



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTİNDE DÜŞÜK DOZ ULTRASON TEDAVİSİNİN

ETKİNLİĞİ

Dr. Muharrem MERT

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOARTRİTİNDE DÜŞÜK DOZ ULTRASON TEDAVİSİNİN

ETKİNLİĞİ

Dr. Muharrem MERT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Merih YURTKURAN

BURSA - 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	34
Bulgular.....	40
Sonuç ve Tartışma.....	53
Kaynaklar.....	63
Ekler	69
Teşekkür.....	72
Özgeçmiş.....	73

TÜRKÇE ÖZET

Diz osteoartriti (OA) kıkırdak dejenerasyonu ile giden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve ileri yaşlarda sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Düşük doz kesikli ultrason (US) tedavisi gibi kıkırdak rejenerasyonunu uyaran tedavilerin OA ilerlemesini yavaşlatarak diz OA kliniğine olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada düşük doz kesikli US tedavisinin klinik etkinliği ve plaseboya olan üstünlüğünün gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya yaşları 42-77 yaş arasında olan 45 hasta alındı. Hastalar iki gruba randomize edildi (Grup 1; 0,8 Watt/cm² %20 oranlı kesikli US + egzersiz, Grup 2; plasebo US + egzersiz). US tedavisi her iki dize günde 5'er dakika olmak üzere toplam 10 dakika, haftada 5 gün iki hafta süreyle toplam 10 seans uygulandı. Ek olarak her iki gruba diz eklem hareket açıklığı ve izometrik egzersizleri içeren egzersiz programı verildi. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası, ve tedaviden sonra 3. ayda olmak üzere VAS (Vizüel Analog Skala), WOMAC (West Ontario and McMaster Üniversitesi) OA indeksi ve genel sağlık ölçütü SF-36 (Short Form-36) değerlendirme ölçekleri ile değerlendirildiler.

Çalışmamız sonucunda hem tedavi hem de kontrol grubunda başlangıca göre VAS ve WOMAC OA indeksi bileşenlerinde anlamlı düzelmeler elde edildi. SF-36 ölçeğinde ise sadece tedavi grubunda başlangıca göre anlamlı düzelmeler elde edildi. Plasebo ile karşılaştırıldığında sadece 3. ay kontrollerde tedavi grubu lehine SF-36 ölçeğinin sosyal fonksiyon (p=0,026) ve emosyonel rol (p=0,026) alt ölçeklerinde anlamlı farklılık bulundu. Çalışma süresince hastalarda uygulanan ultrason tedavisine bağlı lokal ya da sistemik herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti, düşük doz kesikli ultrason, kondrosit dejenerasyonu

SUMMARY

Effect of Low Intensity Pulsed Ultrasound in Knee Osteoarthritis

Knee osteoarthritis (OA) is a frequent healthcare problem which affects the elderly population and worsen the health-quality and characterised by cartilage degeneration. LIPUS can slow down the OA progression and may have benefit clinical effects. We aimed in this study to demonstrate the clinical effects of LIPUS and superiority to placebo in knee OA.

45 patients included in this study (Age:42-77 year). Patients randomised into two groups (Study group: 0,8 Watt/cm² %20 pulsed US + exercise; Control group:Sham US + exercise). LIPUS therapy applied to all patients 5 minutes for each knees amount 10 minutes in 10 sessions in two weeks (5 sessions per week). An exercise program added which includes isometric and range of motion exercises for each groups. Patients evaluated before and after LIPUS therapy and 3rd month control by three times. The assesment tools was, VAS (Visual Analog Scale), WOMAC (West Ontario and McMaster Universities) OA index and SF-36 (Short Form-36).

There was significant results in VAS and WOMAC scales according to baseline at study and control group. But there was a significant result only at study group according to baseline in SF-36. According to placebo US there was significant results only at 3rd month control in SF-36 social function (p=0.026) and emotional role (p=0.026) subscales. There was no local or sistemic adverse effects all of the study.

Keywords: Knee osteoarthritis, (LIPUS) , Cartilage Degeneration

GİRİŞ

Osteoartrit (OA); yavaş progresyon gösteren monoartiküler veya poliartiküler tutulumlu sinovyal, diartrodial ve özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan, kırıldak harabiyeti, osteofit formasyonu ve subkondral skleroz ile karakterize, non-inflamatuar, kronik, dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1).

OA prevalansı yaşla birlikte artar (2). OA, tüm dünyada yaygın olan, her iki cins ve tüm ırkları etkileyen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada diz osteoartritinin 45 yaş üzeri erişkinlerin %28'ini, 65 yaş üzeri erişkinlerin ise %37'sini etkilediği gösterilmiştir (3,4).

2008 OARSI (Osteoarthritis Research Society International) kalça ve diz OA tedavi hedefleri; eklem ağrısı ve sertliğini azaltmak, eklem mobilitesini korumak ve artırmak, fiziksel yetersizliği ve engelliliği azaltmak, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmak, eklem hasarının ilerlemesini kısıtlamak ve hastaları hastalığın doğası ve yönetimi konusunda bilgilendirmek olarak özetlenmiştir (5). Günümüzde tedavide NSAİ (Non-Steroid-Anti-İnflamatuar) ilaçlar, fizik tedavi ajanları, egzersiz, intraartiküler steroid ve hyaluronik asit uygulamaları ve kondroprotektif ilaçlar kullanılmaktadır (6,7).

Ultrason (US) tedavisi pek çok ülkede yaygın olarak kullanılan fizik tedavi ajanıdır. Bu tedavi ajanı ile yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak yumuşak dokularda termal ve mekanik etkiler oluşturulmaktadır ve bu etkiler neticesinde doku iyileşmesi, inflamasyonun azalması, kan akımının artırılması, metabolik aktivitenin artırılması ve ağrının azaltılması amaçlanmaktadır(8). Bu sebeple US tedavisi diz osteoartriti tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olabilmektedir (8). 2010 yılında yayınlanmış bir meta-analizde diz osteoartritinde ağrının azaltılması ve fiziksel fonksiyonların artırılması üzerine ultrason tedavisinin etkinliği araştırılmıştır (8). Bu meta-analize altı küçük çalışma dahil edilmiştir ve toplam hasta sayısı 378'dir. Meta-analizin sonucunda US tedavisi; diz osteoartritinde ağrının

azaltılmasında ve fiziksel fonksiyonların artırılmasında etkili olabilir denilmiştir (8). 2010 yılında yayınlanmış olan güncel bir Cochrane derlemesinde diz osteoartritinin tedavisinde US tedavisinin diz ağrısının azaltılması ve diz fonksiyonelliğinin artırılması üzerine olumlu etkilerinin olabileceği söylenmiştir. Yine aynı derlemede diz osteoartritte US tedavisinin muhtemel olumlu etkilerine dayanılarak klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanıldığı belirtilmiştir (9). Bununla birlikte diz osteoartritte US tedavisinin etkinliğinin kanıt düzeyinin düşük olduğu ve iyi dizayn edilmiş kaliteli çalışmaların gerekli olduğu vurgulanmıştır (9).

İn vitro (10-16) ve in vivo (17-20) çalışmalarda düşük doz kesikli ultrasonun (0.03-0.62 Watt/cm²) ürettiği mekanik uyarının insan hücre kültürlerinde ve kartilaj yaralanmalı hayvan modellerinde kondrojenезisi sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar göstermektedir ki erken osteoartritte düşük doz kesikli ultrason uygulaması ile kartilaj onarımı sağlanarak osteoartrit ilerlemesi yavaşlatılabilir.

Biz bu çalışmada düşük doz (0,8 Watt/cm², 1 Mhz) kesikli US (%20 oranlı) tedavisinin diz osteoartritli hastalarda ağrının azaltılması ve eklem fonksiyonlarının ve yaşam kalitesinin artırılması üzerine etkilerinin, VAS (Vizüel Analog Skala), WOMAC (Western Ontario McMaster University) OA indeksi ve genel sağlık ölçütü SF-36 (Short Form-36) gibi standardize edilmiş değerlendirme ölçekleri ile değerlendirilmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Diz Eklem Anatomisi

Diz eklemi vücuttaki en büyük sinovyal eklemdir. Hareketliliğinin fazla olması instabiliteye yatkınlık oluşturmaktadır. İnstabilitenin önüne kompleks bir ligament ağı ile geçilmiştir. Bu eklem femur, tibia ve patellanın kemik dokuyu oluşturduğu kas gücü ile desteklenen ve ligamentlerle stabilitesi artırılan bir eklemdir (21).

Femurun diz eklemine oluşturulan distal ucu iki kondilden oluşmuştur ve interkondiler çentik her iki kondili birleştirir. Kondillerin yan tarafında kas ve ligamanların yapıştıkları medial ve lateral epikondiller bulunur. Tibianın eklem yüzü, medial ve lateral tibia kondilleri ile bunları birbirinden ayıran eminentia interchondylaris'den oluşur. Medial kondil transvers düzlemde içbükey, lateral kondil ise hafif dışbükeydir (21).

Diz eklemi patellofemoral, medial tibiofemoral ve lateral tibiofemoral olmak üzere üç temel fonksiyonel kompartmandan oluşur. Patellofemoral kompartman patella ile femur trokleası tarafından oluşturulur. Dizin ön yüzündedir ve patella troklea üzerinde kolayca lokalize edilebilir. Medial femoral kondil, medial menisküs ve konkav medial tibia kondili medial tibiofemoral kompartmanı oluştururken, lateral femur kondil, lateral menisküs ve lateral tibia kondili ise lateral tibiofemoral kompartmanı oluşturur (21).

Temel olarak fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerine olanak veren diz, menteşe tipi eklem özelliklerini taşır. Anatomik yapısı nedeniyle, eklemde stabilitesi statik (kapsül ve bağlar) ve dinamik (kas ve tendonlar) yapılar tarafından sağlanır. Fleksiyon hareketinde küçük oranda eklemde istemli rotasyon hareketi yaptırılabilir. Ancak tam ekstansiyonda tibial eminentia'lar interkondiler çentiğe yerleşerek eklemi kilitleyebilir ve eklemde rotasyon hareketine izin vermez. Ayrıca femoral kondillerin büyüklük, şekil ve horizontal düzlemde yerleşim farklılıkları nedeniyle ekstansiyon hareketinin sonuna doğru femurda medial, tibiada ise lateral rotasyon pasif olarak gerçekleşir (21).

Eklem kapsülü femur distal ucu ve tibia proksimal ucuna tutunan ve önde patella ile sınırlanan değişken kalınlıkta fibröz bir yapıdır. Arkada oblik popliteal ligaman ile desteklenmiştir, önde kuadriseps tendonu ve infrapatellar tendon ile bütünleşir. Eklem kapsülünün iç yüzünde yer alan sinovyal zar menisküsler dışında tüm intraartiküler yapıları örter. Eklem kapsülü ön çapraz bağlar ve yan bağlar; varus, valgus stabilitesini ve rotasyonel stabiliteyi sağlar ve bu yapılar tibianın aşırı dışa rotasyonunu engellerler (21).

Dizin Bağları

I. Lig. kollaterale fibulare (Dış yan bağ): Yukarıda femur dış kondiline, aşağıda fibula başına tutunur.

II. Lig. kollaterale tibiale (İç yan bağ): Yukarıda femur iç kısmına, aşağıda tibia iç kondiline tutunur.

III. Lig. popliteum obliquum: M. semimembranosus'un tendon uzantısı olan bu bağ eklem kapsülüne sıkıca tutunur.

IV. Lig. krukiatum anterior (ön çapraz bağ): Fleksiyon pozisyonunda, femurun tibia üzerinden arkaya kaymasını engeller.

V. Lig. krukiatum posterior (arka çapraz bağ): Bu bağın ön lifleri ekstansiyonda gevşer, fleksiyonda gerilir. Arka lifleri ise; ekstansiyonda gerilip, fleksiyonda gevşer. Bu bağ femurun tibia üzerinden öne kaymasını engeller (21).

Bursalar

Diz eklemi ile ilgili birçok bursa bulunur. Bursalar kemik ile kemiğin hemen üzerindeki deri, kas ve kas kirişleri arasında yer alır. Bursalar sürtünmeyi azaltarak hareketi kolaylaştırırlar. Sinovial membran kapsülün iç yüzünü örter, birçok girinti ve bursaları oluşturur. Bursalar genellikle eklem boşluğu ile ilişkilidirler ancak bazı hallerde kapsülle ayrılıp bağımsız hale gelirler. Bursalar, sinovial sıvı ile dolu olup, su minderi görevi yaparlar.

Suprapatellar bursa; kuadriseps femoris kası kirişi ile femur arasında bulunur (21). Eklem boşluğu ile bağlantılı olduğu için diz ekleminde effüzyon olduğunda bu bursa da etkilenir (22). Prepatellar bursa; patellanın alt, patellar ligamentin üst-ön tarafı ile deri arasında bulunur. İnfrapatellar bursa; yüzeysel ve derin olmak üzere iki tanedir. Yüzeysel olan patellar ligaman alt yarısı ile deri arasında bulunur. Derin olan ise, tibia ile patellar ligaman arasında bulunur. Anserin bursa; grasilis, sartorius, semitendinosus kaslarının müşterek sonlanma kirişi olan pes anserinus ile tibia arasında bulunur. Tibial tüberkülün hemen medialindedir, bursit geliştiiği zaman effüzyon ve kalınlaşma hissedilir (22). Ayrıca dizin arka tarafında resessus subpopliteus, semimembranosus kası bursası, biceps femoris kasının sonlanma yerinde,

gastroknemius kasının lateral başı ile femur arasında ve gastroknemiusun medial başı ile femur arasında da bursalar bulunur (21).

Menisküsler

Tibial ve femoral eklem yüzlerinin birbirine daha iyi uymasını sağlamak için diz eklemi iki adet fibrokartilaginöz yapıda menisküs içerir. Medial menisküs yarım ay, lateral menisküs ise daha dairesel biçimdedir. Her iki menisküs fibröz olarak ön ve arkada incelerek sonlanır. Bunlara ön ve arka boynuz adları verilir. Her iki menisküsün ön boynuzları önde transvers ligament denilen kalın bir bağla birbirlerine bağlanır. İç menisküsün kenarları dış menisküse göre daha kalındır. Ön boynuzu tibiada interkondiler tümseğinin hemen önüne ve ön çapraz bağa yapışır. Arka boynuz ise daha kalın olup, interkondiler tümseğinin arka kısmına ve arka çapraz bağa yapışır. İç menisküsün periferik kısmı medial kapsüle yapışır. Dairesel yapıdaki dış menisküs daha eşit genişlikte ve tibia platosunun üçte ikisini örtecek şekildedir. Dolayısıyla tibiayı örten alanı iç menisküsten daha fazladır. Ön boynuzu interkondiler çıkıntı önüne ve ön çapraz bağ lateraline doğru uzanarak yapışır. Arka boynuz ise interkondiler çıkıntı arkasına ve iç menisküs arka yapışma yeri önüne yapışır. Dış menisküs iç menisküse göre daha mobildir ve bu nedenle daha az yaralanır (21).

Menisküslerin 1/3 periferik parçasının vasküler beslenmesi vardır. 2/3'lük fibrokartilaginöz yapı avaskülerdir (23). Menisküsler kapsüller pleksustan gelen sinirlerle innerve olur (21).

Menisküslerin beslenme, sinovyal sıvı hareketi, şok absorpsiyonu, stabilite, yük taşıma, hareket kontrolü, temas alanının genişletilmesi, sinovyal sıkışmanın önlenmesi gibi görevleri vardır (21).

Kaslar

Diz ekleminin hareketini sağlayan üç grup kas vardır.

Primer Ekstansörler: Bu kaslar uyluk ön yüzünde yer alırlar. Bunlardan dizin ekstansiyon ve stabilizasyonunda en önemli rolü quadriceps femoris (rektus femoris, vastus medialis, intermedius ve lateralis kası) alır. M. rectus femoris krista iliaka anterior inferiorundan başlar böylece hem kalça

fleksörü hem diz ekstansörü olarak rol oynar. Bu kaslar ortak bir tendon oluşturarak tuberositas tibiaya ligamentum patella olarak bağlanırlar (21).

Primer Fleksörler: Posterior kompartmanda yer alan semimembranöz, semitendinöz, biceps femoris, grasilis ve tensor fascia lata kaslarıdır. Ayrıca sartorius kası ön kompartmanda bulunmasına rağmen dize fleksiyon yaptırır (21).

Rotasyon ve Rotator Kaslar: Dizin fleksörleri aynı zamanda rotatorlarıdır. Biceps femoris iki başlı bir kas olup, ortak bir tendonla devam eder. Fibula başı, ligamentum kollateralis fibularis ve tibianın lateral kondiline yapışır. Diz ekleminin dışa rotasyonunda primer fonksiyonu olan kas, biceps femorisin kısa başıdır. Tensor fascia lata da bu kasa yardımcı görevdedir. İç rotasyonda ise primer kaslar; semitendinosus ve popliteustur. Semimembranosus, sartorius ve grasilis bu kaslara yardımcıdır (21).

Innervasyon

Dizin anterior kompartman kaslarının innervasyonu: Femoral sinir tarafından sağlanır. Bu sinirin motor dalları; sartorius, rektus femoris, vastus medialis, vastus intermedius ve vastus lateralis kaslarını innerve eder (21).

Dizin posterior kompartman kaslarının innervasyonu: Lomber pleksustan gelen obturator sinir (L2-4) ile sakral pleksustan gelen siyatik sinir (L3-S3) tarafından sağlanır. Obturator sinir genellikle adduktor kaslara dal verir. Siyatik sinir; hamstring grubu kasları innerve eder ve buna ek olarak bacakta dermatomlara duysal dal verir. Tibial sinir; semimembranosus, semitendinosus, biceps femoris uzun başı, adduktor magnusun posterior bölgesine dal verir. Biceps femorisin kısa başının motor innervasyonunu da peroneal sinir sağlar.

Diz anterior bölgesinin deri duyusu anterior femoral kutanöz sinir, arka bölgesinin duyusu posterior femoral kutanöz sinir, lateral kenarının ise lateral femoral kutanöz sinir olmak üzere femoral sinirin yüzeyel dalları tarafından sağlanır. Diz ekleminde eklem kıkırdağı duyu lifi taşımaz (21).

Vaskülarizasyon

Arteria femoralis alt ekstremitiyi besleyen ana arterdir. A. Poplitea, a. tibialis posterior ve anteriorun yanı sıra yan dallar da verir. Bu yan dallar; a.

suralis superficialis, a. suralis, a. genu superior medialis ve lateralis, a. genu media, inferior ve lateralistir. Bu arterlerin hepsi diz eklemine saran "rete artikulare genu" denilen diz anastomozunu yaparlar. Popliteal arterin orta genikular dalı, menisküsün çevresini dolaşır ve sadece menisküsün 1/3 dış kısmına küçük anastomoz yapmayan dallar gönderir (21).

Diz Eklemine Mekanığı

Anatomik olarak diartrodial menteşe tipi bir eklem olarak kabul edilen diz eklemi femur kondillerinin tam paralel olmaması ve tibianın interkondiler yapısının da etkisiyle vücudun en karmaşık eklemidir (24). Dizin stabilizasyonu, eklem kapsülü, patellar bağ, iç ve yan bağlar, ön ve arka çapraz bağlarca sağlanır (25). Kas hareketi eklemine birincil olarak stabilizasyonunda etkilidir. Bağlar pasif stabilizasyonda görev alır. Kas, eklem hareketini aktif halde kontrol ederken, bağlardan daha büyük bir kuvvetle, oluşabilecek yırtıklara engel olur (26). Diz eklemine fleksiyonu ve ekstansiyonu sırasında tibia femur üzerinden kayarak hareket eder ve aynı zamanda rotasyon hareketi yapar. Dizin ilk 20°'lik fleksiyon hareketi dış kondilde sallanma, 20°'den sonra ise kayma hareketi ile meydana gelir. Dizin 20°'lik fleksiyon hareketinden sonra bağlar gevşer, böylece hem kayma hemde rotasyon hareketi ortaya çıkar. En fazla aksiyel rotasyon hareketi diz ekstansiyonunun son 30-40°'sinde ve fleksiyonun sonunda olur. Diz 90° fleksiyonda iken tibia 40° rotasyon yapabilir. Diz tam ekstansiyonda rotasyon yapamaz. Fleksiyon-ekstansiyon sırasında tibia daha uzun olan femurun iç kondilinin şeklini izler, femur tibia üzerinden kayarken dış kondil yüzeyinin kenarına gelince durur. Ancak lateral kondile göre eğimi ve uzunluğu daha fazla olan iç kondil üzerinde hareket etmeye devam eder. Ekstansiyon sırasında tibia femur üzerinde patella genişliğinin yarısı kadar bir dış rotasyon yapar. Tam ekstansiyondaki diz fleksiyona gelirken aynı anda tibiada iç rotasyon başlar, kapsüler bağlar gevşer ve tibia femur üzerinden arkaya doğru kayar. Daha sonra femur kondillerinin yuvarlak olan arka yüzleri tibial plato üzerine gelir, arka çapraz bağ gerginleşir ve daha fazla kaymayı önleyerek tibianın femur etrafında dönmesini sağlar (24).

Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağı avaskülerdir. Beslenmesi büyük ölçüde eklem sıvısından difüzyon yolu ile olmakla birlikte üzerine oturduğu subkondral kemikten de az da olsa damarsal beslenmesi vardır. Eklem kıkırdağı aynı zamanda alenfatik ve anöraldir. İçinde nöral yapıların olmaması nedeni ile canlılar hareket esnasında veya yürürken ağrı duymazlar. Eklem kıkırdağının herhangi bir nedenle ortadan kalkması alttaki subkondral kemiğin ortaya çıkmasına neden olur. Subkondral kemik içinde nöral yapılar yer aldığı için hasta eklem hareketi esnasında ağrı duyar ve giderek ağrı ve beraberindeki diğer patolojik değişiklikler artar.

Eklem kıkırdağının başlıca fonksiyonları mekanik yük nedeni ile oluşan stresleri absorbe ederek eklem yüzlerine eşit olarak dağıtmak ve pürüzsüz bir ağırlık taşıma yüzeyi oluşturarak eklem hareketi esnasında oluşan sürtünmeyi azaltmaktır (27).

Erişkin eklem kıkırdağının sadece %5'i hücrelerden oluşur. Normal kıkırdak matriksi hiperhidratedir. Su oranı %65-80 oranında değişmektedir. Matriks başlıca iki makromoleküler yapıdan oluşur.

1- Proteoglikanlar

2- Kollajen

1- Proteoglikanlar: Eklem kıkırdağının esnekliğini ve basınca karşı dayanıklılığını sağlayan en önemli yapıdır. Eklem kıkırdağının ve proteoglikanların oluşumunu sağlayan glikozaminoglikanlar (GAG= mukopolisakkaridler), keratan sülfat ve kondroitin sülfattır. Normal erişkin kıkırdağında kondroitin sülfat yoğunken, olgunlaşmamış kıkırdak kondroitin 4 sülfat içerir. Bu sülfatlanmış GAG'ların yanı sıra kıkırdak, küçük miktarda, proteoglikan (PG) agregasyonunda temel rol oynayan hyalüronik asit (HA) içermektedir.

Kondroitin sülfat ve keratan sülfatın birbirlerine oranları kıkırdağın derinliğine göre değişir. Derin katmanlarda keratan sülfat toplam GAG'ların büyük bir bölümünü oluşturur. GAG'lar derinin ve kıkırdağın yük taşıyan bölgelerinde daha yoğun olarak bulunmaktadır. Kondroitin sülfat ve keratan

sülfat eklem içerisinde proteoglikan agregatları oluşturmak üzere hyalüronik asitle bağlayıcı protein aracılığı ile birleşirler (27).

Proteoglikanlar iki milyon dalton ağırlığında makromoleküllerdir. GAG'lar aniyonik olduğu için PG molekülü büyük bir elektronegatif alana ve hidrofilik özelliğe sahiptir. Yüksek oranda hidrate olması, kompresif güçlere karşı kırık dokusuna elastik destek kazandırmaktadır.

2- Kollajen: Kollajen lifleri kırıkdağı gerici güçlere karşı koyarak proteoglikanları bir arada tutar. Kollajen lifler eklem kırıkdağının üst tabakasında yüzeye paralel demet ve levhalar halinde dizilirken, kalsifiye tabakada dikey olarak seyreder ve kemiğe tutunur. Bu yapılanma eklem hareketi sırasında zedeleyici güçlere karşı koruma sağlamaktadır. Yüzeysel katlarda daha çok bulunan kollajen miktarı kişiden kişiye değişmektedir. Normal eklemden en fazla tip II kollajen bulunmaktadır. Az miktarda da tip V, VI, IX, X, XI bulunmaktadır. Kollajen tip IX, kovalent bağlarla tip II fibrillerinin yüzeyine bağlanmaktadır (27).

Tablo-1: Eklem kırıkdağının biyokimyasal dağılımı.

<u>Toplam Ağırlık</u>	<u>%</u>
Su	66-78
Katı	22-34
<u>Kuru Ağırlık</u>	
İnorganik (Hidroksiapatit ve benzerleri)	5-6
Organik	
Kollajen (Tip II)	48-62
Proteoglikan	22-38
Nonkollajenöz matrix proteinleri	5-15
Minör kollajenler	< 5
Lipit	< 1
Hyaluronat ve diğer sakkaritler	< 1
Kondronektin	< 1

Histolojik olarak eklem kıkırdagı dört tabakadan oluşur:

Yüzeyel Tabaka (Tanjansiyel tabaka)

En yüzeyde yer alan ve eklem boşluğuna komşu bölgedir. Bu zonda kollajen ve hücrelerin ara maddeye oranı göreceli olarak daha yüksektir. Eklem basıncı ve gerilme güçlerine en fazla maruz kalan bölgesidir. Eklem yüzeyini hücre olmayan, polisakkarit içeren ince fibril tabakası örter. Fibronektin ve su miktarı bu tabakada en fazla bulunur. Yoğun kollajen fibrilleri, gerilmeye karşı direnci sağlar ve sinovyal sıvı ve kıkırdak arasında bariyer görevi yaparak, immun sistemden etkin şekilde izolasyonu sağlar (27).

Orta Tabaka (Transisyonel tabaka)

Yüzeyel tabakaya göre daha büyük çaplı, daha az organize kollajen fibriller içerir. Kıkırdak hücreleri daha seyrek ve daha yuvarlak görünümlüdür. PG daha yüksek konsantrasyonda, su ve kollajen daha düşük miktardadır (27).

Derin Tabaka (Radial tabaka)

Tüm eklem kıkırdagının 2/3'ünü oluşturan en geniş zondur. Hücre sayısı en azdır. Kıkırdak hücreleri elipsoid şekilli, eklem yüzeyine dik kısa, düzensiz kolonlar oluştururlar. PG yüksek konsantrasyonda, su daha düşük miktardadır. Büyük çaplı kollajen içerirler (27).

Kalsifiye Kıkırdak Tabakası

Subkondral kemiğe en yakın, eklem boşluğuna göre en derinde yer alan zondur. Kıkırdak hücreleri azdır. Kalsifik materyalin daha ağır çöktüğü bu tabakada hücrelerin fonksiyonları da sınırlıdır. Kıkırdagın subkondral kemiğe bağlanmasını sağlayan kalsifiye tabaka, kemikle kıkırdak arası özelliklere sahip olup, vasküler tutulumla dirençlidir (27).

OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdagında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz ve sinovyal membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile karakterize

dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Ciddi morbiditeye yol açan, prevalansı yaşla beraber artan ve en sık görülen eklem hastalığıdır (28).

Epidemiyoloji ve Prevalansı

OA, tüm dünyada yaygın olan, her iki cins ve tüm ırkları etkileyen bir hastalıktır. Yaşam süresinin artması ile önemi daha da artmaktadır.

Farklı eklemler arasında prevalansı çok değişiktir. Periferal eklemlerde en sık eller, dizler ve kalçalar tutulur. Prevalansı ellerde ve dizlerde 75 yaşına kadar artar, daha sonra bu artış gözlenmez. Radyolojik olarak el eklemlerinin OA'i, yaşları 40-49 arasındaki bireylerin %10'unda, 70 yaş üzerindeki bireylerin de, kadınlarda %90'ında, erkeklerde % 80'inden fazlasında görülür. Kalça eklemlerinin OA prevalansı diz ve parmağa göre daha düşüktür (29).

OA Etyopatogenezi

OA etyolojisinden seks, ırk, genetik, travma, mesleki ve çevresel faktörler gibi birçok primer ve sekonder faktör sorumludur. Tüm bu faktörlerin bir araya gelmesi ya da tek tek etkileri ile eklem kıkırdağı ve subkondral kemik arasındaki denge bozularak kıkırdak yıkımı oluşmaktadır. Bu da inflamatuvar yanıtı başlatarak yeniden yapılanmaya neden olmaktadır (30).

Osteoartritin patogenezi henüz yeterince anlaşılamamıştır. Fokal kaybı başlatan ve devam ettiren faktörler açık değildir. OA'in kemikten veya kıkırdaktan mı, yoksa aynı anda her ikisinden birlikte mi başladığı konusu açık değildir (31). Ancak ilk olay büyük bir olasılıkla mekanik yüklere cevap olarak kıkırdağın asıl yapısal elemanları olan proteoglikan ve tip II kollajen sentezinde artma ile birlikte kondrositlerin mitozu uğraması sonucu başlamaktadır (32).

OA'in erken dönemde PG doku içeriğinde azalma olmakla birlikte PG sentezi artar. Bu artışa karşın doku içeriğinde azalma olması PG katabolizmasının arttığını gösterir. Hastalık ciddi boyutlara vardığında kondrositin tamamen tükenmesine bağlı olarak sentez birden düşer. Proteoglikan doku içeriği ve agregasyonu azalır, proteoglikanın eklem kıkırdağından ayrılması artar, kondroitin sülfat zincir uzunluğunda azalma olur ve sonuçta GAG bileşiminde değişme meydana gelir. Böylece PG'lar kondroitin sülfata oranla daha az keratan sülfat, kondroitin 6 sülfata oranla

daha çok kondroitin 4 sülfat içerir. PG'lar su alarak şişer ve agregasyonunda bozulma meydana gelir. Hastalığın ilerlemesi ile aylar içerisinde fokal kırıkta ülsereasyonu ve kondroitin sülfat zincir boyunda kısalma görülür. PG kaybı önemli boyutlara ulaştınca su içeriği normalin altına düşer, kırıkta basınca dayanıklılığı ve elastikiyeti azalarak hidrolik geçirgenliğinde artış olur. İnterstisyel sıvı kaybı ve kırıktan molekül diffüzyonu artar (32).

OA'de kollajen sentezi de normalden fazladır. Kondrosit yıkımı arttıkça kollajen sentezi de azalmaktadır. İnsan OA kırıkta kollejenolitik aktivite gösterilmiştir. Bu aktivite tripsine bağlı inhibitör bir mekanizma ile gerçekleşmektedir.

Sonuçta PG kaybı ve kollajen yapısında bozulma ile kırıkta hem mekanik güçlere dayanıklılığı azalır, hem de lubrikasyon özelliği bozulur ve kırıkta pürüzlü ve aşınmış bir görünüm ortaya çıkar. Kırıkta makroskopik olarak fibrilasyon, çatlak, erozyon veya ülsereasyon görülebilir.

Patogeneizde ikinci olay, subkondral osteoblast aktivasyonu ile yeni kemik oluşumdur. Subkondral kemik artışı ile kemik daha sert hale gelerek mikrofraktürlerin oluşumuna neden olabilir.

Üçüncü olay, osteofit formasyonuna neden olan sinovyal hücre metaplazisidir.

Dördüncü olay ise kist formasyonunun oluşumdur.

Olay, kırıkta kemik ve sinovyal membranda meydana gelen rejenerasyon sürecinin tamamlanması ile sonuçlanır (32).

OA'de matrix yıkımına neden olan ilk adım ekstraselüler yapıdır ve sıklıkla matriks metalloproteinazları (MMP) ile nötral pH'da işlev gören plazminojen aktivatörlerini içerir. Matrix parçacıkları intraselüler lizozomal sistemde fagosite olurlar. Bu sistem prokinazların üretimi, aktivatörler ve inhibitörleri içeren hücre-hücre, hücre-matriks etkileşimleri ile düzenlenir. OA'de bu regülatör mekanizma bozulmuştur. Yıkımda en önemli rolü MMP'lar oynar (33) (Tablo-2).

Tablo-2: Matriks metalloproteinazlar ve etkili oldukları zonlar.

Yüzeysel zon	→ Artmış kollajen yarığı, azalan kollajen içeriğı, artan MMP 1,2,3,9,13, catepsin B
Üst orta zon	→ Azalan proteinaz inhibitörleri
Alt orta zon	→ Kollajen sentezinde artma, agregan sentezinde artma
Alt zon	→ Kollajen ve agreganda periselüler kayıp.

Kıkırdak kaybında, katabolik sitokinler anabolik sitokinlere göre daha baskındır. Katabolik sitokinlerden interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α), kıkırdak yıkımını uyarır ve osteoartriti olmayan kıkırdağa göre osteoartritli kıkırdakta yıkıcı etkilerini daha çok gösterir. OA'li kıkırdakta TNF- α daha fazladır ve aynı eklemdede farklı yörelerdeki TNF reseptör sayısı ile bu reseptörlerin TNF- α 'ya duyarlılığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. IL-6 ve IL-1 OA'li kondrositlerde TNF reseptör düzeyini değiştirerek etkili olmaktadır (32).

Sınıflandırma

Osteoartritin sınıflandırması nedenlerine ve major predispozan faktörlere bağlı olarak primer ve sekonder olarak yapılabilir. Primer osteoartrit en sık görülen tipidir ve tanımlanabilen etiyolojisi yoktur. Ayrıca eklem tutulumuna ve spesifik özelliğın varlığına göre yapılan sınıflandırmalar da vardır (34).

Etyolojiye Göre Sınıflandırma (35)

I-Primer: İdiyopatik

A- Lokalize

- 1- Eller (interfalangeal ve 1. karpometakarpal eklemler)
- 2- Ayak (metatarsofalangeal eklem)
- 3- Diz (medial, lateral, patellofemoral)
- 4- Kalça (superolateral, superomedial, medial)
- 5- Omurga (apofizyal)
- 6- Diğer bölgeler (omuz, dirsek, el ve ayak bileği)

B- Generalize (Kellgren's Sendromu)

II-Sekonder

A- Travmatik (Akut, tekrarlayıcı-iş uğraşı, spor, post operatif)

B- Konjenital ve gelişimsel hastalıklar (Kondrodisplazi, epifizyal displazi, konjenital eklem dislokasyonları, Perthes, epifizyoliz vb)

C- Metabolik ve metabolik hastalıklar (Akromegali, okronozis, hemakromatozis, kristal depo hastalıkları)

D- Diğer kemik ve eklem hastalıkları (hipermobilite sendromları, bağ dokusu hastalıkları, mukopolisakkaridozlar)

E- Nöropatik artropati (Charcot eklemi)

F- Yangı sonrası durumlar (enfeksiyon, inflamatuvar artropatiler)

G- Diğer durumlar.

Eklem Tutulumuna Göre Sınıflandırma (36)

1- Monoartiküler, oligoartiküler veya poliartiküler (generalize)

2- Belli eklem ve eklemde belli bölgesinin tutulması

a- Kalça (üst uç, mediyal uç veya konsantrik)

b- Diz (mediyal, lateral, patellofemoral kompartmanlar)

c- El (interfalangeal eklemler, başparmak karpometakarpal eklem)

d- Vertebra (apofizyal eklemler veya intervertebral disk aralığı)

e- Diğerleri

Spesifik Özelliğin Varlığına Göre Sınıflandırma (36)

1- İnflamatuvar osteoartrit

2- Eroziv osteoartrit

3- Atrofik veya destrüktif osteoartrit

4- Kondrokalsinoz ile birlikte görülen osteoartrit

5- Diğerleri

Klinik Belirti ve Bulgular

Primer osteoartrite bağlı semptomların ortaya çıkması genellikle 40 yaşın üzerinde görülür ve semptomların sıklığı ve şiddeti yaşla beraber artar.

Tablo-3: Osteoartrit semptom ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
Ağrı	Hassasiyet
Tutukluk	Hareket limitasyonu
Fonksiyonel kısıtlanma	Krepitasyon
Şişlik	Eklem kenarında genişleme
İnstabilite	Yürüme bozukluğu
Deformite	Deformite
Güçsüzlük	İnstabilite

Ağrı: OA'in en önemli semptomudur. Tutulan eklem yanı sıra yaş ve cins de ağrıyı etkilemektedir (37). Başlangıçta eklem kullanımı ile ortaya çıkar, dinlenmekle geçer ve lokalizedir. Hastalık ilerledikçe minimal hareketle ortaya çıkar, tüm günü kaplayabilir. İyi lokalize edilemez ve sızı şeklinde duyulur. Daha ileri olgularda kasların eklem koruyucu desteğinin ortadan kalkmasına bağlı olarak gece ağrıları meydana gelir ve hastayı uykudan uyandırır. Ağrının birçok nedeni vardır. Eklem kıkırdağı sinirsiz olduğu için ağrı kıkırdak dışı nedenlerden kaynaklanır. Bunlar marjinal kemik proliferasyonu sonucu periost elevasyonu, venöz dolgunluk ve intratrabeküler basınç artışı, trabeküler mikrofraktürler, bağ ve kapsülün gerilmesi, sinovyal villüslerin sıkışması veya aşınmasıdır (37).

Sinovit ve kapsülit de ağrıya katkıda bulunur. Duyu sinirleri ile donanmış tendon ve fasya ağrının en önemli kaynağıdır. Eklem çevresini saran kasların spazmı ya da komşu sinirler üzerindeki basınç da ağrıya yol açabilir (37).

Tutukluk: Hastalar özellikle sabah uyaandıklarında veya bir istirahat döneminden sonra aktivite gösterdiklerinde tutukluk hissederler. Tutukluk süresi 30 dakikanın altındadır. Zamanla eklemde uyumsuzluk ve kapsüller fibrozis nedeniyle, eklem katığı sürekli hale gelir. Eklem katılığının kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak kapsüller kalınlaşma veya periartiküler değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (38,39).

Hareket Kısıtlılığı veya Kaybı: Hastalığın ileri aşamalarında eklem yüzeyindeki düzensizlik, kas spazmı ve kontraktürü, kapsüler kontraktür, osteofit veya serbest parçacığa bağlı mekanik blok nedeni ile oluşur (38).

Krepitasyon: Eklem hareketi sırasında ince veya kaba sesler biçiminde duyulur. Kıkırdak kaybı ve eklem yüzeyinde düzensizlik nedeni ile meydana gelir.

Eklem şişliği: Kıkırdak veya kemikte marjinal proliferatif değişiklikler veya sekonder sinovit nedeni ile sinovyal sıvıdaki artışa bağlı olarak meydana gelebilir.

Deformite ve Sublüksasyonlar: Hastalığın ileri dönemlerinde kıkırdak kaybı, subkondral kemik çökmesi, kemik kistleri ve kemik büyümesi nedeni ile ortaya çıkarlar (39).

Laboratuvar Bulguları

Osteoartrit için özgül bir tanısal test yoktur. Komplikasyonsuz OA'da rutin laboratuvar testleri normaldir. Laboratuvar testleri diğer hastalıkları ekarte etmek için kullanılır. Sinovyal sıvıda hafif enflamasyona ait nonspesifik bulgular görülür. Hacimde artış, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde artış görülür (40) (Tablo-4).

Tablo-4: Normal ve OA'li sinovyal sıvı bulguları.

	Normal	OA
Volüm (ml)	< 4	Sıklıkla > 4
Renk	Şeffaf, açık beyaz	Ksantokromik
Müsin pıhtısı	İyi	Orta-iyi
Viskotize	Çok yüksek	Yüksek
Toplam lökosit (mm ³)	13-180	20-3600
PMNL	< 25 (Her sahada)	< 25 (Her sahada)
Toplam protein	1,1-3 mg/dL	1,3-4.9 mg/dL

Radyolojik Bulgular

Radyografi; Osteoartritte en önemli görüntüleme yöntemidir. Sık görülen bulgular; Eklem aralığında daralma, osteofit oluşumu, subkondral kemikte skleroz, kemikte kistler, subluksasyon, serbest cisimler ve deformitelerdir. Radyolojik bulgularla semptomlar arasında her zaman bir paralellik bulunmayabilir.

Tablo-5: OA 'de radyolojik bulgular ve oluş mekanizmaları

Kemikte kistler ve kollaps	→	Subkondral mikrofraktürler
Belirgin deformite, subluksasyon, Serbest cisimler	→	Mekanik yüklenmeler sonucu ligament gevşekliği
Marjinal osteofit oluşumu	→	Kıkırdak ve kemikte proliferasyon
Eklem aralığında daralma	→	Eklem kıkırdağında incelme
Subkondral kemikte skleroz	→	Yeni kemik yapımı

Diz osteoartritli hastalarda radyolojik ilerlemeyi değerlendirmek için Kellgren Lawrence'ın tanımladığı karakteristik radyolojik evreleme skalası kullanılmaktadır (41).

Kellgren ve Lawrence Radyolojik Evreleme Skalası:

Evre 0: Normal

Evre 1: Eklem aralığında şüpheli daralma, olası osteofit

Evre 2: Kesin osteofit, olası eklem aralığı daralması

Evre 3: Orta derecede multipl osteofit, kesin eklem aralığı daralması, skleroz başlangıcı

Evre 4: geniş osteofit, eklem aralığında ileri derecede daralma, şiddetli skleroz

Bilgisayarlı tomografinin (BT), OA tanısında yeri kısıtlıdır. Tibiyofemoral eklem aksiyal kesitlere paralel oluşu nedeniyle eklem aralığının değerlendirilmesi zordur. Santral ve marjinal osteofitler, subkondral kistler ve skleroz BT ile net bir şekilde izlenebilir. İntraartiküler serbest parçacıkların izlenmesinde en güvenilir yöntemdir (42).

Manyetik rezonans (MR), gonartrozun tüm patolojilerini göstermektedir. Radyografi ile saptanamayan başlangıç dönemi kıkırdak

hasarını göstermektedir. MR, santral osteofit serbest parça ayrımını ve radyografide saptanamayan santral osteofitleri saptamada oldukça başarılıdır. MR meniskal patolojilerin, anterior kurisyat ligaman yırtıklarının, serbest parçacıkların, periartiküler patolojilerin, osteonekroz ve osteokondritis dissekansın tanı ve takibinde önemlidir (42).

Teknesyum 99M-HDP sintigrafisi, etkilenen eklem kemik fazında artmış aktivite gösterir. Özellikle düz radyogramlardaki bulgular ortaya çıkmadan yıllar önceki erken dönem (vasküler reaksiyon ve osteoblastik aktivitenin olduğu) kırıldak kayıplarını saptamada kullanılabilir (42).

Ultrasonografi, eklem effüzyonunun ve Baker kistinin saptanmasında kullanılabilir (42).

Tanı Kriterleri

Tanıda Amerikan Romatizma Birliği tarafından geliştirilmiş kriterler kullanılır (43).

Tablo-6: American Collage of Rheumatology diz osteoartriti tanı kriterleri

<p>Klinik tanı kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon3. Sabah tutukluğu ≤ 30 dk4. Yaş ≥ 385. Muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi <p>Bu kriterlerden 1,2,3,4 veya 1,2,5 veya 1,4,5 kriterlerinin bulunması tanı koydurur.</p>
<p>Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı2. Eklem kenarlarında radyolojik osteofitler3. OA için tipik sinovyal sıvı analizi4. Yaş ≥ 405. Sabah sertliği ≤ 30 dakika6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon <p>Bu kriterlerden 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 kriterlerinin bulunması tanı koydurur.</p>

Ayırıcı Tanı

Diz osteoartritinin ayırıcı tanısında akla gelebilecek olan hastalıklar (34):

1. Periartriküler hastalıklar; tendinit, bursit
2. Ligament hasarı; sprain
3. Kıkırdak hasarı; menisküs yırtığı
4. Kemik hastalığı; kırık, malignite, iyi huylu kemik tümörleri, paget hastalığı, osteomalazi.
5. Adale hastalıkları; kontüzyon, hematoma, diabetik adale infarktı
6. Cilt ve cilt altı dokuların hastalıkları; selülit, pannikülit, fasiit
7. Nöropatik ağrı
8. Yansıyan ağrı; kalçadan dize
9. İskemik ağrı; klodikasyon, tromboembolik hastalık, vaskülit

Tedavi

Osteoartrit tedavisindeki amaç, hastanın ağrı ve diğer semptomlarının kontrol edilerek hayat kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, sakatlığın önlenmesi ve hastanın eğitilmesi şeklinde özetlenebilir. OA tedavisi farmakolojik, farmakolojik olmayan ve eklem içi tedavileri içermektedir (44).

Osteoartrit tedavisi için çeşitli tedavi kılavuzları yayınlanmıştır. Kalça ve diz osteoartriti için en çok kullanılan tedavi kılavuzları American Collage of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yayınlanmıştır (45,46).

ACR 2000 yılı kalça ve diz OA rehberinde tedavi dört başlık altında toplanmıştır (M1).

1. Farmakolojik olmayan tedavi
2. Farmakolojik tedavi
3. Cerrahi tedavi
4. Araştırma aşamasındaki tedaviler

ACR 2000 tedavi rehberini takiben 2003 yılında "European League Against Rheumatism" (EULAR) diz tedavi önerilerini (L5), ve 2008 yılında "Osteoarthritis Research Society International (OARSI)" kalça ve diz tedavi

rehberini (B1) yayınlamıştır. EULAR tedavi rehberinde bulunan tedavi modaliteleri farmakolojik olmayan tedaviler, farmakolojik tedaviler, intraartiküler tedaviler ve cerrahi tedavi şeklinde gruplanmıştır (45).

Diz Osteoartritinde Medikal Tedavi-EULAR 2003 Önerileri

- Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonu uygulanır.
- Çeşitli faktörlere göre tedavi programı oluşturulur.
- Nonfarmakolojik tedavi eğitim, egzersiz, kilo vermeyi içerir.
- Parasetamol ilk tercih edilecek oral analjeziktir, eğer başarılı olursa uzun süreli kullanımı tercih edilir.
- Topikal uygulamalar klinik olarak etkin ve güvenilirdir.
- Parasetamole yanıt vermeyenlerde non steroid anti inflamatuvar (NSAI) ajanlar kullanılabilir.
- NSAI ajanlara yanıt vermeyenlerde opioid analjezikler kullanılır.
- Semptomatik yavaş etkili ilaçlar yapıyı modifiye edebilirler.
- Diz ağrısı alevlenmesinde intraartiküler uzun etkili kortikosteroidler etkilidir.
- Dirençli ağrı ve özürlülük olanlarda eklem replasmanı yapılır

OARSI tarafından 2008 yılında yayınlanan tedavi rehberine göre kalça ve diz OA'daki tedavi hedefleri:

- Eklem ağrısı ve sertliğini azaltmak,
- Eklem mobilitesini korumak ve artırmak,
- Fiziksel yetersizliği ve engelliliği azaltmak,
- Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmak
- Eklem hasarının ilerlemesini kısıtlamak
- Hastaları hastalığın doğası ve yönetimi konusunda bilgilendirmektir.

OARSI kalça ve diz OA rehberinde bulunan öneriler 4 başlık altında ve 25 maddede toplanmıştır (5).

Genel Öneriler:

1. Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonu uygulanır.

Nonfarmakolojik Tedavi Modaliteleri:

2. Kalça ve diz OA'lı tüm hastalara objektif tedavi hakkında eğitim ve bilgiye erişim (yaşam stilindeki değişikliklerin önemi, egzersiz, aktivitelerin hızı, kilo verilmesi, eklem hasarını önleyen diğer tedbirler) sağlanmalıdır. Daha sonra nonfarmakolojik tedavi rejimlerine uyulması vurgulanmalı ve teşvik edilmelidir.
3. Kalça ve diz OA'lı hastaların klinik durumu, hastalarla düzenli irtibatta olunursa iyileşebilir.
4. Kalça ve diz OA'lı semptomatik hastalar, değerlendirilme ve ağrıyı azaltıcı, fonksiyonel kapasiteyi artırıcı uygun egzersiz eğitimleri için fiziksel terapistlere müracaat etmekten faydalanabilir. Bu değerlendirme sonrası, kanedyen, walker gibi uygun yardımcı cihazlar verilebilir.
5. Kalça ve diz OA'lı hastalar düzenli aerobik, güçlendirme ve EHA egzersizlerine başlamaları ve devam etmeleri için teşvik edilmelidir.
6. Hastalar, aşırı kiloluysa, kilo vermeye teşvik edilmelidir.
7. Yürümek için yardımcı cihazlar, kalça ve diz OA'lı hastaların ağrısını azaltabilir. Hastalara, karşı elde koltuk değneği veya kanedyenin optimal kullanımı için, eğitim verilmelidir.
8. Varus veya valgus'u olan diz OA'lı hastalarda, diz breysi ağrıyı azaltabilir, stabiliteyi iyileştirebilir, düşme riskini azaltabilir.
9. Kalça ve diz OA'lı her hasta, uygun ayakkabı hakkında tavsiye almalıdır. Diz OA'lı hastalarda, ayakkabı içine konan tabanlıklar, ağrıyı azaltabilir ve ambulasyonu iyileştirebilir.
10. Bazı termal modaliteler, kalça ve diz OA'da semptomları rahatlatmak için etkili olabilir.
11. TENS, kalça ve diz OA'lı bazı hastalarda, ağrı kontrolünde kısa süreli yardım edebilir.
12. Akupunktur diz OA'lı hastalarda semptomatik fayda sağlayabilir.

Farmakolojik Tedavi Modaliteleri:

13. Asetaminofen (4 gr/gün), kalça ve diz OA'lı hastalarda hafif/orta şiddetli ağrılar için, etkili başlangıç oral analjezik olabilir. Yeterli yanıt yokluğunda veya şiddetli ağrı ve/veya inflamasyon varlığında, rölatif etkili ve güvenli (eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar) alternatif farmakolojik tedaviler dikkate alınmalıdır.
14. Semptomatik kalça ve diz OA'lı hastalarda, NSAİİ'ler etkili en düşük dozda kullanılmalı, fakat mümkünse uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır. Artmış GI riskli hastalarda, NSAİİ ile mideyi korumak için misoprostol veya PPI'nın birlikte reçete edilmesi düşünülebilir.
15. Topikal NSAİİ ve kapsaisin, diz OA'da oral analjezik / antienflamatuar ajanlara ek olarak veya alternatif olarak etkili olabilir.
16. Orta / şiddetli ağrısı olan ve oral analjezik veya NSAİİ'lere yanıt vermemiş ya da efüzyonlu diz OA'da intraartiküler (İA) kortikosteroid enjeksiyonu kullanılabilir.
17. IA HA enjeksiyonları, diz veya kalça OA'lı hastalarda kullanışlı olabilir. IA KS enjeksiyonları ile karşılaştırıldığı zaman, semptomatik faydanın geç başlaması fakat uzun süreli olması ile karakterizedirler.
18. Glukozamin ve/veya kondroitin semptomatik iyilik sağlar ancak 6 ay içinde yanıt alınamadığı takdirde sonlandırılmalıdır.
19. Semptomatik diz OA'lı hastalarda glikozamin sülfat ve kondroitin sülfatın, kalça ve diz OA'lı hastalarda yapı modifiye edici etkilere sahip disereine kadar, yapı modifiye edici etkileri olabilir.
20. Refrakter ağrının giderilmesinde zayıf opioidler ve narkotik analjezikler düşünülebilir. Güçlü opioidler sadece, istisnai durumlarda, şiddetli ağrı yönetimi için kullanılmalıdır. Nonfarmakolojik tedavilere, bu gibi hastalarda devam edilmeli ve cerrahi tedaviler düşünülmelidir.

Cerrahi Tedavi Modaliteleri:

21. Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi kombinasyonu ile, yeterli ağrı rahatlaması ve fonksiyonel iyileşme elde edilemeyen kalça ve diz OA'lı hastalarda, cerrahi eklem replasmanı düşünülmelidir.

22. Unikompartmental diz replasmanı, tek kompartmanda daralma olan diz OA'lı hastalarda etkilidir.
23. Önemli semptomları olan genç ve fiziksel olarak aktif unikompartmental diz OA'lı hastalar için, yüksek tibial osteotomi, eklem replasmanına ihtiyacı yaklaşık 10 yıl geciktirecek alternatif bir müdahale olabilir.
24. Diz OA'da artroskopik debridman ve eklem lavajının rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda semptomları kısa süreli rahatlattığı tanımlanmasına rağmen, diğer çalışmalarda semptomlardaki iyileşmenin plasebo etki olarak nitelendirilebileceği ileri sürülmektedir.
25. Eklem füzyonu, diz OA'lı hastalarda eklem replasmanı başarısız olduğu zaman, kurtarıcı prosedür olarak düşünülebilir.

Ülkemizde yayınlanmış güncel bir kılavuz olan 2012 yılında Tuncer ve arkadaşları tarafından yayınlanan '**Diz osteoartriti tedavisinde kanıta dayalı öneriler**' dir. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Uzlaşma Raporu'nda 19 başlık halinde kanıta dayalı öneriler sunulmuştur (47).

1. Diz osteoartrit (OA)'inde tedavinin hedefi ağrıyı kontrol etmek, eklem fonksiyonlarını korumak ve düzeltmek, fonksiyonel bağımsızlığı sağlamak ve yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Bu hedeflere ulaşabilmek için diz OA tedavisi, nonfarmakolojik, farmakolojik ve gerektiğinde cerrahi yöntemleri içermelidir. Tedavi her hastaya özel olarak düzenlenmelidir.
2. Diz OA'lı hastaların hastalığı, semptomları, tedavinin içeriği ve amaçları konusunda bireysel ya da grup eğitime tabi tutulmaları tedaviye uyumu artırmaktadır. Bu eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, eklem koruma teknikleri ile vücut ağırlığının kontrol altına alınmasını sağlayan diyet ve egzersiz uygulamaları gibi konuları içermelidir.
3. Diz OA'lı hastalar mesleki, sportif ve günlük yaşam aktivitelerini, hobilerini yerine getirirken söz konusu eklemlerini en az yüklenmeyi sağlayacak şekilde kullanmaları ve bu alışkanlıklarını sürdürmeleri

konusunda eğitilmeli ve yönlendirilmelidirler. Ev ve işyerlerindeki koşullar da hastalığa göre düzenlenmelidir. Buna yönelik olarak merdiven inip çıkma, bağdaş kurma, ayağını altına alıp oturma, namaz kılma gibi aktivitelerle oluşabilecek zorlu diz fleksiyonundan kaçınmaları; asansör kullanmaları, namazı oturarak kılmaları, alafranga tuvalet kullanmaları önerilmektedir.

4. Osteoartritli hastalara yönelik egzersiz seçimi hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, OA'nın derecesi göz önüne alınarak bireysel olarak planlanmalıdır. Buna göre eklem hareket açıklığı, germe, izometrik, izotonik, denge ve propriyosepsiyon ve aerobik egzersizlerinin yapılması teşvik edilmelidir. Egzersizler hekimin ve hastanın tercihlerine göre su içinde de düzenlenebilir. Egzersiz tedavisi, hastanın anlayacağı ve kendisinin uygulayabileceği şekilde tarif edilmeli, başlangıçta mutlaka gözetimli olarak uygulanmalı, hastanın egzersizi doğru yaptığından emin olunduktan sonra ev programına dönüştürülmelidir.
5. Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) uzman hekimi, değerlendirmesi sonucunda hasta için uygun olan baston, yürüteç gibi yardımcı cihazların kullanımını önerebilir. Bu hastalarda yürümeye yardımcı cihazlar ağrıyı azaltabilir. Yardımcı cihazla yürüme eğitimi verilmelidir.
6. Hafif/orta instabilitesi olan diz OA'lı hastalarda uygun diz ortezi ağrı ve düşme riskini azaltabilir, stabilizeye yardımcı olabilir. Her hastaya, uygun, rahat, yumuşak tabanlı ayakkabı seçimi konusunda gerekli tavsiyelerde bulunulmalıdır. Diz OA'lı hastalarda tabanlık kullanımı ağrıyı azaltarak ambulasyonu kolaylaştırabilir. Medial tibiofemoral OA'sı olan hastalarda lateral kama uygulaması semptomatik yarar sağlayabilir.
7. Elektroterapi ajanları (TENS, interferansiyel akım, diadinamik akımlar gibi) ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlayabilir. Yüzeysel ısıtıcı ajanlar ve derin ısıtıcı fiziksel ajanların (**ultrason**, kısa dalga diatermi) aktif sinoviti olmayan, seçilmiş

hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde yararlı etkileri olabilir. Sinovit varlığında yüzeysel soğuk tedavisi önerilmelidir.

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

15. Hafif ve orta şiddette diz OA'sı olan, aşırı kilosu ve instabilitesi olmayan, nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerden fayda görmeyen hastalarda hyalüronik asit enjeksiyonları faydalı olabilir.
16. Diz OA'da glukozamin ve/veya kondroitin sülfat semptomatik yarar sağlayabilir.
17. Diğer farmakolojik ajanların etkisiz ya da kontrendike olduğu diz OA'lı hastalarda, dirençli ağrıların tedavisinde zayıf opioidler ve narkotik analjeziklerin kullanımı düşünülebilir. Bu hastalarda nonfarmakolojik tedavilerin kullanımına devam edilmeli ve cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir.
18. Dizilim bozukluğu olan orta yaşlı ve aktif hastalarda, unikompartmantal diz OA'da, biyomekaniği düzeltmek amacı ile osteotomi uygulaması önerilebilir.
19. Total diz protezi, ileri evre diz OA'lı olan, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilere dirençli, ağrı ve fonksiyonel yetersizliği olan ve yaşam kalitesi bozulmuş hastalarda düşünülmelidir. Karar verme aşamasında sadece radyolojik görüntüler değil, hastanın ağrısı ve fonksiyonel kısıtlılık durumu da dikkate alınmalıdır.

ULTRASON TEDAVİSİ

Ses maddesel ortamlarda oluşan periyodik dalgalanmalardır. Bu nedenle ses enerjisinin iletilebilmesi için madde ortamına gereksinim vardır. Genel anlamda kulağımızın üst işitme sınırı olan 20.000 hertz frekansın üzerindeki ses dalgalarına ultrason denir.

Ultrason Cihazı

Bir US cihazının düzeneğinde iki temel kısım bulunmaktadır. Birincisi yüksek frekanslı akım üreticisidir ki bu alternatif şehir akımını istenilen ayarda alternatif akıma yükseltir. İkincisi üreteçten elde edilen akımı, mekanik enerjiye yani maddesel titreşime dönüştüren güç çevirici (transduser) dir.

Güç çevirici silindirik kesilmiş kuvarz, baryum titonat gibi kristal yapıda olup, akımın yönüne göre şekli periyodik olarak değişir, deforme olur. Bu olay

kristalde ve kristalin bulunduğu ortamda titreşime neden olur. Kristalin titreşim frekansı üreteçten gelen akımın frekansına eşit olmalıdır.

Bazı kristallerin elektrik enerjisini ses enerjisine çevirme özelliği vardır. Buna piezoelektrik özellik denir. Ultrason cihazlarının işleyiş mekanizmasının esası piezoelektrik olaya dayanır; elektrik enerjisi ses enerjisine dönüşmektedir.

Güç dönüştürücü (transduser) den çıkan ses demetinin özellikleri başlığın çapına ve enerjinin dalga boyuna bağlıdır.

$$f=h/d \text{ (f: frekans, h: hız, d: dalga boyu)}$$

Sesin frekansı değişmez. İlk kaynakla aynıdır. İletildiği ortamda değişen sesin hızı ve dalga boyudur.

Güç dönüştürücüden ses demeti bir süre silindirik şekilde ilerledikten sonra belli bir açı ile yayılarak birbirinden ayrılır. Bu ayrılma açısı transduserin çapına ve sesin dalga boyuna bağlıdır. Ayrılma açısının sinüsü, dalga boyunun transduser çapına oranı ile doğru orantılıdır.

$$\sin a=0.61 \times (d/\varphi) \text{ (0.61:sabite, d: dalga boyu, } \varphi: \text{ transduserin çapı)}$$

Bundan çıkan sonuç ultrason başlığının çapı ne kadar büyükse ses demeti de o kadar uzak mesafeye silindirik ya da ona yakın şekilde seyredecek demektir. Fakat bu ses demeti hiçbir zaman homojen değildir. Ses yoğunluğu güç çeviriciden itibaren azalarak, en çok ve en az ses yoğunluğu oluşturarak seyreder. En çok ses yoğunluğunun olduğu bölgeye yakın alan denir. Buradan itibaren ses demeti daha homojen olarak fakat azalarak seyreder. Bu bölgeye de uzak alan denir. Tedavi cihazlarında yakın alanın uzaklığı önemlidir.

$$\text{Yakın alan} = r^2/d \text{ (r: güç çeviricinin yarıçapı, d: sesin dalga boyu)}$$

$$d=h/f \text{ (h: hız, f: frekans) olduğuna göre}$$

$$\text{Yakın alan} = r^2 \times f/h \text{ olur (48).}$$

Güç çeviricinin yarıçapı ve ses frekansı ne kadar büyükse yakın alan o kadar uzundur. Ultrason yoğunluğu Watt/cm² cinsinden ifade edilir. Bu ortalama yoğunluktur. Başlık yüzeyinin her cm²'sine düşen enerji yoğunluğudur.

Ultrason işitilen seslerde olduğu gibi kompresyon dekompresyon yaparak ortam içinde yayılır. Ortamdaki parçacıkların hareketi dalga yayılımı yönünde paralel şekildedir.

İçinde erimiş gaz bulunan sıvıda, ses dalgasının gevşeme fazında ortam basıncı düştüğü için erimiş gaz parçacıkları bir araya gelebilir ve kabarcık oluşturabilir. Sıkışma fazında bu gaz kabarcığı çevredeki sıvılar içine dağılır, ya da yeni oluşan gaz kabarcıkları ile birleşerek büyür. Buna kavitasyon denir. Büyüyen bu gaz boşlukları dağılarak bir takım mekanik olaylara neden olabilir veya sonik enerjinin iletimini olumsuz etkileyebilir (49).

Dokularda Isı Dağılımı

Ultrason dalgaları yayıldıkları ortamda emilir ve gittikçe yoğunluğu azalır. Giriciliği, yayıldığı ortamda yoğunluğunun yarıya düştüğü derinliktir. Ultrason enerjisi bir dalga hareketi ile yayıldığı için, bütün dalga hareketleri gibi farklı ortamların yüzeylerinde yansıma ve kırılmaya uğrar. Sonik geçirgenliği fazla olan ortamdaki az olan ortama, yani daha yoğun ortama geçerken yansır. İnsan vücudunda bu durum en çok kas-kemik ara yüzeyinde görülür (50).

Başlıktan gelen dalgalarla yansıyan dalgalar girişim yaparak belli noktalarda aşırı ısınmaya neden olabilir. Dokular arasında kemikler selektif olarak en yoğun ısınan organ olduğu halde kemiklerin arka yüzlerini etkilemek olanaksızdır. Çünkü kemiklere gelen ultrasonik enerji büyük oranda yansımakta, kemiğe girenler de kemik dokusu tarafından emilmektedir.

Aslında bütün ortak yüzeylerde artan bir enerji emilimi söz konusudur. Kas dokusunda enerji yoğunluğunun giderek azalmasında kas fasya ortak yüzeylerinde meydana gelen enerji emiliminin etkili olduğu düşünülebilir.

Deri altı yağ dokusunda ve kaslarda daha az enerji ısıya dönüşür. Bu nedenle ultrason enerjisi bu dokularda nispeten az kayba uğrayarak derinlere ulaşabilir. Enerjinin önemli bölümü kemik yüzeyinde ısıya dönüşür. Kaslarda ultrasonun yarılanma derinliği yaklaşık 3 cm dir (50). Ultrasonun bu özelliği farklı akustik empedansa sahip dokular arasındaki ortak yüzeylerde selektif ısınmaya neden olur.

Bu bilgiler ışığında ultrason ile kemik ve eklemlere, eklem kapsülü ve sinovyal dokuya enerji aktarılabileceği anlaşılmaktadır.

Diz eklemine yapılan uygulamada eklem içine 2.7°C'a varan ısı yükselmesi sağlanmıştır (51). Ultrason ile eklem yapılarının ısıtılması gerektiğinde başlığın eklem aralığından boşluğu görece şekilde yerleştirilmesi gerekmektedir. Böylece kemiklerin engelleyici etkilerinden sakınma olasıdır (52).

Fizyolojik Etkileri

Ultrasonun fizyolojik etkileri bu enerjinin özelliği göz önünde bulundurularak iki başlıkta değerlendirilebilir.

Isıya Bağlı Etkiler

Ultrason enerjisinin dokularda emilmesi ile ısı yükselmesi ortaya çıkacağı için ısıya bağlı tüm reaksiyonların ultrason ile görülebileceğini varsaymak gerekir.

Ultrason ile tendonların uzayabilirliği artmaktadır (53, 54). Eklem kapsülleri de tendonlar gibi bol miktarda kollojen içerdikleri için, eklem kontraktürlerinde hareket genişliğini artırmak için germe egzersizleri ile birlikte ultrason uygulanabilir (55,56).

Normal tedavi dozlarında ultrasonun sinirler üzerine zararlı etkisi yoktur. Görülen bazı olumsuz etkiler, örneğin sinir bloğu gibi, aşırı ısıya bağlıdır. Sinir lifleri içinde C lifleri daha hassastır ve diğer ısı vasıtaları gibi ultrason ile de ağrı eşiği yükseltilebilir. Sempatik sinirler ve gangliyonlar üzerine uygulamakla kanlanma ve deri ısısında artma görülür. Stellar gangliyona 0.75 Watt/cm² kesikli ultrason ile parmak ucunda ısı yükselmesi olmamış. 1.5 ve 3 Watt/cm² sürekli uygulama ile anlamlı fark saptanmıştır (57, 58).

Tedavi dozlarında ultrasonun kemikler üzerine zararlı veya yararlı bir etkileri görülememiştir. Doza bağlı olarak metabolizma artışına ve biyolojik membranlarda geçirgenlik artışına neden olabilir.

Isıya Bağlı Olmayan Etkiler

Tedavi dozunda ultrasonun uygulandığı alanda görülen etkiler büyük oranda ısıya bağlı olan reaksiyonlardır. Ancak bu reaksiyonların tamamını ısı

etkisiyle açıklamak mümkün değildir. Isı etkisinin yanında ses dalgalarının mekanik etkileri de vardır.

Hücre zarının geçirgenliği artmakta, zar potansiyeli değişmektedir. Bu etki belirgin ısı artışı olmadan da görülebilmektedir. Ultrasonun mekanik gücü hücreler üzerinde baskı oluşturarak veya sıkışma gevşeme fazlarında **vibrasyon etkisi** yaparak zar geçirgenliğini etkileyebilir. Ayrıca doku sıvıları üzerindeki karıştırıcı etkisi iyon hareketlerine neden olarak zar potansiyelini değiştirebilir (59). Alyuvarların ve trombositlerin damar yatağında kümelenmelerine neden olabilir (60,61).

Ultrasonun en önemli mekanik etkisi kavitasyondur; ortamın akışkanlığı yüksek, hücre yoğunluğu düşükse ve yüksek doz ultrason uygulanırsa ortaya çıkar. Kavitasyon hemoliz, kanama ve doku nekrozuna yol açar. Kavitasyonu önlemek için uygulama tekniğine dikkat etmeli, sabit uygulamadan kaçınılmalı, gereksiz yüksek doz kullanılmamalıdır (59).

Uygun dozda kesikli ultrason doku rejenerasyonunu artırır. 1978 yılında Dyson ve arkadaşları (62) düşük doz kesikli ultrason uygulayarak venöz alt ekstremitte ülserlerinde rejenerasyon hızını değerlendirmişlerdir. Birinci gruba 0.2 Watt/cm² kesikli (1/5 kesikli, 1 Watt/cm²), ikinciye plasebo ultrason yapılmış. Birinci grupta 12. seans sonunda ülser alanında tam epitelizasyon görülmesine karşın kontrol grubunda bu iyileşme görülememiş ve ülser alanı ölçümüne göre tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır.

Yukarıda anlatılan ultrasonun ısıya bağlı olmayan etkilerine ek olarak ultrasonun biyolojik etkilerinde sonik enerjinin dokular tarafından emilimi önemli rol oynamaktadır (59). Ayrıca biyolojik membranlarda geçirgenliğin artması aslında termal olmayan bir etki olmasına karşın, aynı etkinin ısı yükselmesi ile de meydana gelebileceği gösterilmiştir. Protein sentezi ve yara iyileşmesine etkisinin de non-termal olabileceği kanıtlanmıştır (62).

Endikasyonları

- Dejeneratif eklem hastalıkları
- Omuz adeziv kapsülit
- Eklem kontraktürleri
- Tendon ve ligaman kısalıkları
- Dupuytren kontraktürü
- Tortikolis
- Tenosinovit
- Refleks sempatik distrofi
- Bası yaraları
- Kas spazmları
- Fibrositler

Kontrendikasyonları

- İçi su ile dolu boşluklar üzerine uygulamak
- Göze, gebe uterusu ve kalbe uygulamak
- Periferik vasküler yetmezlikde iskemik alanlara, duyarlılığı kaybolmuş bölgelere uygulamak
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Kanseri, prekanseröz lezyonlar, metastatik tümörler
- Tüberküloz
- Laminektomi sonrası, M.Spinalis veya cauda equina üzerine uygulamak
- Büyüme gelişme çağında epifizler üzerine uygulamak
- Akut enflamasyon
- Hemorajik diatezler

Tedavi Tekniği

Ultrason uygulama yöntemi tedaviden elde edilen sonucu belirlemede temel unsurlardan biridir. Doğru yapılmayan uygulama istenilen sonucun alınmasını sağlayamayacağı gibi komplikasyonların ortaya çıkmasına da

neden olur. Tedaviden beklenen sonucun alınabilmesi için tedavisi gereken bölgeye yeterli ultrasonik enerjinin sevk edilmesi gerekir. Bunun için aplikatörden çıkan ultrason dalgalarının bölgeye doğru yönlendirilmesi, geçici kolaylaştıracak maddelerin kullanılması şarttır. Enerjinin tedavi alanına ulaşmasını engelleyici kalın doku tabakaları ve kemik çıkıntıları göz önüne alınarak uygulama yapılmalıdır.

Komplikasyonlar doz fazlalığından, sakıncalı bölgeye uygulama yapmaktan veya ultrason dozunu bölgenin özelliğine göre ayarlamamaktan ileri gelir. Komplikasyonların da ısıya bağlı olanları ve olmayanları vardır. Isıya bağlı olanları ağrı, doku harabiyeti ve yanıklardır. Tedavi dozunda ısıya bağlı yan etkilerin meydana gelmesi uygulama tekniğinin yanlış olması nedeniyledir. Örneğin başlık uzun süre sabit tutulursa, kemik yüzeylerden yansıyan, kesişen dalgaların odaklaştığı noktalarda yüksek ısı oluşturur. Ayrıca kemiklerin emilim katsayısı çevre yumuşak dokulardan daha fazladır (59). Dolayısıyla kazandığı ısının bir kısmını çevre dokulara verir. Bu nedenle periostal ağrı ve kemik çevresi dokularda yıkım oluşabilir.

Uygulamaya başlarken önce hasta hazırlanır, sonra cihaz çalıştırılır. Tatbikata başlamadan önce uygulama alanına birleştirici ortam kullanılmalıdır. Hava ses dalgalarının iletimi için kötü bir iletken olduğu için dokulara giren enerji miktarının azalmaması amaçlı birleştirici ortamın kullanılması gereklidir (63).

Birleştirici ortam olarak çeşitli maddelerin ultrason enerjisini iletme dereceleri arasında önemli farklar vardır. Gonartroz nedeniyle tedavi gören hastalarda yapılan bir çalışmada birleştirici ortam olarak " Sonogel " kullanıldığında eklem içi ısı 38.18°C'ye çıktığı halde, " Vazelin " kullanılanlarda 35.94°C'de kalmıştır (64).

Esas olarak sabit ve hareketli teknik olmak üzere iki uygulama tekniği vardır. Sabit teknikte ultrason başlığı uygulama yapılacak alana sabit olarak tutulur. Bu teknik aslında uygulama alanının çok dar ve küçük olduğu durumlarda uygulanır. Bu teknikte küçük bir alanda hızlı ısı artışı olabilir ve bunu kontrol etmek güçtür. Ayrıca kesişen dalgalar sıcak noktaların

oluşmasına yol açar. Dar bir alan da olsa başlığın hareket ettirilebilmesi için küçük başlık kullanılması yararlı olabilir.

Hareketli teknikte ultrason başlığı ya ileri geri yada dairesel hareketler yaparak uygulanır. Başlığın mümkün olduğunca yavaş hareket ettirilmesine (1-2 cm/sn) ve bütün alana uygulamanın homojen bir şekilde yapılmasına özen gösterilmelidir.

Yeterli ısı etkisi istenen durumlarda 1-2 Watt/cm² lik doz yeterlidir. Doz seçiminde elde edilmek istenen etki, tedavi edilecek bölgenin özelliği, doku katmanlarının kalınlığı göz önüne alınmalıdır. 3-10 dakikalık bir uygulama biyolojik reaksiyonların görülmesi için yeterlidir (50).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2012 – Temmuz 2012 tarihleri arasında tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Sağlık Kuruluşları Atatürk Rehabilitasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi polikliniğine diz ağrısı şikayeti ile başvuran, klinik ve radyolojik olarak (Kellgren-Lawrence Evrelemesi) diz OA tanısı konulan 45 hasta alındı.

Çalışma kriterlerine uyan hastaların tümüne çalışmanın amacı anlatıldı. Gerekli izinleri alınarak bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (22.05.2012: 2012-11/6). Çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçildi:

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Amerikan Romatoloji Cemiyeti kriterlerine göre diz osteoartriti tanısını karşılayan,
2. 40-80 yaş arası,
3. Erkek veya kadın,
4. ESH ve CRP değerleri normal sınırlarda bulunan,
5. Düz grafilerde en az bir dizde Kelgreen ve Lawrence evrelemesine göre evre 2 ve/veya evre 3 diz osteoartriti olan,
6. VAS ağrı skoru 3 veya daha üzerinde olan hastalar

Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

1. Dizde grade 4 osteoartrit olması
2. Dizde operasyon yada son 3 ay içinde travma öyküsü olması
3. Son 3 ay içinde intraartiküler enjeksiyon uygulaması
4. Son 3 ay içinde oral ve/veya intramuskuler steroid uygulaması
5. Parezi veya pleji mevcudiyeti
6. İnflamatuar eklem hastalığı veya sekonder nedenlere bağlı diz osteoartriti olması
7. Gönüllünün çalışmadan çıkma talebi olması

8. Gebe olanlar,
9. Dizde uygulama bölgesinde cilt lezyonu varlığı

Bu kriterlere göre seçilen hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, kullanılan ilaçlar, sistemik hastalık varlığı sorgulanarak kaydedildi. Hastaların kilosu ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalar mukayeseli, iki yönlü ayakta çekilmiş konvansiyonel diz grafisi ve laboratuvar tetkiklerini (tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler, ESR, CRP, RF) içeren değerlendirmeye tabi tutuldu.

YÖNTEM

Çalışmaya katılan 45 hasta rastgele yöntem kullanılarak 23 ve 22 kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci gruba haftada 5 gün olmak üzere iki hafta boyunca toplam 10 seans her iki dize US tedavisi uygulandı. Uygulamada her bir dize 5 dakika olmak üzere toplam 10 dakika boyunca 0.8 Watt/cm² %20 oranlı kesikli US (0.16 Watt/cm²) kullanıldı.

Uygulamada hareketli teknik kullanıldı. Uygulamada hastalara supin pozisyonda ve dizleri 90 derece fleksiyonda olacak şekilde pozisyon verildi. Uygulama, 25 cm²'lik bir alana US başlığı superomedial ve lateral diz alanlarını görece şekilde yapıldı. Komplikasyonları önlemek amacıyla patella üzerine, tuberositas tibia üzerine ve damarsal yapılar açısından zengin olan popliteal fossa üzerine uygulama yapmaktan kaçınıldı.

İkinci gruba ise haftada 5 gün olmak üzere iki hafta boyunca toplam 10 gün her iki dize plasebo (sham) US tedavisi uygulandı. Uygulama yine hareketli teknik kullanılarak benzer şekilde yapıldı.

Her iki grubun uygulamasında da US cihazının doz gösterge paneli görünmeyecek şekilde kapatıldı. Hastalara US uygulamasının hissedilemeyen ve duyulamayan yüksek frekanslı ve tedavi edici ses dalgaları olduğu bilgisi verildi. Hastalar her iki grupta da zaman ayarlanması, aletin açılması ve kapanması sırasındaki sesleri duydular.

Ultrason uygulama dozu seçimi:

İn vitro (10-16) ve in vivo (17-20) çalışmalarda düşük doz kesikli US'un (0.03-0.62 Watt/cm²) ürettiği mekanik uyarının insan hücre kültürlerinde ve kartilaj yaralanmalı hayvan modellerinde kondrogenezisi sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaların tamamında kesikli US uygulaması yapılmıştır. Biz de yukarıdaki çalışmalardaki gibi US uygulamasında 0.03 ile 0.62 Watt/cm² olmasına dikkat ettik. Teknik olarak da kesikli US uygulaması kullandık.

Kesikli US'un sürekli US uygulaması ile karşılaştırıldığı Taşçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan klinik bir çalışmada 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba randomize edilmiş. A grubuna sürekli US tedavisi (2 Watt/cm², 1 Mhz), B grubuna kesikli US tedavisi (2 Watt/cm², 1 Mhertz), C grubuna ise plasebo ultrason tedavisi (Sham ultrason), her seansta 5 dakika uygulama yapılarak, iki hafta boyunca haftada 5 seans olmak üzere toplam 10 seans uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ilk değerlendirme ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda hem VAS hem de WOMAC skorlarında anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında ise VAS ve WOMAC skorlarında anlamlı düzelmeler sadece kesikli US tedavi grubunda elde edilmiştir. Çalışma sonucunda diz osteoartritinde kesikli US tedavisinin güvenli ve etkili bulunduğu sonucuna varılmıştır (65).

2012 yılında Loyola-Sanchez A ve arkadaşları tarafından yayınlanan güncel bir çalışmada düşük doz kesikli US'un medial tibiofemoral kıkırdak kalınlığında artış sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışma plasebo kontrollü ve randomize çift kör olarak yürütülmüş ve 14'ü tedavi grubu 13'ü plasebo grubu olmak üzere 27 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Tedavi grubu hastalarına 1 Mhz 1 Watt/ cm² %20 oranlı kesikli US (0,2 Watt/cm²) uygulanmış, kontrol grubuna ise sham US uygulanmıştır. Hastalar çalışma başında ve sonunda klinik ve radyolojik olarak incelenmiştir. Radyolojik olarak hastalara diz MR'ı (Magnetic Resonans) çekilmiş, klinik olarak ise hastalar WOMAC, Alt Ekstremitte Fonksiyon Skalası, 6 Dakika Yürüme Mesafesi ve Hasta Global Değerlendirmesi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak tedavi grubunda medial tibiofemoral kıkırdak kalınlığında artış elde edilmiş (p=0.05), klinik

açından da Womac Ağrı ($p=0.01$) ve Fiziksel fonksiyon ($p=0.01$) alt ölçeklerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzelme tespit edilmiştir (66).

Taşçıoğlu F ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada $0,4 \text{ Watt/cm}^2$ kesikli US'un plaseboyla karşılaştırıldığında 2 Watt/cm^2 sürekli US'a göre anlamlı olarak üstünlüğü klinik olarak gösterilmiştir (65). Bu bilgiler ışığında doz seçiminde $0,2 \text{ Watt/cm}^2$ ve üzeri dozlarda ultrasonik enerjinin klinik etkinliğinin varlığından bahsedilebilmektedir. Fakat $0,2 \text{ Watt/cm}^2$ 'den daha düşük dozlarda yapılmış diz OA ile ilgili klinik çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bu alanda bilimsel çalışmaya gereksinim vardır. Böylece daha düşük bir dozda yapılmış çalışmanın sonuçları olumlu olduğunda, bu araştırmacıları $0,2 \text{ Watt/cm}^2$ 'den düşük dozları uygulama konusunda cesaretlendirecektir. Bunun tersine $0,2 \text{ Watt/cm}^2$ 'den daha düşük dozda yapılacak olan bir çalışmanın sonuçları eğer olumsuz olursa, bu da araştırmacıları $0,2 \text{ Watt/cm}^2$ 'den daha yüksek dozlarda araştırma yapma konusunda cesaretlendirecektir.

Biz de yapmış olduğumuz klinik çalışmamızda doz seçiminde $0,2 \text{ Watt/cm}^2$ 'den daha düşük dozlarda etkinliğin hala devam edip etmediğini ve eğer etkinlik devam ediyorsa bu etkinliğin miktarının azalıp azalmadığını incelemek amaçlı daha düşük bir doz olan $0,16 \text{ Watt/cm}^2$ 'lik bir ultrasonik enerji uyguladık.

Ultrason Cihazı:

Uygulamada kullanılan US cihazı Amerika Birleşik Devletlerine bağlı Kaliforniya eyaletinin Anaheim şehrinde Mettler Electronics isimli firma tarafından şubat 2004' te üretilmiş Sonicator 730 model bir cihazdı. Cihazın periyodik bakımları her yılın temmuz ayında Siemens Healthcare isimli firma tarafından yapılmaktadır. Ultrason başlığının modeli ME 7305, $5 \text{ cm}^2/1 \text{ MHz}$ idi. Birleştirici ortam olarak Naturel isimli firmaya ait Naturel Ultrasound Gel Transmission isimli US jeli kullanıldı.

Medikal Tedavi

Çalışma süresi boyunca ve 1 hafta öncesinden itibaren hastaların parasetamol harici analjezik almaları engellenerek, ihtiyaç duyduklarında

sadece parasetamol almalarına izin verildi. Parasetamol kullanımına tüm çalışma süresince her iki gruba da izin verildi.

Egzersiz Tedavisi

Egzersiz tedavisi tüm hastalara verilecek olan eşit egzersiz programının çalışma süresince yani toplam 3 ay boyunca haftada en az üç gün günde en az iki kez yapılmasını içermektedir. Egzersiz olarak tüm hastalara Atatürk Rehabilitasyon Uygulama ve Araştırma Merkezine Özgü Diz Egzersizleri Bilgilendirme Formu verildi. Hastalara bu formda yer alan 4 başlık halinde sunulan egzersizlerden ilk üçünü her hareketi 10 tekrar olmak üzere yapmaları söylendi. Bu ilk üç hareket; ekstansiyon yönünde aktif eklem hareket açıklığı, fleksiyon yönünde aktif eklem hareket açıklığı ve quadriceps kası izometrik güçlendirme egzersizlerini içermektedir.

Hastaların egzersiz tedavisine uyumlarını artırmak amaçlı hastalara bir egzersiz takvimi verildi. Egzersizleri çalışma süresince yani toplam 3 ay boyunca bu takvime işaretlemeleri istendi. Egzersiz günde bir kez yapıldıysa tek çentik günde iki kez yapıldıysa takvim üzerine iki çentik işaretlemeleri söylendi. Hastaların bu sayede egzersiz tedavisine büyük ölçüde uyum sağladıkları gözlemlendi.

Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedaviden 3 ay sonra aşağıdaki parametrelere göre değerlendirildi.

Değerlendirme Parametreleri

1. Diz Muayenesi:

Dizin ayrıntılı muayenesinde; duyarlılık, deformite, ısı artışı, efüzyon, krepitasyon, diz çevre ölçümü, diz kaslarının patella üstü 15 cm seviyesindeki çevre ölçümü ve diz eklem hareket açıklığı muayeneleri yapıldı.

2. Ağrı Değerlendirmesi:

Hastaların, istirahatte ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında oluşan diz ağrısı değerlendirildi. Değerlendirmede standart 10 cm'lik ağırlık cetveli Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı.

3. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) OA İndeksi (EK-1):

Üç bölümden oluşan bu indexte Bölüm A ağrı derecesini, bölüm B eklem sertliğini, bölüm C fiziksel fonksiyonları değerlendirmektedir. Diz osteoartritinde ağrının değerlendirilmesi amaçlı tasarlanmıştır (67). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tüzün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (68). Ağrı derecesi için 5, eklem sertliği için 2, fiziksel fonksiyonlar için 17 soru soruldu. Her soru 1-5 arası skorlandı. Her bölüm kendi içinde toplanarak değerler belirlendi.

4. Genel Sağlık Ölçütü SF- 36 (Short Form-36) (EK-2):

Yaygın olarak kullanılan bir yaşam kalitesi ölçümüdür. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel durum, sosyal fonksiyon, genel sağlık, vitalite, mental sağlık ve ağrı hakkında skor elde etmek üzere düzenlenmiş 36 sorudan oluşmaktadır (69). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (70). 8 alt birim için, belirlenen soruların puanları toplanarak hesaplanır. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir.

VAS, WOMAC ve SF- 36 ölçekleri her iki grup için tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi bitiminden 3 ay sonra uygulandı.

BULGULAR

Çalışmamıza diz OA tanısı almış 37'si bayan 8'i erkek olmak üzere 45 hasta alındı. Rastgele yöntem ile hastalar 23 ve 22 kişilik olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Birinci gruba her bir dize 5 dakika olmak üzere toplam 10 dakika boyunca 0.8 Watt/cm² %20 oranlı kesikli ultrason (0.16 Watt/cm²) hareketli teknik ile uygulandı. İkinci gruba plasebo ultrason (sham) hareketli teknik ile her bir dize 5 dakika olmak üzere toplam 10 dakika boyunca uygulandı. Çalışmadan tedavi grubundan bir erkek hasta plasebo grubundan da dört bayan hasta çeşitli nedenlerle ayrıldılar ve çalışmayı 45 hastadan 40 tanesi tamamladı. Tedavi grubundan ayrılan hasta özel nedenle ayrıldığını belirtti. Kontrol grubundan ayrılan dört hastadan ikisi ağrılarının arttığını ifade ettiler ve diğer iki hasta da özel nedenle ayrıldıklarını belirttiler. Böylece çalışmayı 33 bayan (%82,5) 7 erkek (%17,5) hasta olmak üzere 40 hasta tamamlamış oldu. Hastaların yaş ortalaması tedavi grubunda 61.22 ± 8.96, kontrol grubunda ise 60.61 ± 7.35 olarak saptandı. Her iki grupta da kadın hasta sayısı erkek hasta sayısına oranla anlamlı şekilde yüksek saptandı. Tedavi grubundaki 22 hastadan 4'ü erkek hastaydı. Kontrol grubunda ise 18 hastadan 3'ü erkek hastaydı. Erkek hasta oranı tedavi grubunda %18.2, kontrol grubunda %16.7 olarak saptandı.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, Vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05). Fakat hastalık süresi kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hastalık süresi tedavi grubunda ortalama 36 ay (min:6 ay, max:180 ay) kontrol grubunda ise ortalama 72 ay (min:12 ay, max:240 ay) olarak bulundu (p=0,016). Hastaların, hastalık radyolojik evresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05).

Hastaların 22'si ev hanımı, 7'si serbest meslek sahibi, 4'ü temizlikçi ve 7'si memurdu. Eğitim durumlarına bakıldığında, hastaların 29'u ilkokul, 3'ü ortaokul, 3'ü lise, 5'i üniversite mezunuydu ve okur yazar olmayan hasta yoktu.

Hastaların yaş, VKİ, hastalık süresi, cinsiyet ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo-7'de; radyolojik evre ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo-8'de; meslek, medeni durum ve eğitim durumu ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo-9'da gösterilmektedir.

Tablo-7 : Gruplara göre demografik sonuçlar

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Yaş	61.22 ± 8,.96	60.61 ± 7,35	0,816
VKİ	32.05 ± 4,62	31.65 ± 3,34	0,764
Hastalık süresi	36 ay (min:6 ay, max:180 ay)	72 ay (min:12 ay, max:240 ay)	0,016
Cinsiyet			
Kadın	18	15	1,000
Erkek	4	3	

Tablo-8: Gruplara göre radyolojik evre sonuçları

Sağ Diz	Grup 1	Grup 2	p değeri
Radyolojik Evre			
2	10	10	0,751
3	12	8	

Sol Diz	Grup 1	Grup 2	p değeri
Radyolojik Evre			
2	14	8	1,000
3	11	7	

Tablo-9: Gruplara göre meslek, medeni ve eğitim durumunun frekans ve yüzde dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Toplam	
Meslek				
Ev hanımı	13	9	22	%55
Memur	4	3	7	%17,5
Serbest meslek	3	4	7	%17,5
Temizlikçi	2	2	4	%10
Medeni Durum				
Bekar	4	3	7	%17,5
Evli	18	15	33	%82,5
Eğitim				
İlkokul	17	12	29	%72,5
Ortaokul	0	3	3	%7,5
Lise	1	2	3	%7,5
Üniversite	4	1	5	%12,5
Okur yazar değil	0	0	2	%0

Çalışma başlangıcında yapılan tedavi öncesi ilk değerlendirmede gruplar arasında duyarlılık, deformite, ısı artışı, effüzyon ve krepitasyon muayenelerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Çalışma başlangıcında yapılan tedavi öncesi ilk değerlendirmede gruplar arasında sabah tutukluğu, eklem çevre ölçümü, patella üstü eklem çevre ölçümü, pasif EHA (fleksiyon ve ekstansiyon) değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo-10).

Çalışma başlangıcında yapılan tedavi öncesi ilk değerlendirmede gruplar arasında istirahat VAS, aktivite VAS değerleri, WOMAC değerlendirme puanları ve SF-36 anketinin tüm alt birimlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 11-12-13).

Tablo-10: Tedavi öncesi sabah tutukluğu, eklem çevre ölçümü, patella üzeri 15 cm çevre ölçümü, pasif fleksiyon ve pasif ekstansiyon değerlerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Sabah tutukluğu	5,72	± 4,63	8,72	± 8,71	0,325
Eklem ÇÖF-sağ	44,00	± 3,80	43,27	± 3,37	0,677
Eklem ÇÖF-sol	43,93	± 3,91	43,11	± 3,86	0,411
Patella üstü ÇÖF- sağ	54,52	± 4,73	53,52	± 4,28	0,495
Patella üstü ÇÖF- sol	54,31	± 4,83	53,25	± 4,18	0,519
Pasif EHA flek- sağ	125,81	± 8,57	126,11	± 12,60	0,931
Pasif EHA flek- sol	127,86	± 7,15	129,16	± 9,44	0,622
Pasif EHA ekst-sağ	-3,36	± 5,38	-3,16	± 5,50	0,946
Pasif EHA ekst-sol	-2,36	± 4,13	-2,94	± 4,05	0,638

Tablo-11: Tedavi öncesi VAS değerlerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
VAS- istirahat	2,83	± 2,33	3,05	± 2,21	0,765
VAS- hareket	6,34	± 2,45	6,26	± 2,12	0,914

Tablo-12: Tedavi öncesi gruplar arası WOMAC değerlerinin ortalamaları

	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
WomacA	13,13	± 5,03	15,05	± 3,94	0,195
WomacB	5,40	± 1,94	5,72	± 1,56	0,584
WomacC	48,31	± 14,68	54,11	± 12,33	0,191
WomacT	65,81	± 20,71	74,88	± 17,31	0,147

Tablo-13: Tedavi öncesi SF-36 puanlarının gruplar arası dağılımı

	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Fiziksel fonksiyon	39,09	± 24,091	33,88	± 18,19	0,465
Rol kısıtlılığı	32,95	± 40,37	25,00	± 39,29	0,476
Vücut ağrısı	39,54	± 23,19	40,55	± 19,84	0,885
Sosyal fonksiyon	58,77	± 25,69	64,05	± 19,07	0,474
Mental sağlık	61,09	± 19,28	44,66	± 41,80	0,108
Emosyonel rol	37,90	± 42,82	37,05	± 45,60	0,925
Vitalite	42,95	± 23,38	39,44	± 18,85	0,610
Genel sağlık	58,77	± 22,53	51,44	± 13,21	0,231

TEDAVİ ETKİNLİĞİ

Grup 1 (Tablo-14)

Sabah Tutukluğu: Tedavi sonrasında başlangıca göre anlamlı düzelme olmazken 3. Ay değerlendirmede tedavi öncesine göre anlamlı düzelme saptandı ($p=0,408$, $p=0,008$).

Eklem ve Patella Üstü Çevre Ölçümü: Eklem çevre ölçümünde tedavi öncesine göre, hem tedavi sonrasında hem de kontrolde anlamlı azalma saptandı (sağ: $p=0,002$, $p=0,001$; sol: $p=0,004$, $p=0,003$). Patella üzeri 15 cm çevre ölçümünde ise tedavi öncesine göre, hem tedavi sonrasında hem de kontrolde anlamlı değişiklik gözlemlenmedi (sağ: $p=0,427$, $p=0,605$; sol: $p=0,204$, $p=0,329$).

Eklem Hareket Açıklığı: Her iki dizde pasif eklem hareket açıklığında, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı artış tespit edildi (sağ pasif EHA $p=0,000$, sol pasif EHA $p=0,000$). Bununla birlikte kontrol değerlendirmesinde tedavi öncesine göre her iki dizde pasif eklem hareket açıklıklarının tedavi ile sağlanan anlamlı artışının azalarak da olsa devam ettiği görüldü (sağ pasif EHA $p=0,002$, sol pasif EHA $p=0,001$).

Ekstansiyon yönünde EHA incelendiğinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında tedavi grubu hastalarının sağ dizlerinde anlamlı düzelme sağlanmış olmasına rağmen hastaların sol dizlerinde bu düzelme anlamlı

olarak gözlemlenemedi (sağ diz pasif ekst $p=0,046$, sol diz pasif ekst $p=0,066$). Hastaların kontrol değerlendirmesinde ise sağ dizlerinde ekstansiyon değerleri başlangıca göre anlamlı değilken sol dizde ekstansiyon değerleri ise başlangıca göre anlamlı olarak düzelmiş bulundu (sağ diz pasif ekst $p=0,149$, sol diz pasif ekst $p=0,039$).

VAS (İstirahatle): Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, istirahat esnasında olan ağrı ortalama puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeye tespit edildi ($p=0,000$). 3. ay değerlendirmede de istirahat esnasında olan ağrı puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeye devam ettiği gözlemlendi ($p=0,006$).

VAS (Hareketle): Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, hareketle olan ağrı ortalama puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeye tespit edildi ($p=0,000$). 3. ay değerlendirmede de hareketle olan ağrı puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeye devam ettiği gözlemlendi ($p=0,000$).

WOMAC: Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC total ortalama puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı bir düzelmeye gözlemlendi ($p=0,012$), ($p=0,019$), ($p=0,002$), ($p=0,002$). Bu anlamlılığın 3.ay değerlendirmede de WOMAC A ölçeği hariç devam ettiği gözlemlendi ($p=0,078$), ($p=0,023$), ($p=0,003$), ($p=0,005$).

SF- 36: Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon, rol kısıtlılığı, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite, ortalama puanlarında anlamlı artış tespit edildi ($p=0,014$), ($p=0,013$), ($p=0,006$), ($p=0,017$), ($p=0,045$), ($p=0,006$). Emosyonel rol ve genel sağlık parametrelerinde ise anlamlı artış gözlemlenmedi ($p=0,080$), ($p=0,015$).

3.ay yapılan değerlendirmede ise başlangıca göre SF-36'nın fiziksel fonksiyon, rol kısıtlılığı, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve vitalite ortalama puanlarında anlamlı artışın devam ettiği gözlemlenirken ($p=0,050$), ($p=0,007$), ($p=0,011$), ($p=0,035$), ($p=0,004$) SF-36'nın vücut ağrısı, mental sağlık ve genel sağlık alt parametrelerinde anlamlı artış gözlemlenmedi.

Grup 2 (Tablo 15)

Sabah Tutukluğu: Tedavi sonrası kontrol grubunda başlangıca göre anlamlı azalma yoktu ($p=0,058$). Kontrol değerlendirmesinde ise başlangıca göre anlamlı azalma saptandı ($p=0,025$).

Eklem ve Patella Üstü Çevre Ölçümü: Eklem çevre ölçümünde tedavi öncesine göre, hem tedavi sonrasında hem de kontrolde anlamlı azalma saptandı (sağ: $p=0,036$, $p=0,003$ sol: $p=0,017$, $p=0,025$). Patella üzeri 15 cm çevre ölçümünde ise tedavi öncesine göre, hem tedavi sonrasında hem de kontrolde anlamlı değişiklik gözlemlenmedi (sağ: $p=0,552$, $p=0,821$; sol: $p=0,381$, $p=0,854$).

Eklem Hareket Açıklığı: Fleksiyon yönünde EHA incelendiğine, her iki dizde pasif eklem hareket açıklığında, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı artış tespit edildi (sağ pasif fleksiyon $p=0,003$, sol pasif fleksiyon $p=0,005$). Bununla birlikte kontrol değerlendirmesinde tedavi öncesine göre her iki dizde pasif eklem hareket açıklıklarının tedavi ile sağlanan anlamlı artışının azalarak da olsa devam ettiği görüldü (sağ pasif fleksiyon $p=0,003$, sol pasif fleksiyon $p=0,006$).

Ekstansiyon yönünde EHA incelendiğinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında kontrol grubu hastalarının sağ ve sol dizlerinde anlamlı düzelme gözlemlendi (sağ pasif ekstansiyon $p=0,042$, sol pasif ekstansiyon $p=0,026$). Hastaların kontrol değerlendirmesinde ise sağ dizlerinde ekstansiyon değerleri başlangıca göre anlamlı değilken sol dizde ekstansiyon değerleri ise başlangıca göre anlamlı bulundu (sağ pasif ekstansiyon $p=0,128$, sol pasif ekstansiyon $p=0,026$).

VAS (istirahatle): Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, istirahatle olan ağrı ortalama puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelme tespit edildi ($p=0,050$). 3. ay değerlendirmede tedavi öncesine göre bu anlamlılığın devam etmediği gözlemlendi ($p=0,115$).

VAS (hareketle): Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, hareketle olan ağrı ortalama puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelme tespit edildi ($p=0,001$). 3. ay değerlendirmede hareketle olan ağrı puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmelerin devam ettiği gözlemlendi ($p=0,000$).

WOMAC: Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede WOMAC A, WOMAC C, WOMAC total puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı bir düzelme saptandı ($p=0,001$), ($p=0,008$), ($p=0,011$). Fakat WOMAC B puanlarında anlamlı düzelme saptanmadı ($p=0,207$). Kontrolde WOMAC A, WOMAC C, WOMAC total puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmelerin azalarak da olsa devam ettiği gözlemlendi ($p=0,009$), ($p=0,018$), ($p=0,013$), ($p=0,000$). WOMAC B puanlarında ise kontrolde de tedavi öncesine göre anlamlı düzelme yoktu ($p=0,078$).

SF-36: Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede SF-36 alt parametrelerinden hiçbirinde anlamlı artış gözlenmedi. 3.ay yapılan değerlendirmede ise tedavi öncesine göre SF-36'nın sadece mental sağlık alt biriminde anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,008$).

Tablo-14: Grup 1’de tedavi sonrası ve 3. ayda elde edilen değerlerin tedavi öncesi ile karşılaştırılması

Parametre	Tedavi Öncesi (a)		Tedavi Sonrası (b)		3. ay (c)		P	P
	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	(a-b)	(a-c)
Sabah tutukluğu (dak)	5,72	4,63	5,77	7,42	3,77	4,18	0,408	0,008
Eklem ÇÖF-sağ	44,00	3,80	43,56	3,89	43,09	3,55	0,002	0,001
Eklem ÇÖF-sol	43,93	3,91	41,81	9,25	43,13	3,56	0,004	0,003
Patella üstü ÇÖF-sağ	54,52	4,73	54,56	4,83	54,56	4,74	0,427	0,605
Patella üstü ÇÖF-sol	54,31	4,83	54,43	4,91	54,40	4,93	0,204	0,329
Pasif EHA flek-sağ	125,81	8,57	130,50	7,95	131,77	10,17	0,000	0,002
Pasif EHA fleks-sol	127,86	7,15	131,90	7,21	134,13	5,59	0,000	0,001
Pasif EHA ekst-sağ	-3,36	5,38	-2,31	3,84	-2,63	3,79	0,046	0,149
Pasif EHA ekst-sol	-2,36	4,13	-1,68	3,21	-1,18	2,03	0,066	0,039
VAS- istirahat	2,83	2,33	1,52	1,47	1,28	1,81	0,000	0,006
VAS- hareket	6,34	2,45	4,06	2,08	3,99	2,95	0,000	0,000
Womac A	13,13	5,03	10,59	3,75	10,50	3,67	0,012	0,078
Womac B	5,40	1,94	4,59	1,94	4,36	1,67	0,019	0,023
Womac C	48,31	14,68	38,22	12,97	38,68	12,99	0,002	0,003
Womac T	65,81	20,71	52,90	18,21	53,18	18,36	0,002	0,005
Fiziksel Fonksiyon	39,09	24,91	51,36	23,46	49,09	23,17	0,014	0,050
Rol Kısıtlılığı	32,95	40,37	59,09	46,64	61,36	42,76	0,013	0,007
Vücut Ağrısı	39,54	23,19	55,45	20,86	49,54	25,90	0,006	0,052
Sosyal Fonksiyon	58,77	25,69	70,00	22,06	75,63	22,27	0,017	0,011
Mental Sağlık	61,09	19,28	67,45	17,68	68,00	18,39	0,045	0,148
Emosyonel Rol	37,90	42,82	56,13	40,39	65,09	41,81	0,080	0,035
Vitalite	42,95	23,38	55,00	20,11	54,09	20,44	0,006	0,004
Genel Sağlık	58,77	22,53	63,95	15,63	65,09	16,22	0,153	0,137

Tablo-15: Grup 2’de tedavi sonrası ve 3. ayda elde edilen değerlerin tedavi öncesi ile karşılaştırılması

Parametre	Tedavi Öncesi (a)		Tedavi Sonrası (b)		3.ay (c)		P	P
	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	(a-b)	(a-c)
Sabah tutukluğu (dak)	8,72	8,71	6,33	6,60	5,33	6,89	0,058	0,025
Eklem ÇÖF-sağ	43,27	3,37	42,91	3,51	42,27	3,40	0,036	0,003
Eklem ÇÖF-sol	43,11	3,86	42,66	3,56	42,36	3,36	0,017	0,025
Patella üstü ÇÖF-sağ	53,52	4,28	52,63	4,02	52,47	3,90	0,552	0,821
Patella üstü ÇÖF-sol	53,25	4,18	53,33	4,04	53,27	4,03	0,381	0,854
Pasif EHA flek-sağ	126,11	12,60	132,33	9,36	132,38	9,41	0,003	0,003
Pasif EHA fleks-sol	129,16	9,44	133,88	8,70	135,00	8,93	0,005	0,006
Pasif EHA ekst-sağ	-3,16	5,50	-2,05	3,50	-1,88	2,92	0,042	0,128
Pasif EHA ekst-sol	-2,94	4,05	-1,72	2,63	-1,66	3,06	0,026	0,026
VAS- istirahat	3,05	2,21	2,46	1,97	2,18	1,97	0,050	0,115
VAS- hareket	6,26	2,12	4,68	2,14	4,15	2,62	0,001	0,000
Womac A	15,05	3,94	12,11	3,23	11,22	4,31	0,001	0,009
Womac B	5,72	1,56	5,00	1,57	4,94	1,73	0,207	0,078
Womac C	54,11	12,33	46,61	11,12	44,88	14,83	0,008	0,018
Womac T	74,88	17,31	64,27	15,72	61,05	19,89	0,011	0,013
Fiziksel Fonksiyon	33,88	18,19	41,38	18,29	44,44	25,71	0,054	0,153
Rol Kısıtlılığı	25,00	39,29	47,22	41,91	30,55	36,93	0,083	0,663
Vücut Ağrısı	40,55	19,84	46,66	15,33	45,55	21,75	0,479	0,481
Sosyal Fonksiyon	64,05	19,07	62,05	23,58	59,22	23,04	0,836	0,565
Mental Sağlık	44,66	41,80	57,11	20,75	62,00	19,41	0,185	0,008
Emosyonel rol	37,05	45,60	38,88	41,66	31,44	41,97	1,000	0,599
Vitalite	39,44	18,85	43,33	18,86	48,33	20,29	0,355	0,099
Genel sağlık	51,44	13,21	58,00	17,02	58,83	15,99	0,060	0,107

Gruplar Arası Parametrelerdeki Yüzde Değişim–Fark Skorlarının Karşılaştırılması

Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede grup 1 ve grup 2 arası tüm değerlendirmelerde anlamlı farklılık yoktu (Tablo-16).

3. Ayda yapılan değerlendirmelerde ise tedavi grubu lehine SF-36 ölçeğinin sosyal fonksiyon ($p=0,026$) ve emosyonel rol ($p=0,026$) alt ölçeklerinde anlamlı farklılık bulundu (Tablo-17).

Tablo-16: Tedavi sonrası gruplar arası parametrelerdeki yüzde değişim–fark skorlarının karşılaştırılması

Parametre	Grup 1		Grup 2		p
	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	
Sabah tutukluğu (dak)	0,45	5,14	-2,38	6,59	0,312
Eklem ÇÖF- sağ	-0,43	0,44	-0,36	0,63	0,778
Eklem ÇÖF- sol	-2,11	7,60	-0,44	0,74	0,563
Patella üstü ÇÖF-sağ	0,04	0,26	0,11	0,77	0,861
Patella üstü ÇÖF-sol	0,11	0,40	0,83	0,39	0,861
Pasif EHA-sağ	4,68	5,11	6,22	6,87	0,180
Pasif EHA-sol	4,04	3,25	4,72	5,67	0,581
VAS- istirahat	-13,09	16,39	-5,88	21,48	0,638
VAS- hareket	-22,77	16,83	-15,77	14,43	0,147
Womac A	-2,54	4,46	-2,94	2,97	0,600
Womac B	-0,81	1,43	-0,72	2,24	0,778
Womac C	-10,09	13,31	-7,50	10,61	0,600
Womac T	-12,90	17,63	-10,61	15,80	0,737
Fiziksel Fonksiyon	12,27	20,39	7,50	14,47	0,366
Rol Kısıtlılığı	15,00	38,19	21,00	43,71	0,968
Vücut Ağrısı	15,90	22,60	6,11	24,04	0,172
Sosyal Fonksiyon	11,22	19,88	-2,00	28,38	0,058
Mental Sağlık	6,36	13,10	12,44	37,19	0,600
Emosyonel rol	18,22	48,04	1,83	51,78	0,459
Vitalite	12,04	18,42	3,88	17,36	0,140
Genel sağlık	5,18	16,39	6,55	13,81	0,427

Tablo-17: 3. Ay gruplar arası parametrelerdeki yüzde değişim–fark skorlarının karşılaştırılması

Parametre	Grup 1		Grup 2		p
	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	
Sabah tutukluğu (dak)	-1,95	2,95	-3,38	7,22	0,925
Eklem ÇÖF- sağ	-0,90	0,99	-1,00	1,09	0,657
Eklem ÇÖF- sol	-0,79	1,10	-0,75	1,17	0,968
Patella üstü ÇÖF-sağ	0,04	0,40	0,05	1,02	0,492
Patella üstü ÇÖF-sol	0,09	0,42	0,02	0,62	0,657
Pasif EHA-sağ	5,95	7,16	6,27	7,18	0,757
Pasif EHA-sol	6,27	5,78	5,83	7,09	0,861
VAS- istirahat	-15,45	24,59	-8,61	30,51	0,366
VAS- hareket	-23,45	17,88	-21,05	15,97	0,819
Womac A	-2,63	5,54	-3,83	5,38	0,240
Womac B	-1,04	2,08	-0,77	2,12	0,819
Womac C	-9,63	13,63	-9,22	14,98	0,581
Womac T	-12,63	18,94	-13,83	21,08	0,381
Fiziksel Fonksiyon	10,00	22,93	10,55	27,21	0,861
Rol Kısıtlılığı	28,40	41,75	5,55	51,13	0,262
Vücut Ağrısı	10,00	22,67	5,00	27,70	0,527
Sosyal Fonksiyon	16,86	28,93	-4,83	28,20	0,026
Mental Sağlık	6,90	18,44	17,33	35,43	0,381
Emosyonel rol	27,18	56,91	-5,61	55,13	0,026
Vitalite	11,13	16,32	8,88	21,59	0,527
Genel sağlık	6,31	19,17	7,38	18,40	0,510

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamız sonucunda hem tedavi grubunda hem de kontrol grubunda başlangıca göre VAS, WOMAC ve SF-36 alt bileşenlerinin neredeyse tümünde anlamlı düzelmeler elde edildi. Gruplar arası fark skorları incelendiğinde ise tedavi grubu ile kontrol grubu arasında tedavi sonrası değerlendirmeler açısından anlamlı fark bulunamazken, 3. ay kontrollerde tedavi grubu lehine SF-36 ölçeğinin sosyal fonksiyon ve emosyonel rol alt ölçeklerinde anlamlı fark bulunmuştur. Sadece bu iki alt parametrede farklılık bulunmuş olması nedeniyle uyguladığımız dozda kesikli US tedavisinin klinik olarak anlamlı olduğundan bahsetmek şüpheli olacaktır. Bununla birlikte klinik olarak anlamlı farklılıkların tedavi sonrasında elde edilmeyip 3. ay kontrol değerlendirmesinde elde edilmiş olması nedeniyle şüpheli de olsa düşük doz kesikli US tedavisi kıkırdak rejenerasyonunu uyarmaktadır denilebilir. Çalışma boyunca ultrason uygulaması sonucu herhangi bir sistemik ya da lokal yan etki gözlemlenmemiştir.

Diz OA patogenezi ile ilgili çalışmalarda kondrosit fonksiyonlarında azalma ve kondrosit proliferasyonunda etkilenmenin çok büyük bir öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır. Patogenetik süreçte kondrosit proliferasyonunda etkilenme (71,72), kondrositlerin matrix sentez fonksiyonlarında etkilenme (73,74), ve kondrositlerin yıkıcı enzimatik fonksiyonlarında etkilenmeler (75,76) olduğu gösterilmiştir. Kondrosit çoğalması ve sentez fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olan medikal tedaviler ya da fizik tedavi ajanları osteoartrit progresyonununun yavaşlatabilir (5).

İlk olarak 1953 yılında ultrasonun biyolojik reaksiyonlarda etkinliğinden Lehmann JF bahsetmiştir (77). Paul BJ ve arkadaşları (78) 1960 yılında spinal kord yaralanmaları hastalarda bası yarası komplikasyonunun tedavisinde ultrasonu anlamlı olarak etkili bulmuşlardır. Dyson M ve arkadaşları 1970 yılında kesikli ultrasonun doku rejenerasyonu üzerine olumlu etkilerinin varlığından bahsetmişlerdir (79). Harvey ve arkadaşları (80)

1975 yılında tedavi dozlarında uygulanan ultrasonun fibroblastlarda lizozomal membranlarda geçirgenliği artırdığını ve bunun da iyileşme için gerekli olan hidrolitik enzimlerin salınmasını kolaylaştırdığını saptamışlardır. 1976 yılında Dyson M ve arkadaşları alt ekstremitte variköz ülser iyileşmesinin ultrason ile uyarılabileceğini göstermişlerdir (81). 1978 yılında Dyson M ve arkadaşları düşük doz kesikli US rejenerasyon yapıcı etkilerinin olası mekanizmaları üzerine bir çalışma yayınlamışlardır (62). Bu mekanizmalar ısıya bağlı olan ve ısıya bağlı olmayan olmak üzere iki başlık altında değerlendirilmiştir. Düşük doz kesikli ultrasonun ısıya bağlı etkileri minimal düzeydedir ve rejenerasyon sürecinden daha çok ısıya bağlı olmayan etkiler sorumlu tutulmaktadır. Isıya bağlı olmayan etkilerden sorumlu mekanizmalar ise akustik titreşimlerin dokularda yayılarak hücresel düzeyde iyileşme cevabını uyarması, bu titreşimlerin doku sıvılarındaki iyon karıştırıcı etkileri sayesinde membranlarda geçirgenliği artırması ve lizozomal membranlarda geçirgenliğin artırılması yolu ile hidrolitik enzimlerin sekresyonlarının uyarılması olarak özetlenmiştir (62).

Kondrogenezis üzerine kesikli ultrason ile yapılmış literatürde pek çok çalışma vardır. İn vitro (10-16) ve in vivo (17-20) çalışmalarda düşük doz kesikli ultrasonun (0.03-0.62 Watt/cm²) ürettiği mekanik uyarının insan hücre kültürlerinde ve kartilaj yaralanmalı hayvan modellerinde kondrogenezisi sağladığı saptanmıştır.

Literatürde kesikli US'un diz OA üzerine etkinliği ile ilgili klinik çalışmalar incelendiğinde ise 2001 yılında Huang M ve arkadaşlarının (82) yayınlamış oldukları çalışma ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmaya 60 hasta alınmıştır. Hastalar iki gruba randomize edilmiştir. Birinci gruba haftada 3 seans olmak üzere 4 hafta toplam 12 seans kesikli US tedavisi uygulanmış kontrol grubuna ise sham US uygulanmıştır. Ultrason terapisinde doz, aynı araştırmacının daha önce yapmış olduğu hayvan modeli çalışması dikkate alınarak belirlenmiştir. Frekans düzeyi 1 Mhz'dir. Kullanılan US cihazında (Sonoplus 590) kesikli uygulamanın oranı saniyenin %25'idir. Doz olarak 2,5 Watt/cm² belirlenmiştir. Tedavi alanı olarak diz ekleminde eklem aralığını gören 25 cm²'lik bir alana tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalara ek olarak

interferansiyel elektroterapi tedavisi uygulanmıştır. Hastalar VAS, 100 metre yürüme süresi ve Lequesne indexleri kullanılarak çalışma öncesi ve sonrası klinik değerlendirmeye ve ek olarak çalışma öncesi ve sonrası sintigrafik değerlendirmeye tabi tutulmuşlar. Klinik değerlendirmeler açısından sadece VAS skorunda anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Hastalara 1 mCi/kg'dan Teknesyum 99-MDP intravenöz olarak uygulandıktan 3 saat sonra diz eklemi sintigrafisi çekilmiştir. Sintigrafik değerlendirmede hastalar osteoartrit ciddiyetine göre 3 evreye ayrılmışlardır. Kontrol değerlendirmesinde sintigrafik tutulumda anlamlı azalma evre 1 ve evre 2'de tespit edilirken evre 3'te gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak erken evre osteoartritte kıkırdak iyileşmesinin daha önce deney hayvanları ile yapılmış çalışmalarda olduğu gibi uyarılabileceği ve bunun klinik olarak VAS skoru incelemeleri açısından da anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer değerlendirmelerde anlamlı düzelme olmayışı ile ilgili olarak uygulanan tedavilerin sadece kıkırdağı hedef aldığı belirtilmiştir ve diz osteoartrinde klinik değerlendirmeye kıkırdak doku dışında periartiküler dokuların, bursit, tendinit ve entesit gibi hastalıkların ve periartiküler kasların gücünün de önemli etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (82).

2010 yılında Taşçıoğlu F ve arkadaşları (65) tarafından yapılmış çalışmada 90 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma randomize çift kör ve plasebo kontrollü olarak yürütülmüştür. Hastalar 30 kişilik 3 gruba bölünmüştür. 1. gruba 2 Watt/cm² sürekli US tedavisi, 2. gruba 2 Watt/cm² %25 oranlı kesikli US tedavisi, 3. Gruba ise sham US uygulanmıştır. Uygulama süperomedial ve lateral diz alanlarını görece şekilde yapılmıştır. Hastalara literatürdeki diğer klinik çalışmalardakilere benzer şekilde uygulama sırtüstü yatar pozisyonda dizler 90 derece fleksiyonda olacak şekilde yapılmıştır. Çalışmada uygulama 2 hafta, haftada 5 gün olmak üzere toplam 10 seans yapılmıştır ve her seansta her bir diz için 5 dakika süre ile ultrasonik enerji uygulanmıştır. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez değerlendirilmişlerdir. Hastalar aktif diz fleksiyonu, VAS, WOMAC ve 20 metre yürüme süresi gibi değerlendirme ölçekleri ile değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır. Çalışma sonucunda tüm gruplarda

değerlendirme ölçeklerinden VAS ve WOMAC'ta başlangıca göre anlamlı düzelme elde edilirken aktif diz fleksiyonunda hiçbir grupta başlangıca göre anlamlı düzelme olmamıştır. 20 metre yürüme süresinde ise sürekli ve kesikli US grubunda başlangıca göre anlamlı düzelme varken plasebo grubunda başlangıçla tedavi sonrasında 20 metre yürüme süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında kesikli US tedavi grubunda sürekli US tedavi grubuna göre VAS ($p<0,05$) ve WOMAC ($p<0,05$) ölçeklerinde anlamlı düzelme elde edilmiştir (65).

Çalışmamızda Taşçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile benzer özellikler içermektedir (65). Çalışmamızda hastalara US uygulaması sırtüstü yatar pozisyonda dizler 90 derece fleksiyonda olacak şekilde yapılmıştır. Uygulamada diz eklemine süperomedial ve lateral diz eklem aralığına olacak şekilde ortalama 25 cm²'lik bir alana uygulama yapılmıştır. Çalışmamızda ultrason uygulaması 2 hafta, haftada 5 gün olmak üzere toplam 10 seans yapılmış ve her seansta her bir diz için 5 dakika süre ile toplam 10 dakika ultrasonik enerji uygulanmıştır.

Çalışmamızda Taşçıoğlu'nun çalışması ile benzer şekilde diz osteoartriti tanısında ACR (Amerikan Romatoloji Cemiyeti) kriterleri kullanılmıştır. Yine bu çalışma ile benzer şekilde herhangi bir dizde Kellgren-Lawrence evrelemesine göre evre 1 ve evre 4 olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır (65).

Çalışmamızın Taşçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan farkları ise şöyle özetlenebilir. Çalışmamıza alınan 45 hasta 2 gruba randomize edilerek tedavi grubuna kesikli US tedavisi ve kontrol grubuna ise sham US uygulanmıştır. İkinci bir farklılık ise çalışmamızda hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi bitiminden 3 ay sonra olmak üzere üç kez değerlendirilmişlerdir. Çalışmamızda değerlendirme ölçekleri olarak VAS, WOMAC ve SF-36 ölçütleri kullanılmıştır. SF-36 pek çok klinik çalışmada oldukça yaygın kullanılan güvenilir bir günlük yaşam aktivite ölçeğidir. Çalışmamızda yine Taşçıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında farklı olarak diz muayenesinde aktif eklem hareket açıklıkları yerine pasif eklem hareket

açıklıkları değerlendirilmiştir. Burada da tendinit ve bursit gibi oldukça sık görülen diz patolojilerinde aktif eklem hareket açıklığı oldukça olumsuz etkilendiği için bu gibi etkilenmelerin çalışma sonucunu olumsuz etkilemesinden uzaklaşmak istenmiştir.

Çalışmamız sonucunda VAS ve WOMAC skorlarında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düzelme olmazken SF-36 ölçeğinin iki alt grubunda plaseboya göre anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Çalışmamız çalışma dizaynı açısından literatürde en çok Taşçıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasına benzemesi nedeniyle iki çalışma karşılaştırıldığında çalışmamızda plaseboya göre özellikle VAS ve WOMAC değerlendirmelerinde anlamlı düzelme olmamıştır. Bu ise bu iki çalışmanın en önemli farkı olan ultrason uygulama dozlarındaki farklılığa bağlanmıştır. Taşçıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında saniyede 0,5 Watt/cm² kesikli US uygulaması yapılmışken çalışmamızda bu dozdan çok daha düşük bir doz olan 0,16 Watt/cm² uygulanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hastalara ultrason tedavisinin yanında eklem hareket açıklığı ve izometrik egzersiz tedavileri verilmiştir ve her iki grup egzersiz programlarını düzenli olarak 3 ay boyunca uygulamışlardır. Diz osteoartriti tedavi kılavuzlarında egzersiz programlarının diz osteoartritte fonksiyonellik ve ağrı üzerine olan etkilerinin kanıtlanmış olduğu ve kanıt düzeylerinin ise oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (5). Bu açıdan değerlendirildiğinde ise plaseboya göre anlamlı düzelmelerin olmayışı düşük doz kesikli US tedavisinin etkinliğinin azlığından ziyade egzersiz tedavilerinin etki güçlerinin üstünlüğünden kaynaklanmış olabilir.

Literatürde diz osteoartritte US tedavisi ile ilgili iki adet güncel derleme bulunmaktadır. Rutjes ve arkadaşlarının (9) yapmış olduğu Cochrane derlemesi 5 adet klinik çalışma içermektedir. Derleme sonucunda tüm çalışmalar değerlendirildiğinde US tedavisinin ağrı ve fonksiyon üzerine olan etkileri düşük kanıt düzeyli olarak nitelenmiş ve çalışmalarda herhangi bir yan etki bildirilmezken yan etki nedeni ile tedaviyi bırakma da bildirilmemiştir. Bu çalışmalardan kesikli US tedavisi ile ilgili en göze çarpan çalışma Huang ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış oldukları çalışmadır (83). Çalışma plasebo kontrollü randomize olarak yürütülmüştür. 120 hasta

çalışmaya alınmış ve 120 hastanın 240 dizine tedavi uygulanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 62 ve ortalama hastalık süresi 6 ay ile 11 yıl arasında değişmektedir. Çalışma paralel tasarlanmış 2 koldan 4 tedavi grubunu içermektedir. Birinci kolda sürekli US + hotpack + izokinetik egzersiz grubu sham US + hotpack + izokinetik egzersiz grubu ile karşılaştırılmış, diğer koldan ise kesikli US + hotpack + izokinetik egzersiz grubu sham US + hotpack + izokinetik egzersiz grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmada hastalara haftada 3 seans olmak üzere 8 hafta boyunca toplam 24 seans her seansta 5 dakika olmak üzere 25 cm²'lik bir alana tedavi uygulanmıştır. US cihazının frekansı 1 Mhertz dir. Hastalara sabit bir doz uygulanmamış olup hastaların ılımlı bir sıcaklık hissettikleri doza kadar US cihaz dozu 2,5 Watt/cm²'yi aşmayacak şekilde artırılmıştır. Hastalar VAS, diz eklem hareket açıklığı, Lequesne osteoartrit indeksi ve diz fleksör ve ekstansörlerinin kas güçleri açısından tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 1 yıl sonra değerlendirilmişler. Tüm gruplarda başlangıca göre değerlendirmeler açısından olumlu düzelmeler gözlenmişken anlamlı değişiklikler sadece US tedavisi alan gruplarda gözlemlenmiştir. Bununla birlikte kas gücü, VAS ve Lequesne osteoartrit indeksleri incelendiğinde kesikli US grubunda sürekli US grubuna göre olumlu düzelmelerin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda diz osteoartritte fonksiyonellik üzerine izokinetik egzersizlerin etkinliğinin US tedavisi ile artırılacağı sonucuna varılmış ve bu artışın kesikli US tedavisinde daha belirgin olduğu söylenmiştir (83).

Diğer güncel bir derleme ise Loyola-Sanchez ve arkadaşları (8) tarafından 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu derleme diz osteoartritte US tedavisinin etkinliğini inceleyen sistemik bir metaanaliz şeklindedir. Bu meta-analize altı küçük çalışma alınmıştır ve toplam hasta sayısı 378'dir. Meta-analizin sonucunda US tedavisi; diz osteoartritte ağrının azaltılmasında ve fiziksel fonksiyonların artırılmasında etkili olabilir denilmiştir. Derlemede yer alan kesikli US tedavisi ile ilgili çalışmalar aynı yıl yayınlanmış Cochrane derlemesinde yer alan çalışmalar ile benzerdir. Farklı olarak bu derlemede kesikli US ile ilgili tartışmanın başında da bahsetmiş olduğumuz Huang ve

arkadaşlarının 2001 yılında yayınlamış oldukları çalışmaya yer verilmiştir (82).

2012 yılında Loyola-Sanchez ve arkadaşları (66) tarafından yayınlanan güncel bir çalışmada düşük doz kesikli ultrasonun medial tibiofemoral kıkırdak kalınlığında artış sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışma plasebo kontrollü ve randomize çift kör olarak yürütülmüştür ve 14'ü tedavi grubu 13'ü plasebo grubu olmak üzere 27 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Tedavi grubu hastalarına 1 Mhz 1 Watt/cm² %20 oranlı kesikli US (0.2 Watt/cm²) uygulanmıştır, kontrol grubuna ise sham US uygulanmıştır. Hastalara US tedavisi sırtüstü yatar pozisyonda dizler 90 derece fleksiyonda olacak şekilde haftada 3 seans 8 haftada toplam 24 seans uygulanmıştır. Hastalar çalışma başında ve sonunda klinik ve radyolojik olarak incelenmiştir. Radyolojik olarak hastalara diz MR'ı çekilmiş, klinik olarak ise hastalar WOMAC, Alt Ekstremitte Fonksiyon Skalası, 6 Dakika Yürüme Mesafesi ve Hasta Global Değerlendirmesi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak tedavi grubunda medial tibiofemoral kıkırdak kalınlığında artış elde edilmiştir (p=0.05), klinik açıdan da Womac Ağrı (p=0.01) ve Fiziksel fonksiyon (p=0.01) alt ölçeklerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Bu çalışma tasarısında düşük doz kesikli US tedavisinin kartilaj iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen ilk klinik çalışma olma özelliğini taşıyan 2001 yılında Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan faydalanılmıştır. Loyola-Sanchez ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışma ise düşük doz kesikli US tedavisinin kıkırdak rejenerasyonu üzerine etkilerini manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır.

Literatürdeki derlemeler ve güncel çalışmalar değerlendirildiğinde 0.2 Watt/cm² ve üzeri dozlarda kesikli US tedavisinin çalışmalarda kullanıldığı gözlemlenmiştir. Yine bu çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği derlemelerde düşük doz kesikli US'un klinik etkinliği ile ilgili kanıt düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu nedenle bu alanda yapılacak sistematik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda US tedavisinin doz seçiminde icelediğimiz çalışmalar şöyledir. Dyson ve arkadaşlarının 1976 yılında yayınlanmış olan

ve düşük doz kesikli US tedavisinin rejenerasyon yapıcı etkilerinin olası mekanizmaları ile ilgili çalışmasında bu mekanizmaların pek çoğunun hücresel ve moleküler düzeyde olduğu görülmüştür (62). Ayrıca aynı araştırmacının alt ekstremitte variköz ülserlerde düşük doz kesikli US tedavisinin etkinliği ile ilgili yapmış oldukları başka bir klinik çalışmada 0,1 Watt/cm² de ve 0.2 Watt/cm² de sham US'a göre anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ve ülser alanlarında anlamlı iyileşmeler ve küçülmeler elde edilmiştir (81). Sonuç olarak literatürdeki diz OA ile ilgili klinik çalışmalar incelendiğinde ve düşük doz kesikli US'un etkinliği ile ilgili moleküler düzeyde mekanizmaların söz konusu olduğu düşünüldüğünde 0,2 Watt/cm²'den daha düşük dozlarda düşük doz kesikli US etkinliğinin artabileceği düşünülmüştür. Ayrıca daha önce de bahsettiğimiz gibi kondrogenezis üzerine kesikli ultrason ile yapılmış literatürde pek çok çalışma vardır. İn vitro (10-16) ve in vivo (17-20) çalışmalarda düşük doz kesikli US'un ürettiği mekanik uyarının insan hücre kültürlerinde ve kartilaj yaralanmalı hayvan modellerinde kondrogenezisi sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan dozlar ise 0,03 ile 0,62 Watt/cm² arasındadır. Biz de bu nedenlerle çalışmamızda 0,2 Watt/cm²'den daha düşük bir doz olan 0.16 Watt/cm²'lik bir doz kullandık. Çalışmamızın klinik sonuçları değerlendirildiğinde izometrik ve eklem hareket açıklığı egzersizlerinin diz OA'i üzerine olan olumlu etkileri düşük doz kesikli US ile anlamlı olarak artmış olsaydı; bu sonuç araştırmacıları dozaj açısından daha önce diz OA ile ilgili klinik çalışma olmayan 0,2 Watt/cm²'den daha düşük dozlarda çalışma yapmaya cesaretlendirecekti. Fakat çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde izometrik ve eklem hareket açıklığı egzersizlerinin diz OA'i kliniği üzerine olan olumlu etkileri düşük doz kesikli US ile plasebo US'a göre şüpheli düzeyde artırılabilmiştir. Değerlendirmeler açısından daha ayrıntılı bahsedecek olursak plaseboya göre VAS ve WOMAC skorlarında tedavi sonrası ve 3.ay kontrollerde hiç anlamlı düzelme olmazken SF-36 günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinin ise sadece iki alt parametresinde plaseboya göre anlamlılıktan bahsedilebilmiştir. Bu anlamlı sonuçların ise tedavi sonrasında değil de 3. ay kontrollerde elde edilmiş olması ise kondrogenezisin olası klinik sonuçlarının hemen tedavi sonrasında değil de

3. ayda görülebileceği düşüncesini bizde uyandırmıştır. Çalışmamızın sonuçlarının bu şekilde olması nedeniyle, düşük doz kesikli US tedavisinde kondrogenezisin klinik olarak anlamlı olarak uyarılabilmesi için doz seçiminde 0,2 Watt/cm² ve üzeri dozlar daha etkili görünmektedir.

Çalışmamızda kullanılan değerlendirme ölçeklerinde VAS ve WOMAC ölçekleri bu alanda yapılmış pek çok açılışmada da kullanılmış olan ölçeklerdir. Bununla birlikte SF-36 ölçeği diz OA ile ilgili klinik çalışmalarda oldukça yaygın olarak kullanılan bir günlük yaşam aktiviteleri ölçeği olmasına karşın düşük doz kesikli US ile ilgili yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde sık kullanılmadığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda klinik olarak anlamlı düzelmelerin sadece bu değerlendirme ölçeğinde olması ise diz OA kliniğini değerlendiren ölçekler arasında günlük yaşam aktiviteleri ölçeklerinin de kullanılmasının mantıklı bir yaklaşım olacağı sonucunu düşündürmektedir. Literatürde diz OA ile ilgili pek çok çalışmada WOMAC ve SF-36 değerlendirme ölçekleri birlikte kullanılmıştır.

Çalışmamızda amacımız düşük doz kesikli US tedavisinin diz OA kliniği üzerine etkinliğini incelemek temel amaç olduğu için hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası kıkırdak rejenerasyonunu değerlendirmeyi amaçlayan herhangi bir görüntüleme yöntemi kullanılmamıştır. Literatürde bu amaçla yapılmış olan çalışmalarda sintigrafi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Huang ve arkadaşları (82) 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada kıkırdak doku iyileşmesini, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında olmak üzere hastaları sintigrafik değerlendirmeye tabi tutarak incelemişlerdir. Loyola-Sanchez ve arkadaşları ise aynı şekilde kıkırdak doku iyileşmesini, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında olmak üzere manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde değerlendirilmişlerdir.

Sonuç olarak diz osteoartritinde kıkırdak rejenerasyonu ile ilgili in vivo ve in vitro çalışmalardakine benzer şekilde düşük ve yüksek kesikli US dozlarının karşılaştırıldığı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Değerlendirmeler açısından ise hem klinik ölçekleri hem de radyolojik görüntülemeleri içeren plasebo kontrollü randomize çift kör sistematik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu şekilde yapılacak çalışmaların ışığında osteoartrit progresyonu açısından

düşünüldüğünde; bu progresyonu azaltıcı bir tedavi olarak düşük doz kesikli US tedavisi, tedavi kılavuzlarındaki yerini alabilir.

KAYNAKLAR

1. Di Cesare PE, Abromson SB. Pathogenesis of osteoarthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier Saunders 2005;1493-513.
2. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2013, 39;1: 1-19.
3. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. J Rheumatol. 2006;33: 2271-9.
4. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis. Project. J Rheumatol. 2007;34: 172-80.
5. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:137-62.
6. Pavelka K. Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure-modifying drug trials. Osteoarthritis and Cartilage 2003;11: 730-7.
7. Reginster J Y. Long Term Effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo- controlled clinical trial. The Lancet 2001;357: 254-6.
8. Loyola Sanchez A. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: A systematic review with meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage 2010;18: 1117-26.
9. Rutjes AWS, Nüesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.
10. Choi BH, Woo JI, Min BH, Park SR. Low-intensity ultrasound stimulates the viability and matrix gene expression of human articular chondrocytes in alginate bead culture. J Biomed Mater Res A 2006;79: 858-64.
11. Ebisawa K, Hata K, Okada K. Ultrasound enhances transforming growth factor beta-mediated chondrocyte differentiation of human mesenchymal stem cells. Tissue Eng 2004; 10: 921-9.
12. Lee HJ, Choi BH, Min BH, Park SR. Low intensity ultrasound inhibits apoptosis and enhances viability of human mesenchymal stem cells in three-dimensional alginate culture during chondrogenic differentiation. Tissue Eng 2007;13: 1049-57.
13. Lee HJ, Choi BH, Min BH, Son YS, Park SR. Low intensity ultrasound stimulation enhances chondrogenic differentiation in alginate culture of mesenchymal stem cells. Artif Organs 2006;30: 707-15.

14. Min BH, Woo JI, Cho HS. Effects of low-intensity ultrasound (LIUS) stimulation on human cartilage explants. *Scand J Rheumatol* 2006;35: 305-11.
15. Parvizi J, Parpura V, Greenleaf JF, Bolander ME. Calcium signaling is required for ultrasound-stimulated aggrecan synthesis by rat chondrocytes. *J Orthop Res* 2002;20: 51-7.
16. Parvizi J, Wu CC, Lewallen DG, Greenleaf JF Bolander ME. Low-intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocytes by increasing aggrecan gene expression. *J Orthop Res* 1999;17: 488-94.
17. Cook SD, Salkeld SL, Popich-Patron LS, Ryaby JP et al. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Clin Orthop Relat Res* 2001;391: 231-43.
18. Cui JH, Park K, Park SR, Min BH. Effects of low-intensity ultrasound on chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells embedded in polyglycolic acid: an in vivo study. *Tissue Eng* 2006;12: 75-82.
19. Huang MH, Ding HJ, Chai CY, Huang YF, Yang RC. Effects of sonication on articular cartilage in experimental osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24: 1978-84.
20. Huang MH, Yang RC, Ding HJ, Chai CY. Ultrasound effect on level of stress proteins and arthritic histology in experimental arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80: 551-6.
21. Standring S, Ellis H, C Healy H, Johnson D, Williams A. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice* 39. edition, chapter 113 (Knee). Elsevier Churchill Livingstone 2006; 1471-505
22. Çakmak M. *Ortopedik Muayene*, Nobel Tıp Kitabevi, editör: Çakmak M İstanbul 1989;198-216.
23. Arnocky SP, Warren RF. Microvasculature of the Human Meniscus. *Am J Sports Med* 1982;10: 90-5.
24. Göksoy T. *Diz Semiyolojisi*. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi. Yüce yayım 2002;262-82.
25. Grahah GP, Fairclough JA. Axial and peripheral joints: The knee. *Rheumatology* 1998;411-437
26. Tander B. *Eklem biyomekanikleri*. Arasıl T. (Çev. Ed.) Kelley romatoloji. Ankara. Güneş kitapevi. yedinci baskı, cilt 1. 2006, 95-100.
27. Tüzün Ç. Normal insan kıkırdağının yapısal ve fonksiyonel özellikleri. Ç. Ed. Kutsal Y.G. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, cilt 1, 2000;1-12.
28. Dinçer F(çeviri). *Osteoartrit Patogenezi*. Arasıl T (çeviri editörü), Kelley Romatoloji (7.baskı) Güneş Kitabevi Ankara 2006;1493-513.
29. Peterson IF. Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European populations. *Annals Rheum Dis* 1996;55: 659-64.
30. Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: McCarty DJ, Kopman WJ. (eds). *Arthritis and allied conditions*. Vol II, 12th edition. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993;1723-34.
31. Aigner T, Söder S, Gebhard PM, McAlinden, Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis

- structure, chaos and senescence. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3: 391-9.
32. Mankin J, Brandt DK. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of rheumatology*. 5th edition. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1997;1369-82.
 33. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum* 2001;44: 585-94.
 34. Kutsal YG, Kara M. Diz Osteoartriti. In Sarıdoğan M (ed). *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2007;149-61.
 35. Arasil T. Osteoartrit, tarihçe, tanım ve sınıflama. *Tanıdan tedaviye osteoartrit*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007;1-7.
 36. Akyüz G. Osteoartroz Tanımı, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. In Kutsal YG (ed) *Modern Tıp Seminerleri 7: Osteoartroz*. Güneş Kitabevi Ankara 2000;13-8.
 37. Özcan O. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 1. baskı. İstanbul: Güneş-Nobel Tıp Kitabevi, 1999;73-85.
 38. Atay MB. Osteoartrit. In: Kutsal YG, Beyazova M, ed. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi 2000;1805-30.
 39. Ergin S. Osteoartritte klinik bulgular ve fonksiyonel değerlendirme. *Tanıdan tedaviye osteoartrit*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007;73-80.
 40. Mc Carty DJ. Synovial fluid. In: Kopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 13 th ed. Baltimore: Waverly Company, 1997;81-102.
 41. Kellgren JH, Lawrence JS, *Atlas of standard radiographs*, Oxford: Blackwell Scientific; 1963.
 42. Karaaslan M, Kamberoğlu K. Osteoartrozda görüntüleme yöntemleri. II. Cerrahpaşa lokomotor günleri. *Osteoartroz-klinik, tedavi (özet kitabı)*. İstanbul, 1998;9-13.
 43. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol* 1991;27: 10-2.
 44. Grainger R, Cicuttini FM. Medical management of osteoarthritis of the knee and hip joints. *Med J Aust* 2004;180(5): 232-6.
 45. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12): 1145-55.
 46. American Collage of Rheumatology subcommitte on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43: 1905-15.
 47. Tuncer T, Çay HF, Kaçar C ve ark. Diz Osteoartrit Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Uzlaş Raporu. *Turk J Rheumatol* 2012;27(1): 1-17.

48. Frizzell LA, Dunn F; Biophysics of ultrasound. In Lehmann JF(Ed). Therapeutic heat and cold. Baltimore, William and Wilkins, 1990; 362-95.
49. Coakley WT; Biophysical effect of ultrasound at therapeutic intensities. Physiotherapy 1978;64: 166-9.
50. Lehmann JF, De Lateur BJ: Diathermy and superficial heat, laser and cold therapy. Kottle, Lehmann (Eds): Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia, W.B. Saunders, 1990;283-356.
51. Akşit R, Hepgüler S: Gonartroz ve romatoid artritli hastalarda eklem içi ısısına sıcak paketin etkileri. Ege Tıp Der 1993;32: 1-2.
52. Oosterweld FGJ, Rasker JJ, Jacobs JWG et al: The effect of local heat and cold therapy on the intraarticular and skin surface temperature of the knee. Arth Rheum, 1992;35: 146-51.
53. Lehmann JF, Masock AJ, Warren JG, et al: Effect of therapeutic temperatures on tendon extensibility. Arch Phys Med Rehab 1970;51: 481-7.
54. Warren CG, Lehmann JF, Koblanski JN,: Ultrasound coupling media: their relative transmissivity. Arch Phys Med Rehab 1971;52: 465-75.
55. Black KD, Halverson JL, Majerus KA et al: Alterations in ankle dorsiflexion torque as a result of continuous ultrasound to the anterior tibial compartment. Phys Ther 1984;64: 910-3.
56. Stoller OW, Markolw KL, Zager SA et al: The effects of exercise, ice, ultrasonography of torsional laxity of the knee. Clin Orthop 1983;174: 172-80.
57. Erdinç Y, Akşit R, Cüreklibatır F: Ganglion stellareye uygulanan ultrasonun distal deri ısısına etkisi. Ege Ü Tıp Fak Der 1979;9: 757-71.
58. Erdinç Y, Akşit R, Cüreklibatır F: Ganglion stellareye uygulanan ultrasonun distal deri ısısına etkisi. Ege Ü Tıp Fak Der 1980;19: 55-61.
59. Lehmann JF, De Lateur BJ: Therapeutic heat. In Lehmann JF (Ed): Therapeutic Heat and Cold. Baltimore, Williams and Wilkins. 1990;417-562.
60. Dyson M, Woodward B, Pond JB: Flow of red bloodcells stopped by ultrasound. Nature 1971;232: 572-3.
61. Zarod AP, Williams AR: Platelet aggregation in vivo by therapeutic ultrasound. Lancet 1977;1: 1266.
62. Dyson M, Suchling J: Stimulation of tissue repair by ultrasound: a survey of the mechanisms involved. Physiotherapy 1978;64: 105-8.
63. Warren CG, Koblanski JN, Sigelmann RA: Elongation of rat tail tendon: effect of load and temperature. Arch Phys Med Rehab 1976;57: 218-22.
64. Hepgüler S, Öztürk C, Akşit R, Cüreklibatır F. Ultrason uygulamasında birleştirici ortam olarak kullanılan Sonogel ve Vazelinin ısı penetrasyonuna etkisi. Ege Tıp Der 1991;30: 513-6.
65. Taşçıoğlu F, Kuzgun S, Armağan O, Öğütler G. Short-term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis. J Int Med Res; 2010;38: 1233-42.

66. Loyola-Sanchez A, Richardson J, Beattie KA, Otero-Fuentes C, Adachi JD, MacIntyre NJ. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the cartilage repair in people with mild to moderate knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93: 35-42.
67. Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18: 14-7.
68. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13: 28-33.
69. Ware JE Jr, Sheurbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6): 473-83.
70. Pınar R. Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients. *Qual Life Res* 2005;14: 259-64.
71. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am*, 1971;53:523.
72. Hulth A, Lindberg L, Telhag H. Mitosis in human osteoarthritic cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 1972;84: 197.
73. Ryu J, Treadwell BV, Mankin HJ. Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1984;27: 49.
74. Lippiello L, Hall D, Mankin HJ. Collagen synthesis in normal and osteoarthritic human cartilage. *J Clin Invest* 1977;59: 593.
75. Brandt KD. Enhanced extractability of articular cartilage proteoglycans in osteoarthrosis. *Biochem J* 1974;143: 475.
76. Altman RD, Pita JC, Howell DS. Degradation of proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 1973;16: 179.
77. Lehmann JF. Biophysical mode of action of biologic and therapeutic ultrasonic reactions. *Journal of the Acoustical Society of America* 1953;25: 17-25.
78. Paul BJ, La Fratta CW, Dawson AR et al. Use of ultrasound in the treatment of pressure sores in patients with spinal cord injury. *Arch of Phys Med and Rehab*, 1960;41: 438-40.
79. Dyson M, Pond JB. The effect of pulsed ultrasound on tissue regeneration. *Physiotherapy*, 1970;56(4): 136-42.
80. Harvey W, Dyson M, Pond J et al. The in vitro stimulation of protein synthesis in human fibroblasts by therapeutic levels of ultrasound. *Proceeding of the 2nd European Congress on Ultrasonics in Medicine*, 1975;363: 10-21.
81. Dyson M, Franks C, Suckling J. Stimulation of healing of varicose ulcers by ultrasound. *Ultrasonics*, 1976;14: 232-6.
82. Huang M, Chen T, Weng M et al. Effects of pulse sonication on functional status of patients with knee osteoarthritis. In: Peek WJ, Lankhorst GJ editors. *International Society of Physical and Rehabilitation Medicine* 2001;297-300.

83. Huang M, Lin YS, Lee CL, Yang RC. Use of ultrasound to increase effectiveness of isokinetic exercise for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehab* 2005;86: 1545-51.

EKLER

EK-1: WOMAC Osteoartrit İndeksi

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Osteoartrit indeksi

	Yok (1)	Hafif (2)	Orta (3)	Şiddetli (4)	Çok şiddetli (5)
Ağrı					
Yürümekle					
Merdivende					
Gece yatakta					
İstirahatte					
Ayakta durmakla					
Sertlik/ tutukluk					
Sabah ilk yürüme sırasında					
Gün içinde uzanma, istirahat sonrasında					
Fiziksel fonksiyon					
Merdiven inme					
Merdiven çıkma					
Oturduğı yerden kalkma					
Ayakta durma					
Çömelme					
Düz zeminde yürütme					
Arabaya binme , inme					
Alışverişe gitme					
Çorap giyme					
Yataktan kalkma					
Çorap çıkarma					
Yatakta yatarken					
Banyoya girip çıkarken					
Otururken					
Tuvalete girip çıkarken					
Ağır ev işleri yaparken					
Hafif ev işleri yaparken					
Toplam skor					

EK-2: Genel Sağlık Ölçütü (SF-36)

Genel sağlık ölçütü SF-36

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz ?
a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü
2. Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz ?
a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi.
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi.
c) Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı.
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü.
e) Bir yıl öncesine göre çok daha kötü.
3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığımız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlıyor mu ? Kısıtlıyorsa ne kadar ?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırmak ve taşımak			
Merdivenle çok sayıda kat çıkmak			
Merdivenle bir kat çıkmak			
Eğilmek ve diz çökmek			
Bir-iki kilometre yürümek			
Birkaç sokak öteye yürümek			
Bir sokak öteye yürümek			
Kendi kendine banyo yapmak ve giyinmek			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı ?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığımız zamanı azalttınız mı ?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız ?		
İş veya diğer aktivitelerinizde kısıtlanma oldu mu ?		
İş veya diğer aktiviteleri yaparken güçlük çektiniz mi ? (daha fazla çaba gerektirdi mi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarımızın (çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı ?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığımız zamanı azalttınız mı ?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız ?		
İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz ?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarımız; aileniz, arkadaşlarımız veya komşularımızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi ?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu ?
a) Hiç b) Çok hafif c) hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli
8. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hemde ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi ?
a) Hiç etkilemedi
b) Biraz etkiledi
c) Orta derecede etkiledi
d) Oldukça etkiledi
e) Aşırı etkiledi
9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıklığınızı göz önünde bulundurarak seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi ?						
Çok sinirli bir insan olduğunuz mu ?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi ?						
Kendiniz sakin ve uyumlu hissettiniz mi ?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi ?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi ?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi ?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi ?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi ?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi ne sıklıkta etkiledi ?
a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Bazen d) Nadiren e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır ?
Her bir ifade için en uygun olanı işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
Tandığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
Sağlığım mükemmel.					

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük ilgi ve emekleri olan Prof. Dr. Merih Yurtkuran'a, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum saygıdeğer hocalarıma, tez hastalarımın toplanmasında emeği olan Dr. Mehmet Ali Biçer ve Dr. Hazım Avşaroğlu'na, sekreter Türkan Sarıgöl'e, çalışmanın istatistik analizlerinin yapılmasında yardımcı olan biyoistatistik bölümü araştırma görevlisi Güven Özkaya'ya en içten saygılarımla teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist ve tüm sağlık personeline, ayrıca hayattaki en değerli varlıklarım anneme, babama, sevgili eşim ve kızlarıma sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kütahya'nın Simav ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi burada tamamladım. Orta öğrenimimi Bursa'da tamamladım. Lise öğrenimimi Kütahya ilinde tamamladım. 2002 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başlayıp 2008 yılında mezun oldum. 2008 Eylül-Aralık döneminde Sivas Kangal Havuz Kasabası Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2009 yılı Ocak ayında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 2009 yılı Eylül ayında naklen atama ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.