hasan HIRKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen, zor anlarımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Ayşe Sarsan'a, tüm eğitim sürecinde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, idareciliği ile bizlere her zaman yol gösterici olan değerli hocam Sn. Prof. Dr. Füsun Ardiç'a, eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve güler yüzü ile bize pozitif enerji veren değerli hocam Prof. Dr. Oya Topuz'a, eğitim sürecimde çalışkanlığını örnek aldığım ve bizlere yeni bilgiler öğretme gayesinde olan değerli hocam Sn. Doç. Dr. Füsun Şahin'e, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım, çalışkanlık, azim ve düzenliliğini örnek aldığım değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Necmettin Yıldız'a ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Hakan Alkan'a, tez sürecimde ultrason çalışmalarında bana destek olan ve deneyimlerini benimle paylaşan Sn. Doç. Dr. Nuray Akkaya'ya, eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Nilgün Şimşir Atalay'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Gülin Fındıkoğlu'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve diğer personellerine desteklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım eşim Sabri'ye ve hayat ve neşe kaynaklarım olan çok sevgili kızlarım Zeynep ve Beray'a en içten sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
OSTEOARTRİT	4
Epidemiyoloji	4
Risk Faktörleri	5
Patogenez	5
Sınıflaması	7
DİZ EKLEMİ ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	8
DİZ OSTEOARTRİTİ	11
Klinik Semptom ve Bulgular	11
Laboratuvar Bulguları	12
Radyolojik Bulgular	15
Diz Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımları	16
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	32
TARTIŞMA	44
SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACR:** American Collage of Rheumatology
- ADAMTS:** A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs
- COMP:** Cartilage oligometric matrix protein
- CPPD:** Kalsiyum pirofosfat dihidrat
- EULAR:** The European League Against Rheumatism
- FAC:** Femoral artiküler kırık
- HA:** Hiyaluronik asit
- hsCRP:** Yüksek duyarlılıklı CRP
- IL-1 β :** İnterlökin I beta
- IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-I
- İÇ:** Femoral interkondiler çentik kırık kalınlığı
- KDD:** Kısa dalga diyatermi
- LK:** Femoral lateral kondil kırık kalınlığı
- MMP:** Matriks metalloproteinaz
- MK:** Femoral medial kondil kırık kalınlığı
- NO:** Nitrik oksit
- OA:** Osteoartrit
- PGE2:** Prostaglandin E2
- RA:** Romatoid artrit
- RM:** Repetition maximum
- SOAEİ:** Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar

TNF-alfa: Tumor nekroz faktör alfa

TENS: Transkutanöz elektrik stimülasyonu

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü- β

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Osteoartritte sistemik ve lokal risk faktörlerinin etkileşimi	5
Şekil 2 KDD cihazı ve uygulaması	27
Şekil 3 WOMAC Osteoartrit indeksi	28
Şekil 4 Ultrasonografi cihazı	29
Şekil 5 USG ile femoral kıkırdak kalınlığı ölçme yöntemi ve X-Ray görüntüsü	30
Şekil 6 Femoral kıkırdak kalınlığının USG ile ölçümü	30
Şekil 7 Çalışmanın akış şeması	33

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1	Osteoartrit sınıflandırılması 8
Tablo 2	Diz Osteoartriti için ACR tanı kriterleri 11
Tablo 3	Kemik, kıkırdak ve sinovyum biyolojik belirteçleri 13
Tablo 4	OA'da görüntüleme yöntemi olarak USG kullanma endikasyonları 15
Tablo 5	USG'nin avantaj ve dezavantajları 16
Tablo 6	Kalça ve diz OA'sının non-farmakolojik tedavisinde 2013 EULAR Önerileri 17
Tablo 7	Diz osteoartritinde egzersiz tedavisinin amaçları 22
Tablo 8	Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri 25
Tablo 9	Kellgren Lawrence radyolojik evrelemesi 26
Tablo 10	Guplardaki bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı 34
Tablo 11	Grupların tedavi öncesi klinik özelliklerinin karşılaştırılması 35
Tablo 12	Grupların tedavi öncesi femoral kıkırdak kalınlıklarının karşılaştırılması 35
Tablo 13	Grupların tedavi öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 35
Tablo 14	Çalışma grubu hastaların serum COMP değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırması 36
Tablo 15	Hastaların tedavi öncesi COMP seviyelerinin klinik parametrelerle korelasyonu 36
Tablo 16	Hastaların VAS değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması 37
Tablo 17	Hastaların hareket ve istirahat VAS değerlerinin grup içi karşılaştırması 38
Tablo 18	Hastaların WOMAC değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması 39
Tablo 19	Hastaların WOMAC değerlerinin grup içi karşılaştırması 40

Tablo 20	Femoral kırıkta kalınlığının grup içi ve gruplar arası karşılaştırması	41
Tablo 21	Femoral kırıkta kalınlığının grup içi karşılaştırması	42
Tablo 22	Hastaların serum COMP seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması	43
Tablo 23	Hastaların serum hsCRP seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması	43

ÖZET

Diz osteoartritli hastalarda egzersize eklenen kısa dalga diyatermi tedavisinin ağrı, fonksiyon, enflamasyon ve kıkırdak yıkımı üzerine etkisi

Dr. Hasibe UZUN

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağında fokal bozulma ve aşınma ile başlayan dejeneratif, kronik enflamatuvar bir eklem hastalığıdır. OA tedavisinde temel hedef ağrının azaltılması, normal eklem fonksiyonunun korunması ve fiziksel fonksiyonun arttırılmasıdır. Bu çalışmada kısa dalga diyatermi (KDD) ve egzersiz tedavisinin semptomlar üzerine etkisini, enflamasyon ve kıkırdak yıkımını azaltmadaki etkisini ultrasonografik ve biyokimyasal belirteçlerle araştırdık. Çalışmaya ACR kriterlerine göre diz OA tespit edilen 47 hasta alındı. Hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldı. Grup 1'e (n=15) KDD+egzersiz , Grup 2'ye (n=15) SHAM KDD+egzersiz ve Grup 3'e (n=17) egzersiz verildi. KDD tedavisi termik dozda 15 dakika ve haftada 5 gün 3 hafta şeklinde 15 seans uygulandı. Egzersiz tedavisi; ev egzersiz programı şeklinde kuadriseps güçlendirme egzersizlerinden oluşuyordu. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonra kontrollerinde VAS, WOMAC, femoral kıkırdak kalınlığı, serum COMP ve hsCRP düzeyleri değerlendirildi. Her üç grupta tedavi sonrası ve 3 ay sonraki VAS, WOMAC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı ve gruplar arası fark yoktu. Hastaların tedavi sonrası ve kontrolde femoral kıkırdak kalınlığı ölçümlerinde her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ve gruplar arası fark yoktu. Hastaların tedavi öncesi serum COMP değerlerinde normal kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların serum hsCRP düzeyleri tedavi öncesi normal sınırlarda saptandı. Hastaların serum COMP ve hsCRP düzeylerinde tedavi sonrası ve 3 ay sonraki kontrolde anlamlı değişiklik olmadı. Sonuç olarak; çalışmamız diz OA'da egzersiz tedavisinin ağrı, tutukluk, fonksiyon ve femoral kıkırdak kalınlığı üzerine etkili olduğu ve bu etkinliğin 3. ayda da devam ettiğini, egzersize eklenen KDD tedavisinin ek fayda getirmediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: COMP, femoral kıkırdak, KDD, diz osteoartriti, egzersiz

SUMMARY

Assessment of efficacy of short-wave diathermy therapy in addition to exercise on pain, function, inflammation and cartilage damage in patients with knee osteoarthritis

Dr. Hasibe UZUN

Osteoarthritis (OA) is a chronic inflammatory disease characterized by the focal deterioration and abrasion of articular cartilage. The main goals of therapy in OA are relieving pain, preserving normal joint function, and improving physical function. In this study we aimed to evaluate the efficacy of short-wave diathermy (SWD) therapy and exercise on symptoms, synovial inflammation, cartilage damage using biologic markers and ultrasonography. Forty-seven patients diagnosed as knee OA according to ACR criteria were enrolled in the study. Patients were randomized into three groups. Group 1 (n=15) was applied SWD + exercise program, Group 2 (n=15) was applied SHAM SWD+exercise program, Group 3 (n=17) was applied only exercise program. SWD treatment was applied in thermic dose as 5 days a week for 15 minutes for three weeks, making a total of 15 sessions. Exercise treatment consisted of home exercise program, aiming to strengthen quadriceps muscle. We evaluated VAS, WOMAC, femoral cartilage thickness, serum COMP and hsCRP values before and after the treatment program and follow up after three months. All three groups showed significant improvement in VAS and WOMAC values and showed no significant difference between groups. We determined significant increase in femoral cartilage thickness in all three groups and showed no significant difference between groups. Patients serum COMP values before treatment did not show significant difference to normal controls. Patients serum hsCRP values before treatment were within normal limits. Patients serum COMP and hsCRP values did not show significant difference after the treatment and on 3-month follow up. In conclusion, our study demonstrates that exercise therapy for knee osteoarthritis was found effective on pain, stiffness, function and thickness of femoral cartilage and that this effectivity was maintained also at the 3rd month, but SWD treatment added on to exercise therapy yielded no additional benefit.

Key Words: COMP, femoral cartilage, SWD, knee osteoarthritis, exercise

1.GİRİŞ

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

Ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması gibi nedenlerle osteoartritin toplumdaki sıklığı giderek artmakta ve sosyo-ekonomik önemli kayıplara yol açmaktadır. OA'nın tedavisi bu nedenle giderek önem kazanmaktadır (2). Sonuçta ağrıyı azaltıp, fonksiyonel düzeyi ve yaşam kalitesini arttırmak, kıkırdak hasarındaki ilerlemeyi durdurmak veya yavaşlatmak OA tedavisinin temel amacıdır (3). Bu amaçla, hasta eğitimi, koruyucu önlemler, psikososyal yardım, farmakolojik tedavi, fizik tedavi modaliteleri kullanılmaktadır, bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda çeşitli cerrahi girişimler uygulanabilir (4).

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

OA'nın tedavisinde; elektroterapi yanında KDD (Kısa Dalga Diyatermi) tedavisinin de başarı ile uygulandığını bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (6).KDD, yüksek frekanslı bir akım olup genellikle tıpta 27,12 MHz frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılarak derin dokularda ısı meydana getirir (7). Jan ve ark. (8) yaptığı çalışmada, KDD'nin gonartrozda ağrı ve femoral sinovyal sak kalınlığı parametrelerinde anlamlı iyileşmeye neden olduğunu bildirmiştir. Birçok terapotik etkileri yanında, fibroblast ve kondrosit çoğalmasını sağladığını gösteren çalışmalar da vardır (9).

Diz osteoartritinde kuadriseps kaslarının izometrik egzersizler ile kuvvetlendirilebildiği ve bu kuvvetlenmenin ağrı ve fonksiyonel düzeyde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (10,11).

COMP (cartilage oligometric matrix protein), eklem kıkırdak matriksinde bulunan non-kollajenöz bir proteindir. Kondrositler ve sinovyal hücreler tarafından sitokin aktivasyonu ile sentezlenir. COMP, Tip 2 kollajenle beraber kıkırdak dokusunda bulunur ve kıkırdak dokusunu stabilize eder. COMP, kıkırdak yıkımını erken evrede gösterebilen kullanışlı bir belirteçtir. COMP konsantrasyonu hastalığın erken evresinde hastalığın progresyonunu yansıtır, radyolojik olarak geç evrelerde tespit edilebilen değişiklikleri göstermede çok duyarlıdır. Osteoartriti olan hastalarda COMP düzeyleri kanda ve idrarda kontrol grubuna göre artmıştır (12).

C reaktif protein (CRP), sistemik enflamasyon belirteçidir. Osteoartritli hastalarda sinovyal enflamasyon ile serum yüksek duyarlı CRP (hsCRP) seviyelerinin ilişkili olduğu öne sürülmüştür (13). hsCRP'nin ilerleme gösteren diz osteoartritli hastalarda ve hızlı ilerleyen destrüktif kalça osteoartritinde yüksek olduğu bildirilmiştir (14).

Ultrasonografi (USG), yumuşak doku ve eklem bozukluklarının araştırılması için iyi tanımlanmış bir cihazdır. USG'nin non invaziv olması, taşınabilir olması, göreceli olarak düşük maliyeti ve iyonize radyasyon yaymama gibi avantajları vardır. Genel olarak diz OA çalışmaları ileri olgulara odaklanmıştır. Literatürde erken evre OA hakkında az veriye rastlanmıştır. USG bulguları ile kemik ve kıkırdak metabolizma biyokimyasal belirteçleri arasındaki ilişki büyük oranda bilinmemektedir (15). Femoral artiküler kıkırdak (FAC) kalınlığını ölçmede birçok araştırmacı tarafından USG'nin iyi bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte USG; FAC kalınlığı ölçümünde normal ve orta derecede hasarlı kıkırdak düzeylerinin ölçümünde hassas ve doğrudur(16).

Literatürde KDD tedavisinin diz osteoartritinde kıkırdak yıkımı ve sinovyal enflamasyon üzerine etkisini USG görüntüleme, COMP, hsCRP düzeyleri ile araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu anlamda ilk araştırma olacaktır.

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

OA, eklem kıkırdağının matriksinde başlayan, kondrosit yanıtları ve bozulması ile süren, progresif doku harabiyeti ile sonuçlanan inflamatuvar komponentli dejeneratif bir eklem hastalığıdır. OA sadece eklem kıkırdağını etkilemez; subkondral kemik, kapsül, ligamanlar, sinovyal membran ve periartiküler kasları da etkileyen bir hastalıktır. Bir organ yetmezliği olarak düşünülmelidir (17). En sık görülen eklem hastalığı olan OA dejeneratif artrit, osteoartroz veya hipertrofik artrit olarak da bilinmektedir. OA'da eklem kıkırdağının giderek artan kaybı olmaktadır (18).

OA, gelişmiş ülkelerde fiziksel özür lülüğün en önemli sebeplerindendir, sağlık harcamalarını arttırıp ve hayat kalitesini düşürmektedir (19). OA'nın neden olduğu işlev kaybı, iş gücü kaybı, kişisel bakımını yapamama gibi dolaylı ve doktor visitleri, ilaçlar, cerrahi gibi dolaysız harcamalar dikkate alındığında topluma maliyeti, Romatoid Artriti (RA) aşarak ciddi rakamlara ulaşmaktadır. Yaşlı birey sayısındaki artış ve epidemik obeziteden dolayı bu hastalığın toplumsal maliyetinin önümüzdeki on yıllarda daha da artacağı tahmin edilmektedir. OA önemi ve maliyeti giderek artan bir sağlık sorunudur (20).

2.1.1. Epidemiyoloji

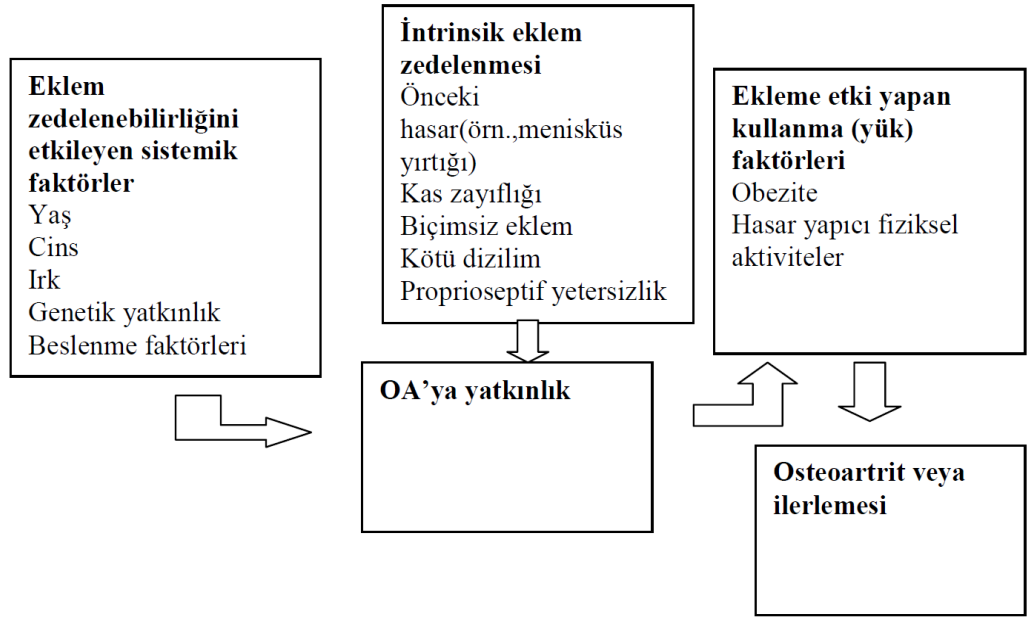
OA, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995-2005 yılları arasında 21 milyondan 27 milyona yükseldiği bildirilen önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu artışın, popülasyonun yaşlanması ve obezitenin yaygınlaşmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. "The Johnston County Osteoarthritis Project" çalışmasında, 45 yaş ve üzerindeki bireylerde, semptomatik diz OA prevalansının %16,7, kalça OA'nın ise %9 olduğu bildirilmiştir (21,22).

Ülkemizde yapılan çalışmada OA, toplam hastalık yükü içinde %2,9 oranla yedinci sırada almaktadır (23). Elli yaş ve üzeri popülasyonda semptomatik diz OA

sıklığı %14,8 (kadınlarda %22,5, erkeklerde %8), el OA sıklığı %10,5 (kadınlarda %17,6, erkeklerde %4,3) bulunmuştur (24, 25).

2.1.2. Osteoartritin Risk Faktörleri

Risk faktörleri sistemik ve lokal olmak üzere kabaca iki kısımda incelenebilir. Bu faktörlerin etkileşimi Şekil 1’de özetlenmiştir (26)



Şekil 1. OA’da sistemik ve lokal risk faktörlerinin etkileşimi

2.1.3. Patogenez

Osteoartrit, eklem kıkırdağı, sinovyal doku, subkondral kemik, eklem kapsülü gibi eklemün tüm yapılarını içeren mekanik ve/veya enflamatuvar etkilere cevap olarak gelişen dinamik bir süreçtir. Primer patolojik değişiklikler eklem kıkırdağının kaybı, subkondral kemiğin kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi ve sonuç olarak eklem aralığının kaybıdır (27,28).

Eklem kıkırdağı hücreden fakir, avasküler ve innervasyonu olmayan bir dokudur. Sinovyaldan difüzyon yoluyla beslenir. Hacminin %65-80’i sudur. Kıkırdağda kondrosit denilen tek tip hücre bulunur. Normal kıkırdağ yapısında en fazla bulunan kollajen tip II kollajen, en fazla bulunan proteoglikan agrekandır.

Normal kıkırdakta yapım ve yıkım denge halindedir. Agrekan yapım hızında azalma OA'nın erken dönem bulgusu olan kıkırdağın içinde su artışına, dolayısıyla kollajen yapıda yumuşamaya neden olur. Kıkırdakta derin çatlaklar oluşur. Sinovyal sıvı bu çatlaklardan daha alt tabakalara ulaşır ve proteolitik enzimleri aktive ederek yıkımı daha da artırır. Kıkırdak dokudaki anabolik ve katabolik süreç dengesi bozulur. Kondrositler Tip II kollajen yerine daha az dayanıklı olan Tip I, Tip III, Tip X gibi kollajenleri sentezlemeye başlar. Böylece kıkırdak matriks yapısı belirgin olarak bozulur. Osteoartrit patogenezinde eklem dokusu tarafından üretilen enflamatuar sitokin ve mediatörler rol oynar. Bu mediatörler arasında en önemli olanlar interlökin I beta (IL-I β) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa)'dır. IL-I β ve TNF-alfa, kondrosit metabolizmasında katabolik yolu uyararak proteoglikan ve kollajen sentezini azaltır ve proteaz enzimleri serbestleştirerek hücrel apoptozisi aktive eder. Ayrıca IL-I β ve TNF-alfa, kondrosit ve sinovyal hücreleri uyararak interlökin-6, interlökin-8, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi enflamatuar mediatörlerin üretilmesine neden olur (29, 30).

Kollajen yıkımından sorumlu proteolitik enzimler, matriks metalloproteinazlar (MMP) olarak bilinir. Üç major metalloproteinazlar olan MMP-1, MMP-8, MMP-13, kollajende çatlaklar meydana getirir. MMP-13, Tip II kollajeni en fazla hasara uğratan ve OA'da en fazla artan proteazdır (28, 30).

Agrekan yıkımında, ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs) olarak bilinen ekstraselüler proteazlardan ADAMTS-4 ve ADAMTS-5, OA'da kartilaj hasarından sorumlu diğer proteazlardır (30).

Osteoartrit patogenezinde rol alan süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri büyük olasılıkla mitokondrial disfonksiyon yaparak kondrosit apoptozisine neden olurlar. Nitrik oksit, TNF-alfa ve IL-I β 'ya cevap olarak kondrositler tarafından üretilen major katabolik bir üründür. Nitrik oksit, kollajen ve protoglikan sentez inhibisyonu, metalloproteinazların aktivasyonu, diğer oksidanların hasarlayıcı etkilerini arttırması ve apoptozis ile artiküler kıkırdak

harabiyetine yol açar ve progresif OA'ya daha sık neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (30).

Enflamasyonun başlamasında ve kıkırdak dejenerasyonunun artmasında etkisi olan diğer bir neden de kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristalleridir. Bu kristaller metalloproteinazları aktive ederek kıkırdak harabiyetine yol açar (29). Osteoartritte metabolik dengesizlik hem kartilaj hasarının artması hem de anabolik cevabın yetersizliğini içerir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü ve kemik morfojenik proteinleri gibi bu anabolik moleküller kıkırdağı korumaya ve restore etmeye çalışırlar. Kondrositlerde onarım amaçlı proliferasyon dışında eklem kenarları ve subkondral kemikte osteofit adı verilen yeni kemik oluşumları gözlenir. Osteofit formasyonu ve subkondral kemik sklerozisi OA'nın karakteristik özelliğidir. Bu yapıların dejeneratif kartilajın bazal tabakasına kan damarlarının penetrasyonu veya eklem kenarlarındaki yeni subkondral trabeküllerdeki stres kırıklarının kallus dokusu ile iyileşmesi sonucu meydana geldiği düşüncesi vardır. Kıkırdak kaybının artması radyolojik olarak eklem aralığında daralma şeklinde izlenir. Kıkırdağın çok incelmesi veya tamamen kaybolduğu eklem bölgelerinde subkondral kistler gelişir. Kemik veya kıkırdaktan kopan parçaların eklem aralığına düşmesi ile de eklem faresi denilen yapılar oluşur (29,31).

OA'da sinovyal enflamasyon da görülür. Erken evrede de bildirilmekle birlikte şiddetli hastalığı olanlarda enflamasyon derecesi artmaktadır. Sinovyal enflamasyon eklem şişliği, efüzyon, sertlik, kızarıklık gibi birçok semptom ve bulgudan sorumludur (32). Enflamasyonun derecesi ve kıkırdak yıkımı arasında bir ilişki vardır (33).

2.1.4. Osteoartrit Sınıflaması

OA sınıflandırması için iki majör sistem öngörülmüştür; etyolojik ve artiküler. OA'nın patolojik ve radyolojik özelliklerinin tanımlanması ile OA primer (idyopatik) ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (34).

Tablo 1. Osteoartrit sınıflandırılması

<p>1-İdyopatik</p> <p>A.Lokalize</p> <p>1.Eller: Heberden ve Bouchard Nodülleri (nodüller), eroziv interfalangeal artrit (non-nodüler)</p> <p>2.Diz</p> <p>a.Medial kompartman</p> <p>b.Lateral kompartman</p> <p>c.Patellofemoral kompartman</p> <p>3.Kalça</p> <p>a.Eksentrik (superior)</p> <p>b.Konsantrik(aksiyal, medial)</p> <p>c.Diffüz</p> <p>4.Omurga (özellikle servikal ve lomber)</p> <p>a.Apofizeal</p> <p>b.İntervertebral(disk)</p> <p>c.Spondilozis (osteofitler)</p> <p>d.Ligamanentöz hiperostozis (DİSH)</p> <p>5.Ayaklar: Halluks valgus, halluks rijidus</p> <p>6.Diğer tek bölgeler: örn omuz, temporomandibular, sakroiliak, el bileği, ayak bileği</p> <p>B.Yaygın (jeneralize)</p> <p>1.Küçük (periferik) ve omurga</p> <p>2.Geniş (merkezi) ve omurga</p> <p>3.Karma (periferik ve merkezi) ve omurga</p>	<p>2.Sekonder</p> <p>A. Posttravmatik</p> <p>B.Konjenital / gelişimsel hastalıklar</p> <p>1.Kemik displazisi: epifizial displazi, spondilo-apofizeal displazi</p> <p>2.Metabolik hastalıklar: hemakromatozis, okronozis, hemoglobimopati, Ehler-Danlos hastalığı</p> <p>C.Kalsiyum birikme hastalığı</p> <p>1.Kalsiyum pirofosfat</p> <p>2.Apatit artropati birikme hastalığı</p> <p>3.Destruktif artropati (omuz, diz)</p> <p>D.Diğer kemik ve eklem hastalıkları:</p> <p>Avasküler nekroz, Romatoid Artrit, gut, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrozis</p> <p>E.Diğer hastalıklar</p> <p>1.Endokrin hastalıklar: Diyabet, akromegali, hipotiroidizm</p> <p>2.Nöropatik artropati (Charcot eklemleri)</p> <p>3.Mikst tip: Donma, Kashin-Beck hastalığı, Caisson hastalığı</p>
---	--

DİSH: Diffüz İdyopatik Skeletal Hiperostozis

2.2. DİZ EKLEMİ ANATOMİSİ ve HİSTOLOJİSİ

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemdir. Ginglimus tipi bir eklem olan diz eklemi femur, tibia, patella ve fibula olmak üzere dört kemiğin yaptığı medial ve lateral tibiofemoral, patellofemoral eklemlerden oluşur (35).

Uygun fonksiyon ve stabilite; statik yapılar (kemik, kapsül, menisküs ve bağlar) ve dinamik yapılar (kas ve tendonlar) tarafından sağlanır. Femur kondillerinden geçen transvers eksenle fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılır. Diz 30° fleksiyonda iken abdüksiyon, addüksiyon ve rotasyona izin verir (36).

Diz eklemine dıştan saran bağlar patellar, medial ve lateral ligamanlardır. Patellar ligaman eklem stabilitesinde en fazla rol alan bağıdır (36, 37). İç bağlar ise ön ve arka çapraz bağlardır. Ön çapraz bağ tibianın femur üzerinde öne doğru hareketini engeller, dizi ekstansiyonda stabilize eder ve iç-dış rotasyonları kontrol eder. Arka çapraz bağ posterior stabiliteyi sağlar ve dizin fleksiyonuna yardım eder (36).

Eklem iç kısmında yer alan femur kondilleri ile tibia platosu arasında bulunan menisküsler eklem yüzeyinde oluşan kuvvetlerin daha iyi dağılmasını, birim alana düşen yükün azaltılmasını, eklem kayganlığını, şok absorpsiyonunu ve eklem kartilajının beslenmesini sağlar (38).

Diz ekstansiyonunu sağlayan m.kuadriseps femoris dört başlı bir kastır (m.vastus medialis, m.vastus lateralis, m.vastus intermedius ve m.rektus femoris). Distale doğru bu kaslar birleşerek, patellar tendonu oluşturur. İnnervasyonu n.femoralis tarafından sağlanır. Hamstring grubu kaslar (m.semitendinosus, m.semimembranosus ve m.biceps femoris) dizin fleksiyonundan sorumludur. İç rotasyon m.popliteus, m.semitendinosus, m.semimembranosus, m.sartorius ve m.Grasilis, dış rotasyon m.biceps femoris ve m.tensor fascia lata tarafından yapılır M. biceps femorisin kısa başı haricinde tümünün sinir innervasyonu n.tibialis tarafından sağlanır. M.biceps femorisin kısa başını ise n.peroneus communis innerve eder (37, 39).

Diz eklem kıkırdağı sürtünmeyi azaltan, etkili yük dağılımını sağlayan özelleşmiş bir yapıdır. Bu özelleşmiş yapı kıkırdak dokusunun etkili fonksiyonu için gereken viskoelastik ve mekanik özellikleri sağlar (40). Normal eklem hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Yapısında %70'den daha fazla oranda su bulunan hyalin kıkırdağın temel hücreleri kondrositler toplam hacmin yalnızca %1-2 kadarını oluşturmaktadır. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezlerler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar. İnnervasyonu olmayan, avasküler, beslenmesi çift yönlü difüzyon sistemi ile sağlanan eklem kıkırdağı dört

farklı katmanı olan heterojen bir yapıdır. Yüzeyel teğetsel (tanjansiyel) bölge ince kollagen lifleri içerir. Orta (geçiş) bölgesi ve derin (radial) bölgede daha kalın kollagen lifleri bulunur. Kalsifiye kıkırdak bölgesi, subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral kemikleşme sonucu oluşmuş bir alandır. Bu bölge, subkondral kemik ve kalsifiye olmamış diğer kartilaj bölgeleri arasında mekanik tampon görevi yapar. Yüzeyden derine doğru gidildikçe kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar, su oranı azalır, kollagen liflerinin kalınlığı artar. En yüzeyel tabakada lifler yüzeye paralel, derin tabakalarda ise yüzeye dik dizilim gösterirler (41).

Eklem kıkırdak yapısındaki ekstrasellüler matriks elemanları; kollagenler (kıkırdağa özgü sayılan kollagen tipleri II, IX, XI), proteoglikanlar (Agrekan, Versikan, Perlekan, Biglikan, Dekorin), membran proteinleri ve diğer moleküller (Hyaluronik asit, bağlantı proteini, kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP), kartilaj matriks proteini-matrilin 1 ve 3'tü. Kondrositlerin hemen çevresinde proteoglikandan zengin perisellüler matriks, bunun etrafındaki matriks kollagen ağından oluşan teritoryal matriks ve bunun da dışında kalan ve kondrosit aktivitesi ile ilişkili olmayan interteritoryal matriks bulunur (41).

Vücuttaki en büyük sinovyal boşluk olan diz ekleminde sinovyal membran proksimalde kuadriseps kası ile femur alt ucu arasında kalan boşluğu örterek suprapateller bursayı oluşturur (38). Sinovyal membran normalde bir veya iki hücre kalınlığındadır. Bu hücreler sinovyositler olarak bilinirler ve plazmanın ultrafiltrasyonu ile sinovyal sıvı oluşması ve spesifik olarak tip B sinovyositler tarafından hyaluronat sentezinden sorumludurlar. Sinovyal sıvı, eklemden difüzyon yoluyla eklemi çevreleyen lenfatik ve kapillerlere atılırken normal döngü sürecine uğrar. Sinovyal sıvı eklem çevresindeki kartilaja besin desteği sağlar ve ekleme binen yüke bağlı olarak eklem kayganlaştırıcı veya şok absorbe edici olarak görev yapar (42).

2.3 DİZ OSTEOARTRİTİ

Diz, osteoartritte semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Tibiofemoral ve patellofemoral OA şeklinde ikiye ayrılır. Tibiofemoral OA’da esas olarak medial kompartman tutulur (43).

Diz OA için American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından bazı kriterler geliştirilmiştir. Bu tanı kriterleri klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonudur (Tablo 2) (4,43).

Tablo 2. Diz OA için ACR tanı kriterleri

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

2.3.1 Klinik Semptom ve Bulgular

Osteoartritte semptomlar yavaş ve sinsi seyirli başlar, genellikle etkilenen eklemde lokalizedir. Ağrı en sık semptomdur. Eklem ağrısı aralıklı, hafif şiddette, derin ve sızlayıcı karakterdedir. Ağrının nedeni multifaktöryel olup hastalığın aşamasına göre değişiklik gösterir. Eklem kıkırdak dokusunun sinir innervasyonu olmadığından ağrı intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanır. Osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, subkondral kemikte kemik içi basınç artışı, kapsülde distansiyon, bursit, tenosinovit, santral nörojenik değişiklikler ve eklem çevresindeki kaslarda spazm ağrıya neden olabilir. Ağrı

özellikle yürüme, merdiven inip, çıkma ve çömelme sırasında artar. Hastalık progresyon gösterdikçe istirahat ağrısı ve gece ağrısı ilave olur.

İstirahat sonrası artan tutukluk sık görülen bir semptom olup diğer enflamatuar hastalıkların aksine 30 dakikadan daha az sürmektedir. Ağrı ve tutukluk hava şartlarına da bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Krepitasyon ve çıtırtı sesi hastalığın ilerleyen safhalarında diz hareketi ile hasta tarafından hissedilebilir. Osteofitler düzensiz ve sert şişlikler şeklinde palpe edilebilir. Sinovit ve efüzyon diğer eklemlere kıyasla diz ekleminde daha sık görülür. Aktif veya pasif eklem hareket açıklığı sırasında kısıtlılık ve krepitasyon saptanabilir (44). Ayrıca kuadriseps kasında atrofi, diz propriosepsiyonunda bozulma da klinik bulgulardandır (45).

2.3.2 Laboratuvar Bulguları

Osteoartrit için rutinde kullanılan özgül tanısal bir test yoktur. Primer OA'lı hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, idrar tetkiki ve kan biyokimyası normal sınırlar içindedir. Eritrosit sedimentasyon hızı bazı hastalarda hafif yüksek saptanabilir. Bu testler ayırıcı tanıda diğer hastalıkları ekarte etmede kullanılmaktadır. Sinovyal sıvıda hafif enflamasyona ait nonspesifik değişiklikler görülür. Berrak, visközdür ve beyaz küre sayısı 2000/mm³'den azdır (4,43,46).

OA; kemik, kıkırdak ve sinovyal membranın metabolizmasını etkiler. Bu dokulardaki değişiklikleri yansıtan biyokimyasal belirteçler OA tanısında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, prognozda ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir (43). OA'da kullanılan biyolojik belirteçler Tablo 3'te belirtilmiştir (47).

Kemik belirteçleri OA'daki subkondral kemik değişiklikleri dışında daha çok tüm iskelet metabolizmasını yansıtır ve yaş, menopoza, osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarından etkilenir. Bu nedenle OA'da kemik belirteçleri ile ilgili birbiriyle

tutarsız sonuçlar elde edilmiştir ve kıkırdak-sinovyum belirteçlerine yönelim olmuştur (47).

Tablo 3. Kemik, kıkırdak ve sinovyum biyolojik belirteçleri

	Sentez	Yıkım
Kemik		
Tip 1 kollajen	N ve C propeptidler (PICP, PINP)	Piridinolin (PYD), Deoksipiridinolin (DPD), C ve N telopeptidler (CTX-I, NTX-I)
Kollajen olmayan proteinler	Osteokalsin, Kemik alkalin fosfataz	Kemik siyaloprotein (BSP), tartrat dirençli asit fosfataz (TRAP)
Kıkırdak		
Tip 2 kollajen	N ve C propeptidler (PIICP, PIIANP ve PIIBNP)	PYD, tip 2 kollajen CTX II, tip 2 kollajen alfa fragmanları
Agrekan	Kondroitin sülfat (epitop)	Keratan sülfat
Agrekan ve kollajen olmayan proteinler	Glikoprotein 39 (YKL 40), kıkırdak kökenli retinoik asit duyarlı protein	Kıkırdak oligomerik matriks protein (COMP)
Sinovyum		
Tip 3 kollajen	Tip 3 N propeptid (PIIINP)	PYD, CTX-I, NTX-I, glukozil galaktozil piridinolin
Kollajen olmayan proteinler	Hyaluronan, YKL 40, COMP	
Proteazlar ve inhibitörleri	Matriks metalloproteazlar (MMP -1,2,3,9;TIMP-1,2)	
Sistemik enflamasyon	Yüksek duyarlı CRP	

2.3.2.1. COMP

COMP, eklem kıkırdak matriksinde bulunan kollajen olmayan bir proteindir. Kondrositler ve sinovyal hücreler tarafından sitokin aktivasyonu ile sentezlenir. COMP, Tip 2 kollajenle beraber kıkırdak dokusunda bulunur ve kıkırdak dokusunu stabilize eder. COMP, kıkırdak yıkımını erken evrede gösterebilen kullanışlı bir belirteçtir. COMP konsantrasyonu hastalığın erken evresinde hastalığın progresyonunu yansıtır, radyolojik olarak geç evrelerde tespit edilebilen değişiklikleri göstermede çok duyarlıdır. Osteoartritli hastalarda COMP düzeyleri kanda ve idrarda kontrol grubuna göre artmıştır (12).

Serum COMP düzeyleri radyografik olarak tanımlanan diz OA (K-L evre ≥ 2) olan hastalarda OA olmayanlara göre daha yüksektir (48). Sinovyal COMP düzeyleri

diz yaralanması, ön çapraz bağ yaralanması, menisküs hasarı, osteoartriti olan kişilerde sağlıklı gruba göre karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Sinovyal sıvı COMP düzeyi OA olan hastalarda RA tanılı hastalara göre yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda ise sinovyal sıvı COMP düzeyi ölçümlerinin; dekstrüktif ve non-destrüktif RA veya OA olan hastada kronik eklem ağrısı veya diz ağrısının olup olmamasına göre değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. COMP sadece kıkırdaktan değil sinovyal hücreler, tendon fibroblastları ve osteoblastlar tarafından da sentezlendiği için artışı kıkırdak yıkımına bağlı olabileceği gibi sinovyal enflamasyona bağlı da olabilir (49). Diz OA'da serum COMP düzeyi sinovit derecesiyle uyumludur. COMP'nin özgüllüğünün olmayışı OA ve RA'da eklem hasarındaki değişiklikleri değerlendirmek için diagnostik açıdan kullanımını kısıtlayabilir (50). Fakat kıkırdak yıkım belirteci olan COMP, OA'da prognostik olarak önemli bir değere sahiptir (51).

2.3.2.2. hsCRP

CRP akut faz yanıtı sırasında IL 6, TNF alfa, IL 1 gibi sitokinlerin uyarısıyla hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteinidir (52). CRP, vücutta sistemik enflamasyon cevabının olup olmadığını saptarken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha düşük miktarda dahi CRP seviyesini saptayabilen yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) kullanılmaya başlanmıştır (13). Birçok çalışmada OA'lı hastaların serumlarında hsCRP'nin artmış olduğu gösterilmiştir (14,53,54). Nonspesifik bir enflamasyon belirteci olduğu için OA'da tanı belirteci olarak kullanılamaz. Ancak hastalığın şiddeti ve progresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (14,53,55,56). hsCRP'deki artışın radyografik ilerleme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). Serum hsCRP düzeylerinin OA'da sinovyal enflamasyon derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

2.3.3. Radyolojik Bulgular

Diz OA’da tanı klinik bulgularla konulmakta ancak hastalığın evrelendirilmesi ve tedavi etkinliğinin ölçümü tanısal görüntüleme yöntemiyle olmaktadır (57). OA tanısında düz grafiler ilk seçilecek görüntüleme yöntemleridir. Genellikle eminensiyalarda sivrileşme, eklem fareleri, subkondral skleroz, subkondral kistler, osteofitler ve medial ve lateral eklem aralığında daralma diz OA’sında görülen radyolojik bulgulardır (4). Düz grafi ile OA değerlendirilmesinde, Kellgren-Lawrence evrelemesi kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde hastalığın sınıflamasında başlıca osteofitlere dayanılmaktadır. Radyografik yapısal değişiklikler ile ağrı ve fonksiyon gibi klinik bulgular arasındaki ilişki kuvvetli ve uyumlu değildir. Düz grafi özellikle OA’ nın başlangıç döneminde minimal kartilaj tutulumunu görüntülemeye çok düşük sensitiviteye sahiptir (58).

Diz OA’ sında sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) rutinde nadiren kullanılır. Teknisyum-99 ile yapılan sintigrafi subartiküler aktivite artışı, vasküler reaksiyon ve osteoblastik aktivite artışı gösterir. BT ve MRI ile dejeneratif değişiklikler erken dönemde saptanabilir (4, 59).

Yüksek çözünürlüklü USG kas iskelet sistemini görüntülemeye hastalar tarafından kabul gören, ucuz, doğru ve non-invaziv bir yöntemdir. OA’da USG kullanma endikasyonları Tablo 4’te özetlenmiştir (60).

Tablo 4. OA’da görüntüleme yöntemi olarak USG kullanma endikasyonları

- 1- Eklem efüzyonunun tespiti
- 2- Sinovyal kalınlaşma ve hipertrofinin tespiti
- 3- Aktif ve inaktif sinovit ayrımının yapılması
- 4- Kartilaj lezyonlarının değerlendirilmesi
- 5- Osteofitlerin değerlendirilmesi
- 6- Eroziv el OA’sında erozyonların tespiti
- 7- El OA’sında mukus kistlerinin değerlendirilmesi
- 8- OA’da periartiküler yumuşak doku anormalliklerinin değerlendirilmesi
- 9- OA’da USG’nin rehberliğinde girişimlerin yapılması
- 10- Erken dönemden geç döneme kadar hastalığın ilerlemesinin gösterilmesi
- 11- Lokal ve sistemik tedavilere cevapların izlenmesi

Diz, dirsek, el bilek, omuz, tibiotalar gibi periferik eklem bölgelerinin eklem kıkırdağı USG ile direkt görüntülenebilir. Eklem kıkırdağı; yüksek oranda su içeren hiperekoik görünümde olan kemik korteksi ve yumuşak dokular arasında homojen anekoik bant şeklinde görünür (16).

Kas iskelet sistemi görüntüleme de USG kullanımının başlıca avantaj ve dezavantajları Tablo 5’te belirtilmiştir (61).

Tablo 5. USG’nin avantaj ve dezavantajları

AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
<ul style="list-style-type: none">• Radyasyon riski yoktur• İnvaziv değildir• Güvenlidir, kontrendikasyonu yoktur• Hastalarca iyi tolere edilir• Ucuzdur• Kolay erişilebilir• Kısa değerlendirme süresi vardır• Dinamik inceleme olanağı sağlar• Hasta başı uygulama yapılabilir• Bir seansta birçok bölgeyi değerlendirilebilir	<ul style="list-style-type: none">• Kullanıcı bağımlıdır• Uzun süreli eğitim gerektirir• Sınırlı akustik penceresi vardır• Cihaz maliyeti pahalı olabilir.• Bazı anatomik yapıları görüntüleyemez (kemik dokuyu geçemez)

2.3.4. Diz OA’da Genel Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde OA’nın kesin medikal tedavisi mümkün olmadığı halde ağrıyı azaltmak, mobiliteyi artırmak ve sakatlığı azaltmak gibi yöntemlerle hastanın yaşam kalitesi iyileştirilebilir (4).

Diz OA için birçok farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri mevcuttur (62).

2.3.4.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Diz OA’nın non-farmakolojik tedavisi için EULAR 2013 yılında kanıtlara ve uzmanların ortak görüş birliğine dayanan 11 maddelik bir sonuç bildirmiştir (Tablo 6) (63).

Tablo 6. Kalça ve diz OA'sının non-farmakolojik tedavisinde 2013 EULAR önerileri

No	Öneri	Kanıt düzeyi I-IV	Görüş birliği düzeyi
1	İlk değerlendirmede biyopsikososyal yaklaşım kullanılmalıdır.	Ib, karışık	8.6
	A fiziksel durum (ağrı, yorgunluk, uyku kalitesi, mobilite, kas gücü, eklem dizilimi, propriyosepsiyon ve postür, komorbiditeler, kilo)		
	B günlük yaşam aktiviteleri		
	C katılım (iş/egitim, hobi, sosyal roller)		
	D duygu durum		
E öz yönetim motivasyonu			
2	Kalça ve/veya diz OA tedavisi kişi beklentilerine, OA yerine, risk faktörleri (yaş, cinsiyet, komorbidite, obezite ve mekanik faktörler gibi), enflamasyon varlığı, yapısal değişikliklerin şiddeti, ağrı şiddeti, günlük aktivitelerin kısıtlanması, sosyal katılım ve yaşam kalitesine göre bireyselleştirilmelidir	Ib, karışık Ib, diz	8.7
3	Diz/kalça OA'lı tüm bireylere aşağıdaki non farmakolojik yaklaşımları içeren bireyselleştirilmiş tedavi planı verilmelidir.	Ib, kalça Ib, diz	8.7
	A OA hakkında bilgi ve eğitim		
	B aktivite odaklı		
	C düzenli bireyselleştirilmiş egzersiz rejimleri		
	D fazla kilolu veya obez ise kilo verilmesi		
	E* olumsuz mekanik faktörlerin azaltılması (örneğin uygun ayakkabı seçimi)		
F* yardımcı yürüme cihazları ve yardımcı teknoloji kullanılması			
4	Yaşam tarzı değişiklikleri önerildiğinde, diz veya kalça OA'lı kişilere bireysel olarak hazırlanmış program verilmelidir, bu programda kişinin uzun ve kısa dönem hedefleri, müdahale veya hareket planları ve düzenli değerlendirmeler ile izlemler ve programı değiştirme olasılıkları sunulmalıdır	Ib, karışık Ib, diz	8.0
5	Kalça veya diz OA'lı kişilere etkili bilgilendirme ve eğitim için şunlar olmalıdır:	Ia, karışık	8.4
	A* kişinin hastalık algısı ve eğitim kapasitesine göre ayarlanması		
	B* hastalığın tedavisinin tüm yönlerini içermesi		
	C** özellikle OA doğasına, nedenlerine, sonuçlarına ve prognozuna yönelik olması		
	D** eşlik eden klinik durumlar ile beraber yönetilmesi		
	E** yazılı veya diğer şekillerde bilgilendirme verilmesi ve bunun kişi tarafından seçilmesi		
F** bireyin, eğer uygunsa, partnerleri veya bakım verenlerinin de dahil edilmesi			
6	Egzersiz eğitimi (bireysel/grup, havuz hastanın tercihi ve lokal uygunluğa göre aktiviteler)	Ia, diz, veriliş şekli Ia, karışık, suda egzersiz	8.9
	Tüm egzersizler için önemli prensipler içinde şunlar vardır:		
	A** düşük miktarlarda sık aralıklarla		
B** egzersiz programını günlük yaşam aktivitelerine bağlama (sabah duştan önce veya yemeklerden önce yaşam tarzının bir parçası olması açısından)			
C* kişinin kapasitesi düzeyinde egzersiz ile başlamak ve aylar içinde geliştirmek			
7	Kalça ve/veya diz OA'lı kişilere düzenli bireyselleştirilmiş rejimlerinin öğretilmesinde şunlar olmalıdır:	Ia, kalça, genel egzersiz Ia, diz, genel egzersiz Ia, diz, güçlendirme Ia, diz, aerobik Ia, karışık, karışık programlar	8.5
	A güçlendirme (izometrik) egzersizler her iki bacak için, kuadriseps ve proksimal kalça kuşağı kaslarına yönelik		
	B aerobik aktivite ve egzersiz		
	C eklem hareket açıklığı /germe egzersizleri		
<ul style="list-style-type: none">İlk başta yönlendirmeler gerekse bile kalça veya diz OA'lı kişilerin bunları kendi kendilerine yapabilmesi ana hedeftir			
8	Kilo verme konusunda eğitim başarılı kilo verme ve idare için bireyselleştirilmelidir, örnek olarak	III, kalça Ia, diz	9.1
	A** düzenli olarak aylık kiloyu kişisel takip		

	B** düzenli destek toplantıları		
	C** fiziksel aktivitelerin artırılması		
	D** günlük yemek planına uyum (yapılandırılmış diyetle sıkı uyum)		
	E** özellikle doymuş yağ alımını azaltma, şekeri azaltma ve tuzu sınırlama, meyve ve sebze tüketiminin artırılması (günlük en az 5 öğün)		
	F** porsiyon boyutlarını kısıtlamak		
	G** yeme davranışını ve yemeyi tetikleyen davranışlara yönelim (stres)		
	H** beslenme eğitimi		
	I** relaps yönetimi		
9	A*** uygun ve rahat ayakkabı kullanımı	Ib, diz	8.7
	B önerilerin reddettiği: lateral kamalı tabanlık medial diz ağrısını azaltabilir	Ib, diz	8.0
10	Yürüme cihazları, yardımcı teknoloji ve evde/işte adaptasyonlar düşünülmelidir, bu şekilde ağrı azaltılıp katılım artırılabilir, örnek olarak:	III, kalça III, diz	8.9
	A**yürüme bastonu ters tarafta, tekerlekli/tekerleksiz yürüteç		
	B* sandalye, yatak ve klozetler için yüksekliğin artırılması		
	C* merdivenler için el tutamağı		
	D* duş modifikasyonu		
	E* araba koltuğunun yüksekliğini artırma, otomatik vitese çevirme		
11	İşyerinde disabilite riskinde olan veya işe başlamak ya da geri dönmek isteyen kalça veya diz OA' lı kişilerin hızlı bir şekilde mesleki terapilere başlaması, bunun için de uyarlanabilir iş ilişkili faktörler (iş davranışını değiştirme, iş hedeflerini değiştirme ya da çalışma saatlerini ayarlama, yardımcı teknoloji kullanımı, işyeri uyarlamaları, idare, iş arkadaşları ve aileden çalışana destek)	III, kalça III, diz Ib, karışık, hastalık izni	8.9

(Kalça OA popülasyonu için kanıtların derecelendirme olmadığına kanıt düzeyi IV'e eşittir. Görüş birliği düzeyi 0-10 arasında hesaplanmıştır, önerilerin mutabakatında 17 oya göre hesaplanmıştır.)

*Özel eleman müdahalede dahil edilmemiştir ve bu özel elemanın dahil edilmesi için kanıt düzeyi derecelendirilememiştir.

**Özel eleman müdahalelere dahil edilmiştir ve özel eleman için kanıt düzeyi Ib şeklinde derecelendirilmiştir

***Farklı rahat ayakkabılar arasında karşılaştırma

Fizik tedavi ve rehabilitasyon diz OA'sının tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının korunması ya da düzeltilmesi, etkilenmiş kaslardaki spazmın çözülmesi ve kasların güçlendirilmesi amaçlarıyla uygulanmaktadır (64). Bu amaçlara yönelik termal yöntemler (yüzeysel ısıtma, derin ısıtma, soğuk uygulama), elektroterapi ve egzersiz tedavileri kullanılmaktadır (65).

2.3.4.1.1. Fizik Tedavi Ajanları

1) Termal yöntemler

Termal yöntemler sıcak ve soğuk uygulamaları içerir (4).

a) Sıcak Uygulama

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

i) Yüzeysel ısı: Yüzeysel ısıtıcı ajanlar, en yüksek ısıyı deri ve deri altı dokularda oluşturmaktadırlar. Dolayısıyla en güçlü terapötik etki yüzeysel dokularda ortaya çıkar, derin dokularda ise orta derecede etkili olabilirler. Sıcak paketler, sıcak su torbası, parafin banyosu, fluidoterapi, hareketli sıcak su banyoları, infraruj ışınları başlıca yüzeysel ısıtıcılardır (43).

ii) Derin ısı: Derin ısıtıcı ajanlar deri üzerine uygulanan enerjinin emilerek dokularda ısı enerjisine dönüşümü (konversiyon) yoluyla ısıtma sağlarlar. Derin ısıtıcılar, deri ve deri altı dokularda minimal, kas, tendon, bağlar, kemikler gibi derin dokularda ise maksimal ısınma oluştururlar (8). KDD, mikrodalga diyatermi, ultrason kullanılan derin ısıtıcı yöntemlerdir (66).

Kısa dalga diyatermi: KDD, 10-100 MHZ frekansa sahip, yüksek frekanslı dalgaların derin dokuda ısı meydana getirmesi amacıyla kullanılır (67). KDD genellikle tıpta 27,12 frekanslı elektromagnetik dalgalar olarak kullanılır (7). Tedavi süresi genelde günlük 20-30 dakikadır ve ortalama 15-20 seanstır. Etkili bir tedavi için doku ısısının 40-45°C'ye kadar yükselmesi gerekir (68). Bazen derin dokularda yeterli ısıya ulaşmak için doz yükseltilmesi gerekebilir. Böylece yüzeysel dokularda ısı oluşturmayacak dozda kısa dalga uygulamasına gereksinim duyulur; bu da kesikli kısa dalga ile sağlanır(7).

Doku üzerinde birinci etkisi iyonik harekettir. Dokudaki (+) ve (-) iyonlar, elektromanyetik alan içinde ileri geri hareket etmek isteyecek ancak yüksek frekanslı uygulamalarda bu mümkün olmayacaktır. Sonuçta vibrasyon oluşarak ısı meydana gelecektir. İkinci etkisi dipol rotasyonudur. Doku içindeki dipoller de iyonlar gibi sürekli değişen akım yönünde hareket etmeye çalışacak aralarındaki sürtünme kuvveti nedeni ile ısı oluşacaktır. Üçüncü etkisi moleküler distorsiyondur. Kutupları olmayan moleküllerin elektronları, osilasyonla yer değiştirerek, moleküler hareket sonucu ısı meydana gelir (67).

KDD kondansatör ve indüksiyon elektrotları ile sürekli veya kesikli olarak iki şekilde uygulanabilir (7). Kondansatör (kapasitör) tekniğinde, elektrotlar karşılıklı duran dairevi iki metal plaktan oluşur. Yani elektrotların karşılıklı yerleştirildiği ve tedavi edilecek dokunun elektrotları arasında bulunduğu uygulama şeklidir (67). 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. İndüksiyon yönteminde 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 (69). Eğer kapsül, ligaman gibi dokuları ısıtmak gerekiyorsa kondansatör, kasları ısıtmak gerekiyorsa indüksiyon tekniği kullanılmalıdır (7).

1) KDD'nin terapötik etkileri: Vazodilatasyon yaparak dolaşımı hızlandırır. 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 (69). Diz eklemi kollateral ligamanda glikozaminoglikan (GAG) artışı yaptığı saptanmıştır (67). Bazı çalışmalarda yeterli doz ve sürede uygulanan KDD'nin fibroblast ve kondrosit çoğalmasını in vitro ortamda anlamlı şekilde etkilediği gösterilmiştir (9)

2) Uygulama şekli: Hasta metal olmayan masaya alınmalı ve tedavi verilecek 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 (67).

3) Endikasyonları ve Kontraendikasyonları: Osteoartrozlar, kas spazmı ve eklem kontraktüründe, fibromiyalji, miyofasiyal ağrı sendromunda, iltihabi

romatizmal hastalıkların kronik dönemi, omuz periartiritinde, periferik arter yetmezliklerinde tıkanmanın proksimaline uygulandığında distalde refleks vazodilatasyon ya da derin kollateral oluşturarak yararlı olmaktadır (7,69). Akut iltihabi romatizmalar, tromboflebitler, arteriyel dolaşım bozuklukları, duyu bozuklukları, gebelik ve mens, akut travmatik yaralanmalar, tümör ve metastaz varlığında, şuur bozukluğu olan hastalarda uygulanmamalıdır (67, 69).

b) Soğuk Uygulama

Soğuk uygulama enflamasyon, ağrı ve ödemi azaltmak için kullanılır. Vazokonstriksiyon ve sinir impuls blokajı ile etkilenen alanda ağrıyı azaltır. Soğuk paketler, kimyasal buz torbaları, buz masajı, soğuk suya daldırma, spreyler, soğuk su ile doldurulmuş basınç splintleri şeklinde klinik uygulamaları vardır (4).

2) Elektroterapi

İnterferansiyel akım, transkütanöz elektrik stimülasyonu (TENS), faradik akım kullanılan elektroterapi yöntemleridir. Ağrı kesici ve trofik etkilerinden faydalanmak için kullanılabilirler(70). Nöromüsküler elektrik stimülasyon, sadece kas güçlendirme amacı ile değil ağrı ve fonksiyonu iyileştirme amacıyla da egzersiz uygulayamayan hastalarda alternatif tedavi olarak kabul edilebilir (71)

2.3.4.2.2. Egzersiz Tedavisi

Diz osteoartriti tedavisinde non-farmakolojik bir tedavi yöntemi olan egzersiz tedavisi, EULAR ve ACR'nin diz osteoartritinin tedavisi ile ilgili olarak yayınladığı öneriler paketinde, birinci basamakta yer almaktadır (62,72). Diz OA'da egzersiz tedavisinin amaçları Tablo 7'de belirtilmiştir (73).

Tablo 7. Diz osteoartritinde egzersiz tedavisinin amaçları

A.Fonksiyonel yetersizliğin azaltılması ve düzeltilmesi

1. Ağrıyı azaltmak
2. Eklem hareket açıklığını arttırmak
3. Kas gücünü arttırmak
4. Yürüyüşü düzeltmek
5. Günlük yaşam aktivitelerini düzeltmek

B. Eklem korunması

1. Eklem üzerine binen yükün azaltılması
2. Biyomekaniğin düzeltilmesi

C.Fiziksel aktiviteyi artırarak inaktivitenin olumsuz sonuçlarını ve sakatlığı önlemek

Diz osteoartriti ile kuadriseps kasının zayıflığı arasında bir korelasyon görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda diz osteoartriti gelişiminde kuadriseps kası zayıflığının, etiyolojik bir faktör olabileceği belirtilmiştir (74). Osteoartritte fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkisi olduğu bilinen en önemli faktör kas zayıflığıdır (75, 76). Güçlendirme egzersizleri ile tutulan eklem çevresindeki kasların güçlendirilmesinin şok absorpsiyonunu düzelttiği ve eklem çevresine binen yükü azaltmak suretiyle de kıkırdak dejenerasyonunu yavaşlattığı, ayrıca fizyolojik sınırlardaki yük taşıyıcı egzersizlerin kıkırdak sağlığı ve bütünlüğü açısından gerekli olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (77,78). Bununla birlikte hastaların düzenli olarak diz çevresi kaslara yönelik çeşitli güçlendirme egzersizleri yapmasının fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı bildirilmektedir (79-82).

Fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkisi olduğu bilinen diğer faktörler eklem hareket açıklığının kısıtlı olması ve aerobik kondisyonun kötü olmasıdır. Aerobik kondisyonun kötü olması da özellikle yürüme, merdiven inip çıkma gibi alt ekstremitte fonksiyonlarında sakatlığı artırıcı bir etkidir. Diz osteoartritinde egzersizin etkilerini araştıran randomize kontrollü 13 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde ağrı ve fonksiyonel durum, aerobik kapasite ve kas gücü değerlerinde iyileşmeler olduğu bulunmuştur (83).

Diz osteoartriti olan hastalarda nörolojik defisitlerin de olduğu bildirilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda diz osteoartritli hastalarda proprioepsiyonun azaldığı, proprioepsiyon testlerindeki düşük skorların da fonksiyonel testlerdeki düşük skorlarla uyumlu olduğu gösterilmiştir (10,84,85).

Osteoartritli hastalarda yönelik egzersiz seçimi hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, osteoartritin derecesi göz önüne alınarak bireysel olarak planlanmalıdır. Buna göre eklem yönelik egzersizler olarak eklem hareket açıklığı, germe, izometrik, izotonik, denge, proprioepsiyon ve aerobik egzersizlerin yapılması teşvik edilmelidir. Egzersizler hekimin ve hastanın tercihlerine göre su içinde de düzenlenebilir. Egzersiz tedavisi hastanın anlayıp uygulayabileceği şekilde tarif edilmeli, başlangıçta mutlaka gözetimli olarak uygulanmalı, hastanın egzersizi doğru yaptığından emin olunduktan sonra ev programına dönüştürülmelidir (71).

2.3.4.2 Farmakolojik Tedavi

OA tedavisinde hafif veya orta derecede ağrısı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak asetaminofen (parasetamol) hafif analjezik etki sağlayabilir (maksimum 3 g/gün) (71).

Parasetamolün etkisiz kaldığı orta veya şiddetli ağrı veya sinoviti olan hastalarda steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (SOAEİ) en düşük etkin dozlarında kullanılmalıdır (71). Hangi SOAEİ'nin daha etkili olduğu konusunda yeterli veri yoktur. Bu nedenle ilaç seçiminde güvenlik, hasta memnuniyeti ve maliyet ön planda tutulmalıdır. Yüksek yan etki insidansı nedeniyle mümkün olan en düşük dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır (86).

Çeşitli çalışmalarda topikal kullanılan ilaçların (kapsaisin, piroksikam, ketoprofen, diklofenak) plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (87,88,89,90). Topikal SOAEİ'lerin güvenilirlik profili oldukça yüksektir. Temel yan etki cilt reaksiyonlarıdır. Topikal analjezikler anti enflamatuar ilaçlarla birlikte veya bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda tek başına kullanılabilir (71).

İntraartiküler kortikosteroid kullanımının diz ağrısı alevlenmesinde özellikle de efüzyon varlığında endike olduğu bildirilmiştir. Hızlı ve kısa etkili semptomatik bir ilaçtır (62,91). Yılda 3 defadan fazla olmamak üzere intra artiküler kortikosteroid tedavisi uygulanabilir (71).OA' nın uzun vadeli tedavisinde yararsızdır (62,91).

Hafif ve orta şiddetteki diz osteoartriti olan, aşırı kilosu ve instabilitesi olmayan, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerden fayda görmeyen hastalarda hiyalüronik asit enjeksiyonları faydalı olabilir (71).

SOAEİ'lerin kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler yararlı alternatifler olabilir. Bu grup ilaçları kullanırken özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve potansiyel bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir (62). Tramadolle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada diz OA'li hastalarda naproksen dozunun azaltılmasını sağladığı gösterilmiştir (92).

Glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, avokado/soya fasulyesi, diaserin ve hyaluronik asit diz OA'de kullanılan yavaş etkili semptomatik etkileri olan yapıyı modifiye edebilen ilaçlardır. Bu ilaçlar SOAEİ'ler gibi hızlı etkili değildir ve etkileri için birkaç haftalık düzenli kullanım gerekmektedir (43).

2.3.4.3. Cerrahi Tedavi

İleri evre diz osteoartriti olup tedaviye dirençli ağrısı olan ve fonksiyon yetersizliği olan ve yaşam kalitesi bozulmuş hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir (71). Sıklıkla uygulanan cerrahi yöntemler artroskopik cerrahi, osteotomiler ve eklem replasmanıdır (4,43).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Pamukkale Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Mart 2012 ve Ekim 2012 tarihleri arasında diz ağrısı şikayeti ile başvuran ve Kellgren-Lawrence radyolojik evreleme sistemine göre evre 1-3 diz osteoartrit tanısı konan 40 yaş üstü 56 hasta çalışmaya alındı. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, tek kör olarak tasarlandı. Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 8'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

<p><u>Çalışmaya Alınma Kriterleri</u></p> <ol style="list-style-type: none">1- 40 yaş üstü olma2- ACR kriterlerine göre idyopatik (primer) diz OA tanısı konması3- Kellgren-Lawrence skalasına göre evre 1–3 semptomatik diz OA'sı olması4- Diz OA dışında diz ağrısı yapabilecek farklı bir patolojinin olmaması5- Dizi etkileyebilecek bel veya kalçaya ait bir patolojinin olmaması <p><u>Çalışmadan Dışlanma Kriterleri</u></p> <ol style="list-style-type: none">1-Sekonder OA tanısı konması3-İleri derecede dejeneratif değişikliği olanlar (evre 4)5-Geçirilmiş diz cerrahisi6-Son 6 ay içinde diz travması ve intraartiküler enjeksiyon uygulanması7-Son 6 ay içinde dize yönelik fizik tedavi uygulanmış olması8-Semptomatik kalça ve ayak-ayak bileği hastalığı olması9-Genel sağlık durumunun kötü olması (kalp yetmezliği, KOAH vb)10-Kooperasyon bozukluğu olması
--

3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmanın başlangıcında her hasta yaş, cinsiyet, boy, kilo, meslek, medeni durum, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, dize yönelik travma hikayesinin sorgulandığı ayrıntılı anamnez, muayene, mukayeseli iki yönlü konvansiyonel diz

grafisi ve laboratuvar tetkiklerini (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör) içeren klinik değerlendirmeye tabi tutuldu.

Çalışmaya alınan hastaların diz OA evrelemesi Kellgren Lawrence OA indeksine göre yapıldı (Tablo 9). Ayakta anteroposterior olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafilere değerlendirildi.

Tablo 9. Kellgren Lawrence Radyolojik Evrelemesi

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

3.3. TEDAVİ PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyup çalışma dışı tutulmayı gerektirecek problemi bulunmayan 56 hasta çalışmaya alındı. Altı hastanın USG’de kıkırdak kalınlığı net ölçülemediği için çalışma dışında kalarak 50 hasta rastgele sayılar tablosu kullanılarak randomize olarak üç gruba ayrıldı. İlk gruba KDD+Egzersiz, ikinci gruba SHAM KDD+Egzersiz ve üçüncü gruba sadece egzersiz tedavisi verildi. Her hastaya ağrı durumuna göre medikal tedavi olarak parasetamol verildi.

KDD uygulaması, Enraf Nonius Curapuls 970 cihazı ile yapıldı (Şekil 2). Aynı uygulayıcı tarafından, birinci gruptaki hastalara egzersize ilave olarak KDD cihazı ile (f:27,12 MHz, P:470 Watt) devamlı modda ve termik dozda 15 dakika ve haftada 5 gün 3 hafta şeklinde 15 seans tedavi uygulandı, ikinci gruptaki hastalara egzersize ilave olarak plasebo (SHAM) KDD tedavisi 0 MHz, 0 Watt 15 dakika/gün ve haftada 5 gün 3 hafta şeklinde 15 seans uygulandı. KDD tedavisi, hastalar ahşap sandalyede oturur pozisyonda iken dizlere karşılıklı yerleştirilen 12 cm çapındaki elektrotlarla araya keçe konularak uygulandı. Üçüncü gruptaki hastalara sadece egzersiz tedavisi verildi.



Şekil 2. KDD cihazı ve uygulaması

Egzersiz tedavisi; ev egzersiz programı şeklinde kuadriseps setting egzersizlerinden oluşuyordu. Günde 10 tekrarlı 3 set halinde verildi (93).

3.4 DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

Tüm hastalar; ağrı için, görsel analog skala (VAS) ve Western Ontario ve Mc Master Universities Arthritis Osteoartrit İndeksi WOMAC-A ağrı skalası ile değerlendirildiler. Diz eklemindeki tutukluk için WOMAC-B ve fiziksel fonksiyon için WOMAC-C ile değerlendirildiler. Ayrıca ultrasonografik ve biyokimyasal değerlendirmeye tabi tutuldular. Biyokimyasal analizde kıkırdak yıkım belirteci COMP ile enflamasyon belirteci hsCRP değerlendirildi.

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

3.4.1. Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi

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

Hastalığa spesifik sağlık durum ölçütü olan WOMAC diz ve kalça osteoartritli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Form üç bölümden (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ve 24 sorudan oluşmaktadır (Şekil 3). Tüzün ve ark. (94) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır .

WOMAC Osteoartrit İndeksi

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

Şekil 3. WOMAC osteoartrit indeksi

Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissettiği ağrı şiddeti sorgulandı. Sertlik alt parametresi için öncelikle tutukluk hissi tanımlandı ve değerlendirilen eklem ya da eklemlerde son 24 saat içinde hissedilen eklem tutukluğu iki soru ile sorgulandı. Fiziksel fonksiyon puanı için son 24 saat içinde eklem veya eklemlerde artrit nedeniyle yerine getirmekte zorluk çekilen 17 aktivite sorgulandı. Her bir soruya verilen cevap Likert skalasına göre; yok (0 puan), hafif (1 puan), orta (2 puan), şiddetli (3 puan), çok şiddetli (4 puan) olacak şekilde hesaplanarak, WOMAC ağrı alt skalasında 0 ile 20, WOMAC tutukluk alt skalasında 0 ile 8,

WOMAC fiziksel fonksiyon alt skalasında ise 0 ile 68 arasında değişen değerler elde edildi. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı göstermektedir.

3.4.2. Biyokimyasal Analiz

Bireylerden kan örnekleri COMP ve hsCRP için vakumlu jelli düz tüplere alındı, 20 dk pıhtılaşması beklendikten sonra, 3000 g' de santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri Eppendorf tüplere ayrılarak analiz yapılana kadar -20 C°de saklandı.

3.4.2.1. COMP

Serum COMP düzeyleri "Cartilage Oligometric Matrix Protein" (Cusabio Biotec Co., China) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

3.4.2.2. hsCRP

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

3.4.3. Ultrasonografik değerlendirme

USG ölçümleri NA tarafından (hastaların tedavisine kör) Logic marka USG cihazı kullanılarak 7,5-12 MHz'lik orta-yüksek frekanslı lineer-matriks transdüser ile gerçekleştirildi (Şekil 4). Ölçümler tedavi öncesi, sonrası ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere toplam 3 kez aynı araştırmacı tarafından yapıldı.



USG ile femoral kıkırdak kalınlık ölçümü için hasta muayene masasına supin pozisyonda yatırıldı, dizini mümkün olduğunca hiperfleksiyona getirmesi sağlandı. Patellanın üst ucundan horizontal çizgi çizildi, USG başlığı transvers olarak bu horizontal çizgi üzerine,

Şekil 4. Ultrasonografi cihazı diz ekleme yüzeyine paralel şekilde yerleştirildi (Şekil

5). USG ile femoral kondiler kırık kalınlığı her iki diz için lateral kondil (LK), interkondiler çentik (İÇ) ve mediyal kondil (MK) orta noktalardan, kırık-kemik ve sinoviyal aralık-kırık yüzeyleri arasında dik çizgi çizilerek, referans üç noktada kemik-kırık kesişim noktası dik olarak 3 kez ölçüldü. Distal femoral kırık lateral, interkondiler ve medial kırık kalınlıklarının hesaplanması için üç ölçümün ortalaması alındı (Şekil 6).



Şekil 5. USG ile femoral kırık kalınlığı ölçme yöntemi ve X-Ray görüntüsü



Şekil 6. Femoral kırık kalınlığının USG ile ölçümü

3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Elde edilen veriler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18,0 istatistik paket programı” yardımıyla analiz edildi. Demografik verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik ve frekans analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Ki kare testi kullanıldı. Grup içi ve gruplar arası parametrik test varsayımlarını sağlama durumunu Kolmogorov-Simironov uygunluk testi ile değerlendirildi. Grup içi

karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümlerde Friedman testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunda bu farkın hangi değerlendirmeden kaynaklandığını saptamak için Willcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Farklılık çıktığında ise bu farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulabilmek için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi ve Bonferroni düzeltmesi yapılmayan değerlendirmelerde $p<0,05$, Bonferroni düzeltmesi yapılan değerlendirmelerde ise $p<0,0167$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

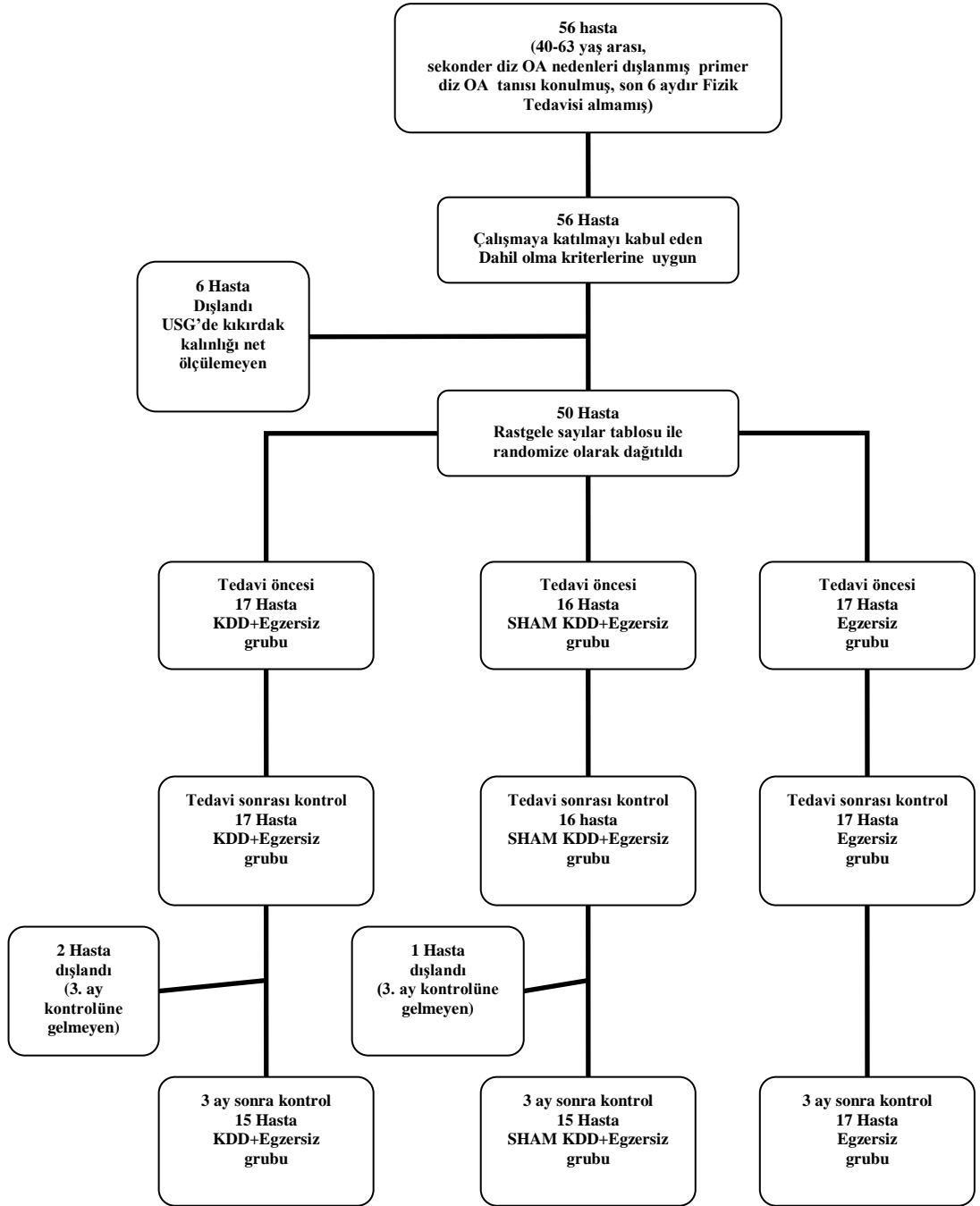
4. BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran dışlanma ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan Evre 1, Evre 2 veya Evre 3 gonartroz tanısı almış 40-63 yaş arası 56 hasta çalışmaya alındı. USG'de kıkırdak kalınlığı net ölçülemeyen 6 hasta çalışma dışı kaldı. 50 hasta rastgele sayılar tablosu kullanılarak üç gruba dağıtıldı.

- 1.Grup 17 hasta KDD+Egzersiz tedavisine alındı.
- 2.Grup 16 hasta SHAM KDD+Egzersiz tedavisine alındı.
- 3.Grup 17 hasta Egzersiz grubuna alındı.

KDD+Egzersiz tedavisine alınan 17 hastadan 1 hasta tibia kırığı olduğu için, 1 hasta da kontrole gelmek istemedikleri için toplam 2 hasta 3. ay kontrolünde değerlendirme dışı kaldı. SHAM KDD+Egzersiz tedavisine alınan 16 hastadan 1 hastaya ulaşılamadığı için 3. ay kontrolünde değerlendirme dışı kaldı. Egzersiz grubunda 17 hasta vardı. Çalışmanın akışı Şekil 7'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $50,2\pm 5,3$, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $28,46\pm 4,36$ idi. Hastaların 33'ü (%66) kadın, 17'si (%34) erkekti. Hastaların diz radyografik evrelemesi %28'i Evre 1(n=28 diz), %69'u Evre 2 (n=69 diz) ve %3'ü Evre 3(n=3 diz)'tü.



Şekil 7. Çalışma akış şeması

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ TEDAVİ ÖNCESİ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Çalışmaya katılan her üç gruptaki bireyler arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, VKİ ve radyolojik diz evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 10. Gruplardaki bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı

		KDD+Egzersiz (n:17)	SHAM KDD+ Egzersiz (n:16)	Egzersiz (n: 17)	p
Yaş	Yıl (Ortalama±SS)	51,1±6,6	50,9±5,1	49,1±4,6	0,592
Cinsiyet n (%)	Kadın	12 (71)	11 (69)	10 (59)	0,591
	Erkek	5 (29)	5 (31)	7 (41)	
Eğitim n (%)	İlköğretim	9 (53)	9 (56)	12 (70)	0,697
	Lise	3 (18)	3 (19)	1 (6)	
	Üniversite	5 (29)	4 (25)	4 (24)	
Meslek n (%)	Ev Hanımı	5 (29)	6 (38)	5 (29)	0,307
	Memur	8 (47)	7 (44)	5 (29)	
	İşçi	1 (6)	3 (18)	5 (29)	
	Emekli	3 (18)	0	2 (13)	
Vücut Kitle İndeksi	Kg/m ² (Ortalama±SS)	28,76 ± 3,67	27,52 ± 3,58	29,05± 5,67	0,815
Radyolojik Diz Evre (K-L) diz sayısı (%)	Evre 1	12 (35)	6 (19)	10 (29)	0,137
	Evre 2	22 (65)	25 (78)	22 (65)	
	Evre 3	0	1 (3)	2 (6)	

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi öncesi ağrı süresi, VAS, WOMAC OA indeksi, femoral kıkırdak kalınlığı ölçümleri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların tedavi öncesi klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	KDD+Egzersiz (n:17) (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (n:16) (Ortalama±SS)	Egzersiz (n: 17) (Ortalama±SS)	p
Ağrı süresi (ay)	13,1±14,3	14,2±14,1	14,8±16,7	0,339
VAS hareket	6,2±1,2	6,4±1,1	6,3±1,1	0,978
VAS istirahat	2,8±0,8	3,1±0,9	2,9±0,8	0,473
WOMAC-A	12,9± 2,4	13,2±2,4	13,1±2,6	0,852
WOMAC-B	5,0±1,4	5,4±1,8	5,1±1,4	0,646
WOMAC-C	40,8±8,7	41,8±8,9	41,6±8,8	0,725
MK (cm)	0,215 ±0,03	0,214 ±0,03	0,212 ±0,03	0,997
LK (cm)	0,216 ±0,03	0,212 ±0,03	0,213±0,03	0,892
İÇ (cm)	0,219 ±0,03	0,212 ±0,03	0,214 ±0,03	0,784

(VAS: Vizüel Analog skala WOMAC A: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Ağrı WOMAC B: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Tutukluk WOMAC C: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Fiziksel fonksiyon MK:femoral medial kondil kırık kalınlığı LK: femoral lateral kondil kırık kalınlığı İÇ: femoral interkondiler çentik kırık kalınlığı)

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi öncesi femoral kırık kalınlığı ölçümleri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların tedavi öncesi femoral kırık kalınlıklarının karşılaştırılması

	KDD+Egzersiz (n:17) (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (n:16) (Ortalama±SS)	Egzersiz (n: 17) (Ortalama±SS)	p
MK (cm)	0,215 ±0,03	0,214 ±0,03	0,212 ±0,03	0,997
LK (cm)	0,216 ±0,03	0,212 ±0,03	0,213±0,03	0,892
İÇ (cm)	0,219 ±0,03	0,212 ±0,03	0,214 ±0,03	0,784

(MK:femoral medial kondil kırık kalınlığı LK: femoral lateral kondil kırık kalınlığı İÇ: femoral interkondiler çentik kırık kalınlığı)

Gruplar arasında tedavi öncesi COMP ve hsCRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların tedavi öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	KDD+Egzersiz (n:17) (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (n:16) (Ortalama±SS)	Egzersiz (n: 17) (Ortalama±SS)	P
COMP (ng/ml)	3,75 ± 3,31	2,87 ±2,89	3,02 ±2,91	0,793
hsCRP (mg/l)	0,024 ±0,01	0,026 ±0,01	0,024 ±0,01	0,111

(COMP: Cartilage oligometric matrixprotein hsCRP:high sensitivity C-reactive protein)

Hastaların tedavi öncesi COMP ve hsCRP seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışma grubumuzdaki hastaların serum COMP değerleri daha önceki çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma grubu hastaların serum COMP değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırması

	Çalışma grubu (n=47)	Kontrol grubu (n=22)	P*
COMP (ng/ml)	3,16±3,03	3,08±2,75	0,602

P*: Gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. (COMP:Cartilage oligometric matrixprotein)

Serum COMP tedavi öncesi seviyesi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derecede pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer parametreler ile COMP seviyesi arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi öncesi COMP seviyelerinin klinik parametrelerle korelasyonu

	Korelasyon katsayısı (rho)	P
Yaş	-0,056	0,593
Cinsiyet	-0,175	0,095
Vücut kitle indeksi	0,233	0,024*
Kellgren Lawrence	0,350	0,196
Ağrı süresi	-0,019	0,858
VAS hareket	0,055	0,596
VAS istirahat	0,082	0,432
WOMAC-A	0,122	0,243
WOMAC-B	0,092	0,376
WOMAC-C	0,146	0,159
MK	-0,159	0,126
LK	-0,172	0,097
İÇ	-0,177	0,088

(VAS: Vizüel Analog skala WOMAC A: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Ağrı WOMAC B: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Tutukluk WOMAC C: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Fiziksel fonksiyon MK:femoral medial kondil kıkırdak kalınlığı LK: femoral lateral kondil kıkırdak kalınlığı İÇ: femoral interkondiler çentik kıkırdak kalınlığı)

Hastaların tedavi öncesi hsCRP seviyeleri ile tedavi öncesi parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ TEDAVİ SONRASI GRUP İÇİ VE GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMASI

Hastaların hareket VAS ve istirahat VAS değerleri karşılaştırıldığında, tüm gruplarda, grup içi değerlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırmada hareket ve istirahat VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların hareket ve istirahat VAS değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Hastaların VAS değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)	P*
VAS Hareket	Tedavi öncesi	6,2±1,2 (n=17)	6,4±1,1 (n=16)	6,3±1,1 (n=17)	0,978
	Tedavi sonrası	3,7±0,8 (n=17)	4,1±0,8 (n=16)	3,9±0,9 (n=17)	0,190
	3 ay sonra	2,3±0,7 (n=15)	2,6±0,8 (n=15)	2,7±0,8 (n=17)	0,281
	P#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
VAS İstirahat	Tedavi öncesi	2,8±0,8 (n=17)	3,1±0,9 (n=16)	2,9±0,8 (n=17)	0,473
	Tedavi sonrası	1,4±0,6 (n=17)	1,7±0,6 (n=16)	1,6±0,7 (n=17)	0,123
	3 ay sonra	1,1±0,4 (n=15)	1,2±0,3 (n=15)	1,2±0,4 (n=17)	0,461
	P#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

P*: Gruplar arası değerlendirmede Kruskal Wallis varyans analizi p#: Grup içi değerlendirmede Friedman testi kullanılmıştır. (VAS: Vizüel Analog skala)

Üç grupta grup içi ikili karşılaştırma yapıldı. Hareket VAS ve istirahat VAS değerlerinde grup içinde her üç grupta tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$). Aynı zamanda üç grupta da tedavi sonrası ve 3 ay sonraki hareket VAS

ve istirahat VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların hareket ve istirahat VAS değerlerinin grup içi karşılaştırması

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)
VAS hareket	Tedavi öncesi	6,2±1,2	6,4±1,1	6,3±1,1
	Tedavi sonrası	3,7±0,8	4,1±0,8	3,9±0,9
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	6,2±1,2 2,3±0,7	6,4±1,1 2,6± 0,8	6,3±1,1 2,7±0,8
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	3,7±0,8 2,3±0,7	4,1±0,8 2,6±0,8	3,9±0,9 2,7±0,8
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
VAS istirahat	Tedavi öncesi	2,8± 0,8	3,1±0,9	2,9±0,8
	Tedavi sonrası	1,4±0,6	1,7±0,6	1,6±0,7
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	2,8±0,8 1,1±0,4	3,1±0,9 1,2±0,3	2,9±0,8 1,2±0,4
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	1,4±0,6 1,1±0,4	1,7±0,6 1,2±0,3	1,6±0,7 1,2±0,4
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

(VAS: Vizüel Analog skala)

WOMAC OA indeksi gruplar arası ve grup içi karşılaştırıldı. Hastaların WOMAC-A, WOMAC-B ve WOMAC-C skorlarında her üç grupta, grup içi değerlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı (p<0,001). Gruplar arası karşılaştırmada WOMAC-A, WOMAC-B ve WOMAC-C değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05)(Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların WOMAC değerlerinin Grup içi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)	P*
WOMAC-A	Tedavi öncesi	12,9± 2,4 (n=17)	13,2±2,4 (n=16)	13,1±2,6 (n=17)	0,852
	Tedavi sonrası	8,3±1,7 (n=17)	8,9±1,9 (n=16)	8,8±2,2 (n=17)	0,317
	3 ay sonra	6,9±1,3 (n=15)	7,2±1,2 (n=15)	7,1±1,5 (n=17)	0,439
	P#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
WOMAC-B	Tedavi öncesi	5,0±1,4 (n=17)	5,4±1,8 (n=16)	5,1±1,4 (n=17)	0,646
	Tedavi sonrası	3,2±1,3 (n=17)	3,4±1,2 (n=16)	3,3±1,3 (n=17)	0,569
	3 ay sonra	2,6±0,7 (n=15)	2,7±0,7 (n=15)	2,6±0,7 (n=17)	0,084
	P#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
WOMAC-C	Tedavi öncesi	40,8±8,7 (n=17)	41,8±8,9 (n=16)	41,6±8,8 (n=17)	0,725
	Tedavi sonrası	29,9±8,2 (n=17)	32,4±8,3 (n=16)	30,6±8,2 (n=17)	0,263
	3 ay sonra	26,8±6,7 (n=15)	29,1±8,2 (n=15)	27,2±7,1 (n=17)	0,264
	P#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

P*: Gruplar arası değerlendirmede Kruskal Wallis varyans analizi p#: Grup içi değerlendirmede Friedman testi kullanılmıştır. (WOMAC A: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Ağrı WOMAC B: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Tutukluk WOMAC C: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Fiziksel fonksiyon)

WOMAC-A, WOMAC-B ve WOMAC-C değerleri grup içinde ikili karşılaştırmasında her üç grupta tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,001). Aynı zamanda üç grupta da tedavi sonrası ve 3 ay sonraki WOMAC-A, WOMAC-B ve WOMAC-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların WOMAC değerlerinin grup içi karşılaştırılması

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)
WOMAC-A	Tedavi öncesi Tedavi sonrası	12,9±2,4 8,3±1,7	13,2±2,4 8,9±1,9	13,1±2,6 8,8±2,2
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	12,9±2,4 6,9±1,3	13,2±2,4 7,2±1,2	13,1±2,6 7,1±1,5
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
WOMAC-B	Tedavi sonrası 3 ay sonra	8,3±1,7 6,9±1,3	8,9±1,9 7,2±1,2	8,8±2,2 7,1±1,5
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi öncesi Tedavi sonrası	5,0±1,4 3,2±1,3	5,4±1,8 3,4±1,2	5,1±1,4 3,3±1,3
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
WOMAC-C	Tedavi öncesi 3 ay sonra	5,0±1,4 2,6±0,7	5,4±1,8 2,7±0,7	5,1±1,4 2,6±0,7
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	3,2±1,3 2,6±0,7	3,4±1,2 2,7±0,7	3,3±1,3 2,6±0,7
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
WOMAC-D	Tedavi öncesi Tedavi sonrası	40,8±8,7 29,9±8,2	41,8±8,9 32,4±8,3	41,6±8,8 30,6±8,2
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	40,8±8,7 26,8±6,7	41,8±8,9 29,1±8,2	41,6±8,8 27,2±7,1
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
WOMAC-E	Tedavi sonrası 3 ay sonra	29,9±8,2 26,8±6,7	32,4±8,3 29,1±8,2	30,6±8,2 27,2±7,1
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001

(WOMAC A: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Ağrı WOMAC B: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Tutukluk WOMAC C: Western Ontario and McMaster Universities Osteoartrit İndeksi Fiziksel fonksiyon)

Hastaların femoral kırıkta kalınlığı grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı. MK, LK ve İÇ değerlerinde her üç grupta, grup içi değerlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı (p<0,001). Gruplar arası karşılaştırmada MK, LK ve İÇ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05)(Tablo 20).

Tablo 20. Femoral kıkırdak kalınlığı grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (cm)

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)	P*
MK (cm)	Tedavi Öncesi	0,215 ±0,03 (n=17)	0,214 ±0,03 (n=16)	0,212 ±0,03 (n=17)	0,997
	Tedavi Sonrası	0,219 ±0,03 (n=17)	0,218 ±0,03 (n=16)	0,217 ±0,03 (n=17)	0,989
	3 ay sonra	0,223 ±0,03 (n=15)	0,220 ±0,03 (n=15)	0,219 ±0,03 (n=17)	0,942
	P#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
LK (cm)	Tedavi Öncesi	0,216 ±0,03 (n=17)	0,212 ±0,03 (n=16)	0,213±0,03 (n=17)	0,892
	Tedavi Sonrası	0,224 ±0,03 (n=17)	0,216 ±0,03 (n=16)	0,218 ±0,03 (n=17)	0,568
	3 ay sonra	0,226 ±0,03 (n=15)	0,219 ±0,03 (n=15)	0,221 ±0,03 (n=17)	0,546
	P#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
İÇ (cm)	Tedavi Öncesi	0,219 ±0,03 (n=17)	0,212 ±0,03 (n=16)	0,214 ±0,03 (n=17)	0,784
	Tedavi Sonrası	0,225 ±0,03 (n=17)	0,217 ±0,03 (n=16)	0,221 ±0,03 (n=17)	0,618
	3 ay sonra	0,227 ±0,03 (n=15)	0,220 ±0,03 (n=15)	0,222 ±0,03 (n=17)	0,632
	p#	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

(MK:femoral medial kondil kıkırdak kalınlığı LK: femoral lateral kondil kıkırdak kalınlığı İÇ: femoral interkondiler çentik kıkırdak kalınlığı). P*: Gruplar arası değerlendirmede Kruskall Wallis varyans analizi p#: Grup içi değerlendirmede Friedman testi kullanılmıştır.

Femoral kıkırdak kalınlığı değerlerinde grup içi ikili karşılaştırma yapıldı. MK, LK ve İÇ değerlerinde, tedavi sonrası tedavi öncesine göre her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Hastaların tedaviden 3 ay sonraki MK, LK ve İÇ değerlerinde hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasına göre her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$)(Tablo 21).

Tablo 21. Femoral kıkırdak kalınlığı değerlerinin grup içi karşılaştırılması (cm)

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)
MK (cm)	Tedavi öncesi	0,215±0,03	0,214±0,03	0,212±0,03
	Tedavi sonrası	0,219±0,03	0,218±0,03	0,217±0,03
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	0,215±0,03 0,223±0,03	0,214±0,03 0,220±0,03	0,212±0,03 0,219±0,03
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	0,219±0,03 0,223±0,03	0,218±0,03 0,220±0,03	0,217±0,03 0,219±0,03
P	0,005	0,020	0,008	
LK (cm)	Tedavi öncesi	0,216±0,03	0,212±0,03	0,213±0,03
	Tedavi sonrası	0,224±0,03	0,216±0,03	0,218±0,03
	P	P<0,001	0,003	P<0,001
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	0,216±0,03 0,226±0,03	0,212±0,03 0,219±0,03	0,213±0,03 0,221±0,03
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	0,224±0,03 0,226±0,03	0,216±0,03 0,219±0,03	0,218±0,03 0,221±0,03
P	0,021	0,020	0,002	
İÇ (cm)	Tedavi öncesi	0,219±0,03	0,212±0,03	0,214±0,03
	Tedavi sonrası	0,225±0,03	0,217±0,03	0,221±0,03
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi öncesi 3 ay sonra	0,219±0,03 0,227±0,03	0,212±0,03 0,220±0,03	0,214±0,03 0,222±0,03
	P	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Tedavi sonrası 3 ay sonra	0,225±0,03 0,227±0,03	0,217±0,03 0,220±0,03	0,221±0,03 0,222±0,03
P	0,035	0,008	0,025	

(MK:femoral medial kondil kıkırdak kalınlığı LK: femoral lateral kondil kıkırdak kalınlığı İÇ: femoral interkondiler çentik kıkırdak kalınlığı)

Hastaların serum COMP düzeylerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlendirmesinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Grup içi karşılaştırmada da her üç grupta da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ($p >0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Serum COMP değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)	P*
COMP (ng/ml)	Tedavi Öncesi	3,75 ± 3,31 (n=17)	2,87 ±2,89 (n=16)	3,02 ±2,91 (n=17)	0,793
	Tedavi Sonrası	3,86 ± 3,52 (n=17)	2,62 ±2,54 (n=16)	3,16 ±3,02 (n=17)	0,570
	3 ay sonra	0,57 ±0,79 (n=15)	0,91 ±0,69 (n=15)	1,18 ±0,87 (n=17)	0,811
	p#	0,053	0,426	0,215	

P*: Gruplar arası değerlendirmede Kruskal Wallis varyans analizi p#: Grup içi değerlendirilmede Friedman testi kullanılmıştır. (COMP:Cartilage oligometric matrixprotein hsCRP:high sensitivity C-reactive protein)

Serum hsCRP değerleri gruplar arası ve grup içi karşılaştırıldı (Tablo 23). Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup içi karşılaştırmada da her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 23. Hastaların serum hsCRP düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

		KDD+Egzersiz (Ortalama±SS)	SHAM KDD+ Egzersiz (Ortalama±SS)	Egzersiz (Ortalama±SS)	P*
hsCRP (mg/l)	Tedavi Öncesi	0,024 ±0,01 (n=17)	0,026 ±0,01 (n=16)	0,024 ±0,01 (n=17)	0,111
	Tedavi Sonrası	0,025 ±0,01 (n=17)	0,027 ±0,01 (n=16)	0,025 ±0,02 (n=17)	0,644
	3 ay sonra	0,020 ±0,01 (n=15)	0,021 ±0,01 (n=15)	0,020 ±0,01 (n=17)	0,744
	p#	0,640	0,594	0,602	

P*: Gruplar arası değerlendirmede Kruskal Wallis varyans analizi p#: Grup içi değerlendirilmede Friedman testi kullanılmıştır. (hsCRP:high sensitivity C-reactive protein)

5.TARTIŞMA

OA en yaygın eklem hastalığıdır. OA'da en sık tutulan eklem dizdir. Diz osteoartriti semptomatik olduğunda en önemli şikayet ağrıdır. Diz OA'da tedavinin amaçları; ağrının kontrolü, eklem hareket açıklığının korunması, deformitelerin önlenmesi, kuadriseps kas kuvvetinin ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Diz osteoartriti için mevcut tedaviler farmakolojik, nonfarmakolojik ve cerrahi modaliteleri içermektedir (4).

Nonfarmakolojik tedavi seçeneklerinin arasında fizik tedavi modalitelerinden biri olan KDD, diz OA'da sıkça kullanılmıştır. KDD, yüksek frekanslı bir akım olup genellikle tıpta 27,12 MHz frekanslı elektromagnetik dalgalar kullanılarak derin dokularda ısı meydana getirir (7). Jan ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada, KDD'nin gonartrozda ağrı ve femoral sinovyal sak kalınlığı parametrelerinde anlamlı iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Birçok terapötik etkileri yanında, KDD' nin fibroblast ve kondrosit çoğalmasını sağladığını gösteren çalışmalar da vardır (9). Çalışmamızda diz OA'da KDD+egzersiz, SHAM KDD+egzersiz ve egzersiz tedavisi gruplarını karşılaştırarak dizde ağrı, tutukluk, fonksiyonel aktivite ve femoral kıkırdak doku üzerine etkilerini inceledik.

Çalışmamızda her üç grupta hareket VAS, istirahat VAS değerlerinde tedavi sonrası ve 3. ay kontrollerinde istatistiksel anlamlı azalma mevcuttu. Gruplar arası fark saptanmadı. WOMAC ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyon skorlarında her üç grupta istatistiksel düzelme saptanmakla birlikte, gruplar arası fark yoktu. Bu etki tedavi öncesine göre tedavi sonrası ve 3. ay değerlendirmelerde de devam etti.

Tatlıbal (95) tarafından 42 diz OA'sı olan hastada yapılan çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış ve bir gruba ev egzersiz programı verilmiş, diğer gruba ise hastanede egzersiz ve KDD tedavisi verilmiştir. Bu çalışma sonucunda bizim çalışmamızla uyumlu olarak tüm hastalarda ağrı ve fonksiyonel aktivitede istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak

yalnızca ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde KDD grubunun anlamlı üstünlük sağladığı gösterilmiştir.

Fukuda ve ark. (96) tarafından diz OA'sı olan 121 kadın hastayla yapılan bir çalışmada KDD verilen grupta plasebo ve kontrol grubuna göre tedavi sonrası ağrı ve fonksiyonellik düzeyinde anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Kalpakçioğlu ve ark. (97) diz osteoartritinde USG ve KDD tedavilerini karşılaştırmışlardır. Otuz hasta 2 gruba ayrılmış. 1. gruba USG+izometrik kuadriseps güçlendirme egzersizi, 2. gruba ise KDD+izometrik kuadriseps güçlendirme egzersizi verilmiştir. Her iki gruba 15 seanslık fizik tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonrası her iki grupta VAS ve WOMAC değerlerinde anlamlı azalma saptanmış ve gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

Çetin ve ark. (98) tarafından yapılan çalışmada KDD+sıcak paket+izokinetik egzersiz verilen grupta sadece izokinetik egzersiz verilen gruba göre VAS skorlarında anlamlı azalma sağlanmıştır.

Akyol ve ark. (99) KDD tedavisinin ağrı, fonksiyonel aktivite ve kas gücü üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada 1. gruba izokinetik egzersiz+KDD, 2. gruba ise sadece izokinetik egzersiz haftada 3 gün toplam 4 hafta vermişlerdir. Tedavi sonrası değerlendirmede WOMAC-A skalası ve VAS skalasında her iki grupta da tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiş ve 3 ay sonraki kontrollerinde bu değişim anlamlı olarak devam etmiştir. Tedavi sonrası ve 3 ay sonraki VAS ve WOMAC değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Jan ve ark. (8) tarafından diz OA'lı hastalarda KDD ile yapılan randomize kontrollü çalışmada tedavi alan hastalarda kontrol grubuna göre ağrıda anlamlı azalma sağlanmıştır .

Bizim çalışmamızla benzer bir başka çalışmayı Rattanachaiyanont ve ark (93) diz OA'lı peri ve postmenopozal 113 kadın hasta üzerinde gerçekleştirmiştir.

Egzersiz programına eklenen KDD tedavisinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada bir gruba haftada 3 gün 20 dk 3 haftalık KDD uygulanmış. Diğer gruba aynı şekilde SHAM KDD uygulamışlardır. Bütün hastalara kuadriseps güçlendirme egzersizi verilmiş. WOMAC skorlarında anlamlı azalma olmakla beraber gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bizim alışmamızda olduğu gibi tüm hastalara egzersiz verilmiş ve her üç grupta anlamlı iyileşme sağlanmıştır.

Laufer ve ark.'nın (100) 2012 yılında yapmış olduğu 7 çalışmayı içine alan sistematik derleme sonucunda termik dozda verilen KDD tedavisinin ağrı skorlarında istatistiksel olarak düşük düzeyde anlamlı iyileşme sağladığu saptanmıştır. Çalışmalarda uygulanan tedavi protokollerinin doz, süre ve tedavi sayılarının değişken olması nedeniyle fonksiyonel aktivite üzerine etkisi net değerlendirilememiştir.

Jonathan ve ark. (9) laboratuvar koşullarında insan fibroblast ve kondrositleri üzerine 10 seanslık KDD uygulayarak KDD'nin fibroblast ve kondrosit çoğalmasını invitro ortamda anlamlı şekilde etkilediğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar KDD'nin terapötik etkilerinin altta yatan hücresel mekanizmalarını anlamada katkı sağlayabilir. KDD'nin hücre çoğalması üzerine etkisinin moleküler mekanizmaları halen belirsizdir. Atımlı elektromanyetik alanların neden olduğu moleküler çalkalanmanın bir dizi reaksiyonu (rn., hormon veya nörotransmitterlerin reseptörlerine bağlanması) başlatabileceği ne sürülmektedir. Bunun ötesinde bu tetikleyicilerin ısı şok proteinleri ve osmotik stres gradiyenti üzerinden gen transformasyonunu uyarabileceği de öne sürülmektedir. Biz de KDD'nin kondrosit ve fibroblast çoğalması üzerindeki etkisini USG eşliğinde femoral kıkırdak kalınlığını ölçerek değerlendirdik.

OA patogenezinde en önemli özelliklerden biri kıkırdak kaybıdır. Evre 1 diz OA'da bile eklem kıkırdak hacminde %11-13'lk bir kayıp başlamıştır (101). Kıkırdak kalınlık ölçümlerinin kantitatif olarak osteoartrit ve kıkırdak üzerine yapılmış çalışmalarda kullanımı çalışmanın gücünü arttırır (102).

Kas iskelet sistemi ultrasonografisi sinir, tendon, kas ve eklem bozukluklarını değerlendirmede ve tedavi prosedürlerine kılavuzluk etmede kullanılabilen bir görüntüleme yöntemidir (102). USG, diz eklem kıkırdağını göstermede de önemli rol oynar (103).

MRI eklem kıkırdak lezyonlarının değerlendirilmesinde en duyarlı ve non-invaziv bir metottur (104). Tarhan S ve ark. (105) MRI ve USG bulgularının korelasyonunu değerlendirdikleri 58 semptomatik diz osteoartriti olan ve 16 kişiden oluşan gönüllü kontrol grubunun olduğu çalışmada; femoral kondiler kıkırdak kalınlığını değerlendirmede MRI ve USG tekniği arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır.

Lee ve ark. (106) 95 hastayla yaptıkları çalışmada, total diz artroplasti operasyonu öncesi in vivo ve operasyon sonrası in vitro olarak, lateral ve medial femoral kıkırdak kalınlıklarını USG ile değerlendirmişlerdir. İn vivo ölçümler ile, ölçümün diz 120 derece ve üzerinde fleksiyondayken yapılması koşuluyla in vitro ölçümlerin birbiri ile korele olduğunu saptamışlardır (106).

USG ile femoral kıkırdak kalınlığı değerlendirilirken en net görüntü diz maksimum fleksiyondayken alınabilmektedir. Bazı hastalarda dizde eklem hareket kısıtlılığı nedeniyle bu mümkün olmayabilir. Bizim hastalarımız erken evre diz OA olmaları sebebiyle eklem hareket açıklığı tamdı ve değerlendirmelerimiz tam fleksiyon konumunda iken yapıldı.

Naredo E ve ark. (16) 8 kadavra üzerinde yaptıkları çalışmada femoral kıkırdak kalınlığının USG ile ölçümünün güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. On farklı araştırmacı femoral kıkırdak kalınlığını USG ile ölçüp sonrasında dizleri disseke ederek eklem kıkırdak örneklerini makroskopik olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, USG ile femoral kıkırdak kalınlığını ölçmenin MK'da güvenli olduğunu LK ve İÇ'de ise kabul edilebilir düzeyde olduğunu bulmuşlardır.

USG'nin femoral eklem kıkırdığı ölçümünde ucuz, kolay, MRI'a yakın güvenilirlikte ve geçerli bir yöntem olması bakımından biz de çalışmamızda bu yöntemi kullandık (107).

Akkaya ve ark. (108) parsiyel menisektomi yapılmış 89 hastayla yaptıkları çalışmada femoral kıkırdak kalınlığını ultrasonografik olarak değerlendirmişlerdir. Yaş ortalaması $51,8 \pm 1,8$ olan çalışmada femoral kıkırdak kalınlığını LK'da $0,24 \pm 0,04$, MK'da $0,24 \pm 0,04$ ve İÇ'de $0,25 \pm 0,06$ olarak saptamışlardır.

Akkaya ve ark. (109) transtibial ampute olan 24 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama $46,4 \pm 8,5$ olan yaş grubunda sağlam diz femoral kıkırdak kalınlığı LK'da $0,22 \pm 0,03$ İÇ'de $0,23 \pm 0,04$ MK'da $0,22 \pm 0,03$ olarak saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi diz femoral kıkırdak kalınlığı; ortalama olarak MK'da $0,213 \pm 0,03$, LK'da $0,214 \pm 0,03$, İÇ'de $0,215 \pm 0,03$ olarak bulunmuştur. Her üç grupta tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmakla birlikte, gruplar arası fark yoktu. Üç ay sonraki değerlendirmede de hem tedavi öncesine göre hem de tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Çalışmamız diz OA olan hastalarda KDD tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ultrasonografik olarak femoral kıkırdak kalınlığının ölçülerek takip edildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

OA tanısında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, prognozda ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilen birçok biyokimyasal belirteç mevcuttur (43). Biyokimyasal belirteçler tedavinin etkinliğini radyografik görüntülemeye göre daha kısa sürede yansıttığı için takipte değerlidir. Literatürde KDD tedavisinin etkinlik değerlendirmesinde bizim kullandığımız COMP belirtecinin kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

COMP, eklem kıkırdak matriksinde bulunan non-kollajenöz bir protein olup, kıkırdak yıkımının başlangıcından kaybına kadar devam eden süreci erken evrede tespitinde faydalı bir belirteçtir. COMP konsantrasyonu hastalığın erken evresinde hastalığın progresyonunu yansıtır, radyolojik olarak geç evrelerde tespit edilebilen değişiklikleri göstermede çok duyarlıdır. Çalışmalarda diz OA'sı olan hastalarda COMP düzeyleri kanda ve idrarda kontrol grubuna göre artmıştır (12).

Çalışmamızda grubumuzdaki hastaların tedavi öncesi COMP değerlerinde normal kontrollere göre istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Her üç grup arasında tedavi sonrası ve 3 ay sonraki serum COMP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Grup içi karşılaştırmada da serum COMP düzeylerinde her üç grupta anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu sonucun hastalarımızın erken evre gonartroz olması ve akut alevlenme bulguları olan hastaların dışlanmasında kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

2013 yılında yapılmış olan bir metaanalizde COMP'nin kollagen 1/kollajen 2'ye ve kollajen 9'a bağlandığı gösterilmiş ve fibril formasyonu oluşumunda bir katalizör olduğu belirtilmiştir. COMP'nin diagnostik ve prognostik değerini belirlemek için yapılan çalışmada erken OA'lı hastalarda referans değerlere göre yüksek değerler bulunmuş olup, bunun sebebi artiküler kıkırdakta kıkırdak matriksini yenilemek için kondrosit turnoverının arttığı şeklinde açıklanmıştır (110).

Sharif ve ark. (111) 115 diz OA'lı hastada 6 aylık periyotlarla hem serum COMP düzeyini hem de radyografik progresyonu 5 yıl süresince takip etmişlerdir. Hastaları progresyon gösteren ve progresyon göstermeyen grup olarak ikiye ayırmışlardır. Progresyon gösteren grubun COMP başlangıç değerlerini, progresyon göstermeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlardır ve bu yükseklik 5 yıllık takipte de devam etmiştir. Bu çalışmada 60 yaş üstü COMP değerlerine bakıldığında 60 yaş altındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Golightly ve ark. (112) proje kapsamında belirli bir toplum kesimine düzenli diz grafisi çekerek OA bulguları tespit edilenlerde COMP değerlerine bakmışlardır. Başlangıç COMP seviyesinin yüksek olması eklem aralığında daralma ve osteofit ile ilişkili bulunmuştur. Hastalardaki COMP yüksekliğinin erken faz radyografik diz OA' ya eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda farklı olarak hastaların serum COMP değerlerinde normal kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Blumfeld ve ark. (113) tarafından 45-64 yaş arası 1003 diz OA'lı kadın hastanın serum COMP düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların 10 yıllık süre ile takibinde K-L Evre 2 üzerine çıkması yüksek serum COMP değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada K-L'ye göre radyografik diz evresinin artması, yaş, VKİ ve COMP konsantrasyonları ile korele bulunmuştur. Çalışmamızda K-L evrelemesine göre radyografik diz evresi ile serum COMP değerleri arasında korelasyon saptamadık. Bu sonuçtaki farklılığın nedeninin çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun erken evre diz OA'sı olması ve bu çalışmaya göre hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması ve daha az sayıda hasta ile yapılmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Senolt ve ark. (51) 38 diz OA'lı hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada serum COMP düzeylerinin diz OA'lı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Serum COMP seviyeleri ile sinovyal COMP seviyeleri korele bulunmuştur. Sinovyal COMP düzeylerinin artışı yaşa bağlı lokal olarak eklem kıkırdak aşınmasından kaynaklanmıştır. Serum COMP düzeyleri ile radyolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada kontrol grubundaki ölçümlerin varyansının yüksek olması COMP'nin OA için diagnostik olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Bununla beraber COMP'nin OA için prognostik bir değere sahip olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda benzer olarak serum COMP düzeyleri ile diz radyolojik evresi arasında korelasyon saptanmamıştır.

Garnero ve ark.'nın (114) diz OA'de kemik, kıkırdak ve sinovyal doku ile ilgili biyokimyasal belirteçlerin hastalık aktivitesi ve eklem harabiyeti ile ilişkisini

inceledikleri kesitsel çalışmada, serum COMP seviyelerinin diz OA'sı olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlar. Bizim çalışmamızda farklı olarak hastaların serum COMP değerlerinde normal kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmadı. Serum COMP kırıkdağa spesifik molekül olarak düşünülürken, ligaman ve fibroblasttan da sentezlendiğini göstermişlerdir. Hızlı progresyon gösteren, eklem harabiyeti açısından yüksek risk taşıyan kişileri tanımlamada bu biyokimyasal belirteçlerin kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Sharif ve ark. (115) diz OA'sı olan hastalarda serum COMP düzeylerini inceledikleri çalışmada sadece tibiofemoral eklem OA' sını olan 82 hasta ve sadece patellafemoral OA olan 38 hastayı değerlendirmişlerdir. Tibiofemoral eklemdaki kırıkdağ kaybı ile serum COMP seviyesinin artışı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. COMP eklem yapısındaki diğer dokulardan kaynaklanıyor olsa da kırıkdağ ve menisküsle karşılaştırıldığında bu oranın çok düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Jordan ve ark. (116) diz ve kalça OA'sı olan 769 Afrikalı hasta üzerinde yaptığı çalışmada serum COMP düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamışlardır.

El-Arman ve ark. (117) primer diz OA'ya bağlı effüzyonu olan 66 hasta ve kontrol grubu olarak travmaya bağlı diz effüzyonu olan 20 birey üzerinde yapılan çalışmada serum COMP düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. COMP değerleri ile hastaların VKİ arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu ilişki obezitenin osteoartrit etiolojisinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. WOMAC skorları ile COMP düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır . Biz de çalışmamızda literatüre uygun olarak serum COMP düzeylerinin VKİ ile anlamlı ilişkili olduğunu bunun aksine WOMAC skorları ile korelasyonun olmadığını saptadık.

Araştırmacılar genç sağlıklı kişileri yatar pozisyonda 14 gün boyunca immobilize etmişler. Diz eklem kırıkdağ kalınlığını MRI ile değerlendirmişlerdir.

İmmobilizasyonla eklem kıkırdak kalınlığı ve serum COMP düzeyinin anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir. COMP'nin azalmasının nedenini eklem üzerine yük binmemesi ve hareket olmadığı için kıkırdaktan seruma COMP geçişinin azalması olabileceği şeklinde açıklamışlardır (118). Bu nedenle immobilize hastalarda serum COMP değerleri kıkırdak harabiyetini değerlendirmede güvenilir olmayabilir.

Andersson ve ark. (119) diz OA'lı hastalarda egzersiz ile serum COMP seviyelerinin yükselmesini inceledikleri çalışmada, egzersiz sırasında serum COMP düzeyinin arttığını egzersiz sonrası 30. dakikada azaldığını tespit etmişlerdir. Egzersizle artan serum COMP düzeyinin dinlenmekle azaldığını 24-48 saatte başlangıç değerine döndüğünü saptamışlardır. Bu değişikliğin nedeni olarak egzersiz sırasında COMP'nin kıkırdak ve diğer dokulardan mobilize olmasından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Egzersiz sonrasında yükselen COMP artışı devam etmemiş bu yükselme geçici olarak değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda serum COMP düzeylerini tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki değerler olarak daha uzun zaman aralıklarında değerlendirdik.

Helmark ve ark. (120) diz OA'sı olan 31 kadın hastada yaptıkları çalışmada, egzersiz ve kontrol grubu olarak hastaları ikiye ayırmışlardır. Egzersiz grubuna tek seans kuadriseps dirençli egzersizi (leg pres) 1 repetitif maksimumun (RM) %60'ı 10 set ve 25 tekrar şeklinde protokole vermişler ve kateter yardımıyla intraartiküler ve perisinovyal sıvıda egzersiz sonrası ve 3 saat sonrasında COMP değerine bakmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda kontrol grubundaki değerlerde bir değişiklik olmazken, egzersiz grubunda intrartiküler sıvıda COMP değerinde anlamlı azalma olmuştur, perisinovyal sıvıda değişiklik olmamıştır. Bu sonucun egzersizin kondroprotektif ve antienflamatuar etkisinden kaynaklanmış olabileceğini bildirmişlerdir.

Benzer bir çalışmada Hunt ve ark. (121) egzersizin diz OA'sı üzerine etkisini serum COMP düzeylerine bakarak değerlendirmişlerdir. Toplam 17 hasta alınmış ve 2 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba fizyoterapist gözetiminde alt ekstremite

güçlendirme egzersizi 11 hafta süreyle verilmiş, 2. gruba ise tedavi verilmemiştir. Tedavi sonrasında serum COMP değerlerinde egzersiz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır.

Jung ve ark. (122) ACR kriterlerini karşılayan 51 diz OA olan hastada USG ile diz effüzyonu, osteofit ve femoral kıkırdak kalınlığına bakmışlardır. Biyokimyasal parametre olarak serum COMP ve serum HA (hiyaluronik asit) düzeyleri ölçülmüştür. USG'ye yansıyan OA bulgularının şiddeti ile biyokimyasal belirteçlerin korele olduğunu saptamışlardır. Fakat femoral kıkırdak kalınlığı ile biyokimyasal parametreler arasında çalışmamızla benzer olarak korelasyon saptamamışlardır.

Sharif ve ark.'nın (111) 115 hasta ile yaptığı çalışmada serum COMP düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamız da bu çalışmanın verileri ile uyumludur.

hsCRP, sitokinler tarafından uyarılarak yapımı artan bir akut faz proteindir. OA'da lokal enflamasyon, sinovit ve kıkırdak hasarı oluşmaktadır. Enflamasyon belirteci olan hsCRP OA ile ilgili klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (54). Biz de çalışmamızda enflamasyon belirteci olan hsCRP'yi kullandık.

Güngen ve ark. (123) diz OA hastalarında çamur paketi tedavisinin ağrı, fonksiyon, enflamasyon ve kıkırdak yıkımı üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada hastaların hsCRP düzeylerinde tedavi sonrası ve 3. ay değerlerinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hsCRP düzeylerinde tedavi sonrası ve 3. ay değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Sowers ve ark.'nın (124) Afrikalı-Amerikalı ve beyazlardan 1025 diz OA olan kadın hastada yaptıkları çalışmada OA radyografik evresi ile hsCRP arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamışlardır. Ancak obezite ile hsCRP arasında yüksek korelasyon olması bu ilişkiyi zayıflatmıştır.

Bunun aksine 662 katılımcı ile yapılan çalışmada Kraus ve ark. (125) hsCRP ile diz ve kalça OA arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermenin yanısıra hsCRP'nin VKİ ile de korele olduğunu saptamışlardır. hsCRP ile OA arasındaki ilişkinin OA'da lokal eklem enflamasyonunu, sistemik enflamasyonu ve vücut yağ kütlesini yansıtır olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda VKİ ile hsCRP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalarımız arasında VKİ, >30 olan 3 hasta mevcuttu.

Golightly ve ark. (112) proje kapsamında belirli bir toplum kesimine düzenli diz grafisi çekerek OA bulguları tespit edilenlerde hsCRP değerlerine bakmışlardır. Başlangıç hsCRP ile diz radyografik evrelemesi arasında ilişki saptamamışlardır. Serum hsCRP değerinin OA için diagnostik olmadığını bildirmişlerdir.

Conrozier ve ark. (55) hızlı ilerleyen destrüktif kalça OA'da hsCRP düzeylerini inceledikleri çalışmada hsCRP değerlerini hızlı ilerleyen destrüktif OA olanlarda yavaş ilerleyen OA grubuna göre daha yüksek saptamışlardır.

Spector ve ark. (126) 845 kadın hastayla yaptıkları çalışmada Evre 2 ve üzeri diz OA tanısı konan 105 kadın hasta ile radyografik olarak OA tanısı konmayan 740 normal kadının hsCRP düzeylerini karşılaştırmışlardır. Diz OA tanısı olanların normal kadınlara göre hsCRP düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır.

Pearle ve ark. (13) diz ve kalça OA'sı olup artroskopi veya artroplasti planlanan 54 hastanın plazma ve sinovyal membranlarını değerlendirdikleri çalışmada plazma hsCRP ve sinovyal sıvı IL-6 ve IL-1 seviyelerini ölçmüşler. Sinovyal membranda enflamasyon saptanan hastalardaki hsCRP düzeylerini enflamasyon olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır. Çalışmamızdaki düşük hsCRP değerleri hastalarımızın çoğunluğunun erken evre diz OA'sı olup sinovyal enflamasyon olmadığını destekliyordu.

Stürmer ve ark. (127) ileri evre kalça ve diz OA'lı hastalarda hsCRP düzeyleri ile OA ciddiyeti ve derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Ağrının şiddeti

ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Fakat hsCRP ile radyografik diz evresi ve WOMAC arasında bizim çalışmamızla benzer olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Garnero ve ark. (114) 67 diz OA'lı hasta ve 67 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada hsCRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Bunun aksine Senolt ve ark.'nın yaptığı çalışmada OA'lı hastalarda hsCRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bunun nedeninin hsCRP'nin nonspesifik enflamasyon belirteci olmasından kaynaklanabileceği ve belki sadece hızlı ilerleyen hastalıkta yükseliyor olabileceği bildirilmiştir (114).

Kaslar şok absorban etkileri ile eklemlerin normal biyomekaniğinin sürdürülmesinde önemli bir koruyucu fonksiyon yerine getirirler. Ağrı nedeniyle hastaların eklemlerini az kullanması ve hareket açıklığının azalması, kas atrofisine ve dolayısıyla koruyucu desteklerin ortadan kalkmasına yol açar (128). Mc Alindon ve ark. (129) ile Lankhors ve ark. (130) diz OA'lı kişilerde diz eklemi çevresindeki kaslarda güçsüzlük ve atrofi saptamışlardır ve bu bulguların ortaya çıkacak fonksiyonel kayıp ve güçlükte önemli rollerinin olduğunu bildirmişlerdir. Tan ve ark.'nın (131) diz OA olan hastalarda yaptıkları randomize kontrollü çalışmada hem diz ekstansör hem de diz fleksörlerinde sağlıklı bireylere göre maksimal kas gücü ölçümlerinde azalma olduğunu saptamışlardır. Fisher ve ark.'nın (132) yaptıkları çalışmada diz OA olan yaşlı hastalarda yaş uyumlu kontrollerine göre kas gücünde 1/3 düzeyinde azalma bildirmişler. Bu bilgiler ışığında OA tedavisinde diz çevresi kasların kuvvetlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır (128).

Sallı ve ark.'nın (128) diz OA'da konsantrik, kombine konsantrik-eksantrik ve izometrik egzersizlerin semptomlar ve fonksiyonel kapasite üzerine etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada her üç egzersiz grubunda ağrı skorlarında, fonksiyonel kapasitede ve kas gücü ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde iyileşme saptamışlardır. Bizim hastalarımızda da verilen ev egzersiz programı ile ağrı skorlarında her üç grupta anlamlı azalma tespit edilmiştir.

O'Reilly ve ark. (133) diz ağrısı olan 191 hastada yaptıkları randomize kontrollü çalışmada hastalara kuadriseps güçlendirme egzersizleri verilerek 6 ay takip edilmiş. Egzersiz yapan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak VAS ve WOMAC skorlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Thomas ve ark. (134) 600 diz OA'lı hasta ile tamamladıkları randomize kontrollü çalışmada ev egzersiz programı uygulayan grupta egzersiz yapmayan gruba göre WOMAC skorlarında 6. ay,12. ay ve 24.ayda yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da WOMAC skorlarında tedavi sonrası ortaya çıkan iyileşme 3. ay sonunda da devam etmiştir.

Quilty ve ark. (135) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada diz OA'sı olan 87 hastaya 10 haftalık süre boyunca 9 kez 30'ar dakikalık kuadriseps güçlendirme egzersiz programını içeren fizyoterapi verilmiştir. Tedavi sonunda VAS ve WOMAC skorlarında anlamlı azalma ve kuadriseps kas gücünde artış saptamışlardır.

Van Baar ve ark. (136) diz ve kalça OA'sı olan 201 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada egzersizin etkinliğini değerlendirmişlerdir. On iki hafta boyunca fizyoterapist eşliğinde egzersiz tedavisi verilmiş. Ağrının şiddetini VAS ile fonksiyonel yetersizliği 5 dk yürüme testi ve otur kalk testi ile değerlendirmişlerdir. Egzersiz yapan grupta yapmayanlara göre ağrı ve yetersizliğin 12. haftada anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır. 24. haftada bu farkın azaldığı ve 36. haftada iki grup arasında fark olmadığını saptamışlardır.

Petrella ve ark. (137) diz OA'lı olan yaşlı hastalarda SOAEİ ek olarak bir gruba ev egzersiz verip diğer gruba egzersiz vermemişlerdir. Sekiz hafta sonra yapılan değerlendirmede VAS skorlarında medikal tedaviye egzersiz eklenen grupta sadece medikal tedavi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptamışlardır. Biz hastalarımıza steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç vermeyip lüzum halinde parasetamol önerdik.

Yapılan birçok çalışmada diz OA'da tek başına egzersizin etkili olduğunu saptamışlardır (134, 138, 139).

Durmuş ve ark. (140) diz OA'sı olan hastalarda glukozamin sulfat ve egzersizin diz eklem kıkırdağı üzerine etkilerini MRI (kıkırdak hacmi ve kalınlığını) kullanarak araştırdıkları çalışmada tek başına egzersizin kıkırdak kaybını ve yapısal bozuklukların oluşmasını önlediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da diz OA'da egzersize eklenen KDD tedavisinin üstünlüğü gösterilememiştir. Egzersiz yapan her üç grubumuzda da femoral kıkırdak kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tedavi verilmeyen kontrol grubunun olmaması, tedaviyi uygulayan kişinin tedaviye kör olmaması, hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak; çalışmamız diz OA'da egzersiz tedavisinin ağrı, tutukluk, fonksiyon ve femoral kıkırdak kalınlığı üzerine etkili olduğu ve bu etkinliğin 3. ayda da devam ettiğini, egzersize eklenen KDD tedavisinin ek fayda getirmediğini göstermektedir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

1. KDD+egzersiz , SHAM KDD+egzersiz ve egzersiz gruplarının her üçünde tedavi bitiminde VAS hareket, VAS istirahat, WOMAC A ,WOMAC B, WOMAC C skorlarında anlamlı azalma izlendi, bu iyilik hali 3.ay kontrolünde devam etti.
2. Hastaların tedavi öncesi serum COMP değerlerinde normal kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmadı. Serum COMP değerlerinde tedavi sonrası ve 3.ay değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı.
3. Hastaların tedavi öncesi düzeyleri normal sınırlardaydı. Serum hsCRP düzeylerinde tedavi sonrası ve 3.ay değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı.
4. Her üç gruptaki hastaların USG ile medial kondil, lateral kondil ve interkondiler çentikten ölçülen femoral kıkırdak kalınlığında tedavi sonrası ve 3. ay kontrolünde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı.
5. Tedavi öncesi hastaların femoral kıkırdak kalınlıklarının USG ile yapılan ölçümleri ile hsCRP ve COMP düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre USG ve biyokimyasal belirteçlerle hasta takibinin daha uzun süre yapılması ve çalışmanın daha fazla hasta ile yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yigit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2007;74:60–5.
2. Alaylı G, Kuru Ö, Bilgici A. Diz osteoartrisinde aerobik egzersiz ve ev egzersiz programının ağrı ve dizabilite üzerine etkileri. *Romatol ve Tıp Rehab* 2007;18:46–50.
3. Eskiurt N. Osteoartrit tedavisinde nonfarmakolojik yaklaşım. In: Sarıdoğan M, ed. *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi 2007:269–75.
4. Atay MB. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal YG, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi 2000:1805-831.
5. Bal S, Turan Y, Gürkan A. Diz osteoartritli hastalarda transkutan elektriksel sinir stimülasyonunun etkinliği. *Romatol Tıp Rehab* 2007;18(1):1–5.
6. Ersoy Y, Meral Ü, Kabasakal SA, Baysal Ö, Altay Z, Kıtık F. Diz osteoartritli olgularda diadinamik ve interferansiyel akımların tedavideki etkinlikleri. *İst Tıp Fak Mecmuası* 2001;64:3.
7. Akşit R, Öztürk C. Tedavide sıcak ve soğuk. In: Oğuz H, Dursun N, Dursun E, eds. *Tıbbi Rehabilitasyon*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004:333–55.
8. Jan MH, Chai HM, Wang CL, Lin YF, Tsai LY. Effects of repetitive shortwave diathermy for reducing synovitis in patients with knee osteoarthritis: An Ultrasonographic Study *Physical Therapy* 2006;86:236-44.
9. Hill J, Lewis M, Mills P, Kieley C. Pulsed short-wave diathermy effects on human fibroblast proliferation. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:832–6.

10. Hurley MV, Scott DL. Improvements in quadriceps sensorimotor function and disability of patients with knee osteoarthritis following a clinically practicable exercise regime *Br J Rheumatol* 1998;37:1181-7.
11. Evcik D, Sonel B. Effectiveness of a home-based exercise therapy and walking program on osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Int* 2002;22:103-6.
12. Zivanovic S, Rackov LP, Zivanovic A, Jevtic M, Nikolic S, Kocic S. Cartilage oligometric matrix protein-inflammation biomarker in knee osteoarthritis. *Bosn J Basic Med Sci* 2011;11:27–32.
13. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;15:516–23.
14. Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, et al. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:828–31.
15. Kumm J, Tamm A, Lintrop M, Tamm A. Association between ultrasonographic findings and bone/cartilage biomarkers in patients with early knee osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 2009;85:514–22.
16. Naredo E, Acebes C, Möller I, Cannilas F, Agustin J, Miguel E. Ultrasound validity in the measurement of knee cartilage thickness. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1322-7.
17. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:531-59.

18. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, et al. Dejeneratif eklem hastalıkları. TOTBID (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi 2007;6:1-2.
19. Di Cesare PE, Abramson SB. (Çev. Dinçer F.) Osteoartrit Patogenezi. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Eds. (Arasıl T. Çev Ed.) Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitapevi, 2006:1493-1513.
20. Ling SM, Rudolph K. Osteoartrit. Bartlett SJ ed. (Dinç A. Çev Ed.). Romatizmal hastalıklarda klinik tedavi. Ankara: Özgün Ofset, İkinci baskı, 2007:127-134.
21. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. Clin Geriatr Med 2010;26(3):355-69.
22. Gelber AC. (Çev. Arasıl T.) Dejeneratif eklem hastalığı ve kristallere bağlı artritler. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. Eds. (Arasıl T. Çev Ed.). Current Romatoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005:309-13.
23. Bodur H. Dünyada ve Türkiye'de osteoartrite güncel bakış; epidemiyoloji ve sosyoekonomik boyut. Turk J Geriatr 2011;14:7-14.
24. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arıkan V, Dündar U, Oksüz MC et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. Rheumatol Int 2005; 25(3):201-4.
25. Akkoç N. Türkiye'de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. RAED Dergisi 2010;2:1-8.
26. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. Clin Orthop Relat Res 2004;427:16-21.
27. Atay MB. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal YG, eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi 2011:2537-38

28. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:2-11.
29. Aksu K. Osteoartrit. In: Doğanavsargil E, Gümüşdiş G, eds. *Klinik Romatoloji*. İzmir: Güven Kitapevi 2003:617-34.
30. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:227.
31. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 2007;213:626-34.
32. Chapman K, Mustafa Z, Irven C, Carr AJ, Clipsham K, Smith A, et al. Osteoarthritis-susceptibility locus on chromosome 11q, detected by linkage. *Am J Hum Genet* 1999;65:167-74.
33. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1963;22:237-55.
34. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Boreinstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis of knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49
35. Bozkurt M, Yılmaz E, Atlıhan D, Tekdemir İ, Havıtcıoğlu H, Gunal İ. The proximal tibiofibular joint: an anatomic study. *Clin Orthop Relat Res* 2003;406:136-140.
36. Ege R. Diz Anatomisi. In: Ege R ed. *Diz sorunları*. Ankara: Bizim Büro Basımevi 1998:27-54.

37. Arıncı K. İnsan Anatomisi. Berlin: Urban-Schwarzenberg Yayınevi 1985:Cilt 2: 298–308.
38. Dlabach JA. Nontravmatik soft tissue disorders. In: Canale ST, ed. Campbell's Operative Orthopaedics 10th Ed. Chicago: Mosby 2003; 885-904.
39. Arıncı K. Anatomi. Cilt 2, Ankara: Beta Yayınevi 1997:124-131.
40. Nesic D, Whiteside R, Britberg M, Wendt D, Martin I, Mainil-Varlet P. Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. Adv Drug Deliv Rev 2006;58(2):300-22.
41. Evcik D, Babaoğlu U. Osteoartrit Etiyopatogenezi. In: Sarıdoğan M, ed. Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007:29-34.
42. Todd P, Stikik, Patrick M. Foye, Doreen Stiskal, Robert R. Nadler Osteoartrit. İn: De Lisa J. A, ed. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Guneş Tıp Kitabevleri; 2007;765-786.
43. Karaarslan Y. Osteoartrit. Ankara: MD Yayıncılık 2000:154-63
44. Kutsal YG, Kara M. Diz Osteoartriti. In: Sarıdoğan M. ed. Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007:149- 61.
45. Göksoy T. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. In: Cerrahoğlu L, Kokino S, eds. Osteoartrit. Ankara: Yüce Yayınları 2002:379- 405.
46. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. Crit Rev Clin Lab Sci 2005;42:279-309.

47. Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:641-6.
48. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2356-64.
49. Göğüş FN, Sepici V. Osteoartritte kullanılan biyolojik belirteçler. In: Saridoğan M, ed. *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007:89-93.
50. Taşkırın D. Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(2):6-12.
51. Senolt L, Braun M, Olejárová M, Forejtová S, Gatterová J, Pavelka K. Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in serum and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis and its relation with cartilage oligomeric matrix protein. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):886-90.
52. Hanna FS, Bell RJ, Cicuttini FM, Davison SL, Wluka AE, Davis SR. High sensitivity C-reactive protein is associated with lower tibial cartilage volume but not lower patella cartilage volume in healthy women at mid-life. *Arthritis Res Ther* 2008;10:27.
53. Wolfe F. The C reactive protein but not erythrocyte sedimentation rate is associated with clinical severity in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *J Rheumatol* 1997;8:1486-8.
54. Sowers M, Jannusch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:595-601.

55. Conrozier T, Chappuis-Cellier C, Richard M, Mathieu P, Richard S, Vignon E. Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:759-65.
56. Sharif M, Shepstone L, Elson CJ, Dieppe PA, Kirwan JR. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in oostearthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:71-4.
57. Sindel D. Osteoartritte görüntüleme yöntemleri. In: Sarıdoğan M, Ed. Tanıdan Tedaviye Osteoartrit. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi 2007:95-109.
58. Köseoğlu BF, Öken ÖA, Sezer N. Osteoartrit tanı ve ayırıcı tanısında görüntülemenin yeri ve önemi. *Turk J Geriatr* 2011;14(suppl 4):45-50
59. Peat G, Thomas E, Duncan R, Wood L, Hay E, Croft P. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1363-7.
60. Iagnocco A. Imaging the joint in OA: a place for USG, best practice and resarch *Clinic Rheum* 2010;24:27-38.
61. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Sedie A, Bombardieri S et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheum* 2006;24:1-5.
62. Jordon KM, Arden NK, Doherty M. EULAR Recommendations 2003:an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-1155.
63. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1125-35.

64. Jan MB, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:51-8.
65. Joel A. Treatment of osteoarthritis, In: De Lisa , Bruce MG, eds. *Rehabilitation Medicine Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 1998:568-79.
66. Draper DO, Schulties S, Sorvisto P. Temperature changes in deep muscles of humans during ice and ultrasound therapies; an in vivo study. *J Orthop Sports Phys Therapy* 1995;21:153-7.
67. Tuncer T. Elektroterapi. In: Beyazova M, Kutsal YG, eds. *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Cilt 1*. Ankara: Güneş Kitabevi 2000:771-89.
68. David C, Weber MD. And Allen W. (Çev. Yurtkuran M, Ay A). *Fizik Tedavi Yöntemleri*. Braddom RL ed. (Tansu Arasil Çev. Ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon El Kitabı*. Ankara: Güneş Kitabevi 2005:291-301.
69. Ketenci A. Yüksek frekans tedavisi. In: Tuna N, ed. *Elektroterapi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001:93-118.
70. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, Marchand S, Judd M, Wells G, et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:3-7.
71. Tuncer T, Cay HF, Kacar C, Altan L, Atik OS, Aydın AT, et al. Evidence-based recommendations for the management of knee Osteoarthritis: A consensus report of the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol* 2012;27(1):1-17

72. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
73. Crielaard JM, Henrotin Y. Scientific basis of physical therapy and rehabilitation in the management of patients with osteoarthritis. In: *Osteoarthritis; Clinical and Experimental Aspects*. Reginster JY, Pelletier JP, Pelletier MJ, Henrotin Y, eds. Dordrecht: Springer 1999:469-75.
74. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997;127(2):97-104.
75. Madsen OR, Bliddal H, Egsmose C, Sylevest J. Isometric and isokinetic quadriceps strength in gonarthrosis: interrelations between quadriceps strength, walking ability, radiology, subchondral bone density and pain. *Clin Rheumatol* 1995;14:308-14.
76. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 1998;57:588-94.
77. Minor MA, Webel RR, Kay DR, Hewett JE, Anderson SK. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1396-1405.
78. Kovar PA, Allegrante WJJ, MacKenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1992;116:529-34.

79. Maurer BT, Stern AG, Kinossian B, Cook KD, Schumacher HR. Osteoarthritis of knee: Isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1293-9.
80. Gür H, Çakın N, Akova B, Okay E, Küçükoğlu S. Concentric versus combined concentric-eccentric isokinetic training: Effects on functional capacity and symptoms in patient with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:308-16.
81. Fisher NM, Gresham GE, Abrams M, Hicks J, Horrigan D, Pendergast DR. Quantitative effects of physical therapy on muscular and functional performance in subjects with osteoarthritis of the knees. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:840-47.
82. Hazneci B, Göktepe AS, Alaca R, Balaban B. Diz osteoartrozunda fizik tedavi modaliteleri ile kombine edilmiş ev egzersiz programının ağrı ve fonksiyonel değerlendirme üzerine etkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2000;3(4):30-4.
83. Van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1361-9.
84. Marks R. An investigation of the influence of age, clinical status, pain and position sense on stair walking in women with osteoarthrosis. *Int J Rehabil Res* 1994;17(2):151-8.
85. Sharma L, Pai YC, Holtkamp K, Rymer Z. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1997;40(8):1518-25.
86. Güven Z. Osteoartritte steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:35-9.

87. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: double blind, randomised clinical trial in patient with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999;26:2659-63.
88. Waikukul S, Penkitti P, Soparat K, Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthrosis: a paralel study of ketoprofen gel and diclofenac gel. *J Med Assoc Thai* 1997;80:593-7.
89. Dickson DJ. A double blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1991;49:199-207.
90. Deal CL, Schinitzer TJ, Lipstein E, Eibold JR, Stevens RM, Levy MD, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther* 1991;13:383-95.
91. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004;10:328-869.
92. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 1999;42:1370-7.
93. Rattanachaiyanont M, Kuptniratsaikul V. No additional benefit of shortwave diathermy over exercise program for knee osteoarthritis in peri-/post-menopausal women: an equivalence trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(7):823-8.
94. Tüzün EH, Eker L, Aytar A. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005;13:28-33.

95. Tatlıbal C. Diz osteoartrozlarında kısa dalga diatermi ve egzersiz tedavileri ile sadece egzersiz tedavilerinden alınan sonuçların mukayesesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul:İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. 1984.
96. Fukuda TY, Alves da Cunha R, Fukuda VO, Rienzo FA, Cazarini C Jr, Carvalho N et al. Pulsed shortwave treatment in women with knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Phys Ther* 2011;91(7):1009-17.
97. Kalpakçıoğlu BA, Çakmak B, Bahadır C. Diz Osteoartritinde ultrason ve kısa dalga diatermi tedavilerinin karşılaştırılması. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006;52:168-73
98. Çetin N, Aytar A, Atalay A, Akman MN. Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knees: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(6):443-51.
99. Akyol Y, Durmus D, Alayli G, Tander B, Bek Y, Canturk F, et al. Does short-wave diathermy increase the effectiveness of isokinetic exercise on pain, function, knee muscle strength, quality of life, and depression in the patients with knee osteoarthritis? A randomized controlled clinical study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010;46(3):325-36.
100. Laufer Y, Dar G. Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(9):957-66.
101. Jones G, Ding C, Scott F. Early radiographic osteoarthritis is associated with substantial changes in cartilage volume and tibial bone surface area in both males and females. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12:169-74.

102. Finnoff JT, Smith J, Nutz DJ, Grogg BE. A musculoskeletal ultrasound course for physical medicine and rehabilitation residents. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(1):56-69.
103. Yang CP, Lee CL, Chen TW, Lee S, Weng MC, Huang MH. Ultrasonographic findings in hemiplegic knees of stroke patients. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21(2):70-7.
104. Winalski CS, Gupta KB. Magnetic resonance imaging of focal articular cartilage lesions. *Top Magn Reson Imaging* 2003;14:131-44.
105. Tarhan S, Unlu Z. Magnetic resonance imaging and ultrasonographic evaluation of the patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol* 2003;22(3):181-8.
106. Lee SJ, Jacobson JA, Kim SM, Fessell D, Jiang Y, Dong Q, et al. Ultrasound and MRI of the peroneal tendons and associated pathology. *Skeletal Radiol* 2013;42:1191-200
107. Eryılmaz ÖG, Kara M, Tiftik T, Aksakal FN, Uzunlar Ö, Su FA, et al. Ultrasonographic measurement of the femoral cartilage thickness in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012;97(1):235-7.
108. Akkaya S, Akkaya N, Ozçakar L, Kılıç A, Sahin F, Atalay NS, et al. Ultrasonographic evaluation of the femoral cartilage thickness after unilateral arthroscopic partial meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;21(5):1104-10.
109. Akkaya N, Akkaya S, Ozçakar L, Demirkan F, Kiter E, Konukcu S, et al. Ultrasonographic measurement of the distal femoral cartilage thickness in patients with unilateral transtibial amputation. *Prosthet Orthot Int* 2013;37(4):268-74.

110. Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res* 2013;31(7):999-1006.
111. Sharif M, Kirwan JR, Elson CJ, Granell R, Clarke S. Suggestion of nonlinear or phasic progression of knee osteoarthritis based on measurements of serum cartilage oligomeric matrix protein levels over five years. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2479-88.
112. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB, Renner JB, Villaveces A, Casteel C, et al. Biomarkers of incident radiographic knee osteoarthritis: do they vary by chronic knee symptoms? *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2276-83.
113. Blumenfeld O, Williams FM, Hart DJ, Spector TD, Arden N, Livshits G. Association between cartilage and bone biomarkers and incidence of radiographic knee osteoarthritis (RKO) in UK females: a prospective study. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21(7):923-9.
114. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):619-26.
115. Sharif M, Granell R, Johansen J, Clarke S, Elson C, Kirwan JR. Serum cartilage oligomeric matrix protein and other biomarker profiles in tibiofemoral and patellofemoral osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(5):522-6.
116. Jordan JM, Luta G, Stabler T, Renner JB, Dragomir AD, Vilim V, et al. Ethnic and sex differences in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 2003;48(3):675-81.

117. El-Arman MM, El-Fayoumi G, El-Shal E, El-Boghdady I, El-Ghaweet A. Aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis. *HSS J* 2010;6(2):171-6.
118. Liphardt AM, Mündermann A, Koo S, Bäcker N, Andriacchi TP, Zange J, et al. Vibration training intervention to maintain cartilage thickness and serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) during immobilization. *Osteoarthritis and Cartilage* 2009;17:1598-1603
119. Andersson ML, Thorstensson CA, Roos EM, Petersson IF, Heinegård D, Saxne T. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2006;7:7-98.
120. Helmark IC, Mikkelsen UR, Borglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):126-35
121. Hunt MA, Pollock CL, Kraus VB, Saxne T, Peters S, Huebner JL, et al. Relationships amongst osteoarthritis biomarkers, dynamic knee joint load, and exercise: results from a randomized controlled pilot study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2013;14:115-21.
122. Jung YO, Do JH, Kang HJ, Yoo SA, Yoon CH, Kim HA, et al. Correlation of sonographic severity with biochemical markers of synovium and cartilage in knee osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(3):253-9.
123. Gungen G, Ardic F, Fundıkoğlu G, Rota S. The effect of mud pack therapy on serum YKL-40 and hsCRP levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2012;32(5):1235-44.

124. Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M, Jannausch M, Jiang Y, Garner P, et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict X-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(12):1609-14.
125. Kraus VB, Kepler TB, Stabler T, Renner J, Jordan J. First qualification study of serum biomarkers as indicators of total body burden of osteoarthritis. *Biomarkers and Osteoarthritis* 2010;5(3):e9739
126. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR, et al. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40:723-7.
127. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2004;63:200-5.
128. Sallı A, Uğurlu H, Emlık D. Diz osteoartritinde konsantrik, kombine konsantrik-eksantrik ve izometrik egzersizlerin semptomlar ve fonksiyonel kapasite üzerine etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006;52(2):61-7.
129. Mc Alindon TE, Cooper C, Kirwan JR, Dieppe PA. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1993;52:258-62.
130. Lankhorst GJ, Van De Stadt RJ, Van Der Korst JK. The relationships of functional capacity, pain and isometric and isokinetic torque in osteoarthrosis of the knee. *Scand J Rehabil Med* 1985;17:167-72.
131. Tan J, Balci N, Sepici V, Gener FA. Isokinetic and isometric strength in osteoarthrosis of the knee: A comparative study with healthy women. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74(5):364-9.

132. Fisher NM, Pendergast DR, Gresham GE, Calkins E. Muscle rehabilitation: Its effects on muscular and functional performance of patients with knee OA. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:367-74.
133. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1999;58(1):15-9.
134. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:752-7.
135. Quilty B, Tucker M, Campbell R, Dieppe P. Physiotherapy, including quadriceps exercises and patellar taping, for knee osteoarthritis with predominant patello-femoral joint involvement: randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2003;30(6):1311-7.
136. Van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RA, Bijl D, Voorn TB, Bijlsma JW. Effectiveness of exercise in patients with osteoarthritis of hip or knee: nine months' follow up. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1123-30.
137. Petrella RJ, Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheum* 2000;27:2215-21.
138. Dıraçoğlu D, Aydın R, Başkent A, Çelik A. Effects of kinesthesia and balance exercise in knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11:303-10.
139. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD004286.

140. Durmus D, Alayli G, Bayrak IK, Canturk F. Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2012;25(4):275-84.