



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

**EL OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA TOPİKAL %5 İBUPROFENİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Elvan KANAT

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



T.C.

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**EL OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA TOPIKAL %5 İBUPROFENİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Elvan KANAT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Merih YURTKURAN

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
İçindekiler.....	i
Türkçe özet.....	ii
İngilizce özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve yöntem.....	33
Bulgular.....	44
Tartışma ve sonuç.....	53
Kaynaklar.....	59
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

ÖZET

Bu çalışmada, el osteoartritli hastalarda %5 topikal ibuprofenin klinik etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Yaşları 41 ile 80 arasında değişen toplam 50 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba randomize edildi (Grup 1; ev bazlı el egzersizi grubu, Grup 2;%5 topikal ibuprofen ve ev bazlı el egzersizi grubu:). Hastalar ev egzersizlerini 16 hafta süreyle gerçekleştirdi. %5 topikal ibuprofen ağırlı el üzerine günde 3 kez 10 cmlık strip şeklinde, 4 hafta uygulandı. Tedavilerin etkinliği 4 ve 16 hafta sonra değerlendirildi ve sonuçlar tedavi öncesi ile karşılaştırıldı. Ağrı ve katılığın değerlendirilmesi için Vizüel Analog Skala (VAS), fonksiyonların değerlendirilmesi için AUSCAN ve Duruöz indeksi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için SF-36 kullanıldı.

Her iki tedavi yöntemi de el osteoartritli hastalarda etkili bulundu. Bununla birlikte, fark skorları ve yüzde değişimleri açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, VAS ile ağrı ($p<0.001$), SF-36 fiziksel fonksiyon skoru ($p=0.045$), SF-36 ağrı skoru ($p=0.001$), SF-36 vitalite skoru ($p=0.009$), katılık skoru ($p<0.001$) ile AUSCAN ve Duruöz indeks skorlarındaki ($p<0.001$) iyileşmenin 16. haftanın sonunda grup 2'de daha fazla olduğu saptandı.

%5 topikal ibuprofen el osteoartritli hastalar için umut verici bir tedavi olabilir.

Anahtar kelimeler: El osteoartriti, egzersiz, topikal ibuprofen.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICACY OF 5% TOPICAL IBUPROFEN IN HAND OSTEOARTRITIS

In this study, we aimed to investigate the clinical efficacy of 5% topical ibuprofen in patients with hand osteoarthritis.

A total of 50 female patients with the ages between 41 and 80 were enrolled in the study. Patients were randomized into 2 groups (Group 1; home-based hand exercise group, Group 2; 5% topical ibuprofen plus home-based hand exercise group). Patients performed exercises for 16 weeks. 5% topical ibuprofen was applied 3 times a day in a 10-cm strip for 4 weeks on the painful hand. Efficacy of treatments were evaluated after 4 and 16 weeks and compared with the baseline scores. Clinical and functional assessments of the patients were made by using the Visual Analogue Scale (VAS) for the pain and stiffness. AUSCAN and Duruoz indexes were used for the functional assessment and SF-36 for quality of life.

Both treatment methods were found to be effective in patients with hand OA. However, when the groups were compared by change scores and percentages of changes, improvements observed in pain intensity by VAS ($p<0.001$), SF-36 physical function score ($p=0.045$), SF-36 pain score ($p=0.001$), SF-36 vitality score ($p=0.009$), stiffness score ($p<0.001$), AUSCAN and Duruöz index scores ($p<0.001$) were determined to be superior in Group 2 at the end of the 16th week.

5% topical ibuprofen may be a promising therapy for patients with hand osteoarthritis.

Key words: Hand osteoarthritis, exercises, topical ibuprofen.

GİRİŞ

Osteoartrit (OA) en sık görülen kas–iskelet sistemi hastalığıdır (1). “Dejeneratif eklem hastalığı”, “Osteoartroz”, “Hipertrofik Artrit” ve “Atrofik Artrit” bu hastalık için kullanılan diğer isimlerdir. OA eklem kıkırdağının dejenerasyonu ile karakterizedir. Bunun yanında eklem çevresinde osteofit oluşumu, subkondral skleroz, sinoviyal membran ve eklem kapsülünde biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin meydana gelmesi OA’nın diğer karakteristik özellikleridir (2).

Sonuç olarak tutulan eklem ve çevresinde ağrıya, şişmeye, sertliğe, deformiteye ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır (2, 3). OA her eklemden görülse de servikal vertebra, el, diz ve kalça eklemleri en çok etkilenen anatomik yapılardır.

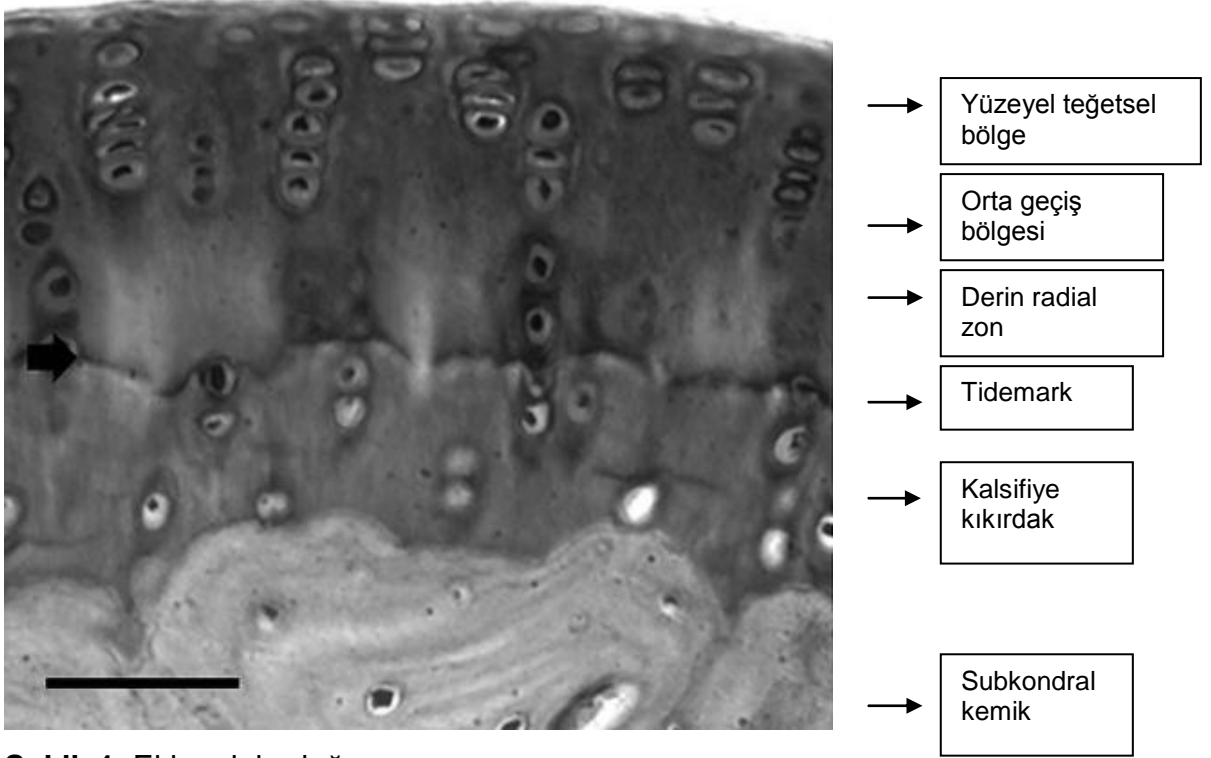
OA gelişmiş ülkelerde fiziksel özür lülüğün önemli nedenlerindendir. Sağlık harcamalarının artmasına ve hayat kalitesinin düşmesine neden olmaktadır.

Eklem kıkırdağı sürtünmeyi azaltan ve etkili yük dağılımını sağlayan özelleşmiş bir yapıdır. Normal eklem hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Yapısında %70 oranından daha fazla su bulunmaktadır. Kıkırdağın sinir innervasyonu yoktur ve avaskülerdir. Beslenmesi iki yönlü difüzyon sistemi ile gerçekleşir (4).

Kıkırdağın temel hücreleri olan kondrositler ise toplam hacmin yalnızca %1–2 kadarını oluşturmaktadır. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezlerler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar. Hücre dışı matriks kollajen ve proteoglikan açısından oluşmaktadır. Kollajen ağı gerilme gücünü, proteoglikan ağı da kompresyona dayanmayı sağlamaktadır.

Kıkırdağın en dış kısmında (yüzeyel teğetsel bölge) ince kollajen lifleri mevcuttur (Şekil–1). Orta (geçiş) ve derin (radial) bölgede sırasıyla kalın ve en kalın kollajen lifleri vardır. En iç kısımda kalsifiye kıkırdak bölgesi yer alır. Bu bölge subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral

kemikleşme sonucu oluşmuş bir alandır. Subkondral kemik ve kalsifiye olmamış diğer kıkırdak bölgeleri arasında mekanik tampon görevi yapar. Yüzeiden derine doğru kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar. Su oranı azalır, kollajen liflerinin kalınlığı artar. Eklem kıkırdağının temel kollajeni %90–95 oranında tip II kollajendir (4).



Şekil-1: Eklem kıkırdağı.

Proteoglikanlar yüksek negatif yüke sahip komplekslerdir. Ekstraselüler yerleşim göstermelerine rağmen kondrositler tarafından kontrol altında tutulurlar. Proteoglikanlar hidrofilik glikozaminoglikan (GAG) zincirlerine bağlı olarak büyük miktarlarda su tutarlar. Kompresyon ile suyu dışarı atarak deformasyona karşı direnç gösterirler. Kompresyon ortadan kalktığında suyu tekrar emerler ve eski boyutlarına ulaşırlar. Burada yer alan GAG'lar hyalüronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfat içermektedir (4, 5).

Kıkırdak proteoglikanları; Agrekan, Versikan, Perlekan, kollajen ilişkili moleküller olarak adlandırılan Biglikan, Dekorin, Fibromodulin, Lumikan,

Prolin arjinin ve lösinden zengin tekrarlama proteini- PRELP, Kondroadherin ve Asporinden oluşur. Agrekanlar, kıkırdaktaki proteoglikanların %80-90'ını oluşturur. Büyük oranda negatif yüklü olup ağırlıklarının 50 katı kadar su bağlayabilirler. Kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat ve keratan sülfat GAG zincirinin bir protein çekirdeğine bağlanmaları ile oluşur. Birçok agrekan molekülü tek bir hyalüronat zincirine bağlanarak büyük proteoglikan agregatlarını oluşturur (5).

Yaşlanma ile birlikte eklem kıkırdağının su içeriği ve proteoglikanlar azalır. Kondroitin-4-sülfat konsantrasyonu %5'e düşer. Keratan sülfat bütün GAG'ların %25-50'sini oluşturur. Kıkırdağın hyalüronat içeriği artar, ancak zincir uzunluğu azalır. Kollajen fibriller de yaşla incelik ve daha ince demetler haline gelirler (5).

Kondrositler fizyolojik ve patolojik durumlarda kıkırdak metabolizmasını düzenlerler. Osteoartritik kıkırdakta kondrosit sayısı %38 civarında azalma göstermektedir. Bunun yanı sıra kıkırdak sıvı içeriğinin artmasıyla birlikte şişer. Bu durum kollajen ağını zayıflatarak geri dönüşümsüz değişikliklere yol açar. Osteoartritik kıkırdakta en belirgin değişiklik proteoglikanlarda meydana gelir. Hastalık ilerledikçe proteoglikan konsantrasyonu normalin %50 altına düşer ve GAG zincirleri kısalır. OA'da kıkırdakta oluşan değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Osteoartritte kıkırdak değişiklikleri (5).

Artmış hidrasyon ve şişme
Gerim kuvvetinde kayıp
Erken dönemde proteoglikan ve kollajen biyosentezinde artma
Geç dönemde proteoglikan ve kollajen biyosentezinde azalma
Matriks döngüsünde artma ile proteoglikan ve kollajende net kayıp

Osteoartritik kıkırdakta ekstraselüler matriks ve kollajen hasarından kondrositlerden salınan metalloproteinazlar (MMP) sorumludur. MMP'ler katalitik kısımlarında çinko bulunan bir enzim ailesidir. MMP'lerin ekstraselüler matriks proteinlerini parçalayabilmeleri için üretilmelerini

sağlayacak spesifik bir uyarı gerekmektedir. Proinflamatuvar sitokinler, Interlökin-1 (IL-1) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF), MMP'lerin çoğunu uyarıp proenzim olarak sentezlenmelerini sağlar. Matriks MMP'ler kondrositler tarafından inaktif latent formda zimojenler olarak salgılanırlar ve ekstraselüler olarak aktive edilmelidirler. Bu aktivasyon proteolitik yarıma yoluyla oluşabilir (5, 6).

MMP-1 (kollajenaz) kollajen için spesifiktir ve kırıkdağın parçalanmasından sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. MMP-2'nin (jelatinaz) tip X kollajen, denatüre kollajen, fibronektin ve proteoglikanları etkilediği gösterilmiştir ve plazmin tarafından aktive edilmektedir. MMP-3 (stromelizin) kırıkdağın metabolizmasını etkileyen, ekstraselüler matriksin bozulmasından sorumlu önemli bir medyatördür. Kondrositler sitokinler tarafından aktive edildiğinde sentezlenir. Tip IX kollajene bağlanarak parçalanmasına ve sonuçta kırıkdağın biyomekanik özelliklerinin değişmesine yol açar. MMP-8 (nötrofil kollajenaz) in vitro agrekan protein çekirdeğine bağlanabilme yeteneğinden dolayı agrekanaz olarak da adlandırılır. Kırıkdağa özgü tip II, IX ve XI kollajenleri de parçalayabilmektedir. MMP-13'ün (kollajenaz 3) tip II kollajenleri parçalama etkisi fazla olup en etkili peptid parçalayıcı enzim olduğu ileri sürülmektedir (5, 6).

MMP'lerin aktif formları, spesifik olarak inhibitör etkileri olan, doku inhibitörleri tarafından (tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP) baskılanırlar. MMP'ler ile inhibitörleri arasındaki dengenin bozulmasının OA patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir.

MMP'ler ile yakın ilişkili, kırıkdağın biyolojisi, matriks ve özellikle proteoglikan döngüsü üzerinde etkili olan diğer bir proteinaz ailesi ADAM (A Disintegrin and Metalloproteinase) olarak adlandırılmaktadır. Adam ailesi çok sayıda enzim içermektedir. ADAM-17 proform TNF- α 'yı çözünür forma dönüştürebilen TNF- α dönüştürücü enzim olarak nitelendirilmektedir. ADAM-10, -12, -15 ve -17'nin de kırıkdağda bulunduğu gösterilmiştir. Bu enzimler kırıkdağın yüzeyinde bulunurlar ve agrekanı parçalarlar. ADAM ailesine ait birçok enzim IL-1 tarafından upregüle edilmektedir (5, 6).

OA'nın şiddeti ile kondrositlerden açığa çıkan MMP'lerin sentez ve sekresyonu arasında bir ilişki söz konusudur. MMP-3 (stromelizin) ve kollajenaz aşırı kırıkta yıkımından sorumludur. MMP'ler ekstraselüler matriksin tüm komponentlerini ve kırıkta hızla yıkabilirler. Akrakanın G1 bölgesi, proteazlara dayanıklı olmasına rağmen, G1 ve G2 arasında bulunan glutamat-alanin bağı proteolitik yıkıma belirgin derecede duyarlıdır. Stromelizinin çok düşük konsantrasyonları G1 ve G2 arasındaki bölgeyi kolaylıkla parçalayarak agregatı yıkar ve ekstraselüler matriksten proteoglikanların kaybına yol açar (5, 6).

Ehrlich ve ark (7), OA'nın ilerlemesinde ve eklem yüzeyinin tamamıyla destrükte olmasında önemli rol oynayan kollajenazın OA'lı kırıkta belirgin derecede arttığını göstermişlerdir. Bu enzim kollajen liflerinin incilmesi, sıkı kollajen ağının gevşemesi ve sonuç olarak OA'da kırıkta matriksinin şişmesinden sorumludur.

Birçok araştırmacı IL-1'in OA'da kırıkta matriksinin yıkımında asıl rol oynayan faktör olduğunu düşünmektedir. IL-1 yıkıcı sitokinlerin en önemli örneğidir. Kırıkta özgü kollajen ve agregan yapımını engeller. IL-1, enflamasyon eklemde mononükleer hücreler ve sinoviyal hücreler tarafından üretilir. Latent durumdaki kollajenaz, stromelizin, jelatinaz ve doku plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) dahil olduğu bazı yıkıcı enzimlerin sentezini ve sekresyonunu uyarır. IL-1 kondrositleri uyararak nitrik oksit (NO) üretimini sağlar. Normal kırıkta IL-1 gibi sitokinlerin uyarımı olmadıkça NO üretimi görülmez. NO kollajen ve proteoglikanların sentezini inhibe eder, yıkıcı enzimler olan MMP aktivasyonunu sağlar. Oksidan maddeler karşı olan hassasiyeti ve apoptozu artırır. NO'un önemli rolü olduğu kondrosit apoptozu OA ilerlemesinde oldukça önemlidir (8).

OA'nın erken evrelerinde proteoglikan, kollajen ve kollajen dışı proteinlerin sentezinde bir artış meydana gelmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte proteoglikan sentezi azalır. OA'da kırıkta oluşan metabolik değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir (5). Tüm bu metabolik değişimlere ilave olarak kondrosit apoptozunun artması OA patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Artiküler kırıkta yaşa bağlı olarak dokudaki

hücre içeriğinde azalma, boş laküna sayısında artma ve anormal matriks kalsifikasyonu gözlenir. Kondrosit apoptozuna NO ve sitokin sentezinin yol açtığı ileri sürülmektedir. Apoptotik yapılar kıkırdak matriksinde görülen anormal kalsifikasyonlara eşlik edebilir.

Tablo-2: Osteoartritte kıkırdakta oluşan metabolik değişiklikler (5).

<p>Kollajen</p> <ul style="list-style-type: none">Tip II kollajende kayıpKollajen liflerinde hasarlanma artışıGerim kuvvetinde kayıpTip III ve tip X kollajen sentezlenebilirTip VI kollajen içeriğinde artma <p>Glikozaminoglikan</p> <ul style="list-style-type: none">Kondroitin sülfat progresif olarak azalırKondroitin sülfat 4/kondroitin sülfat 6 oranı artarKondroitin sülfat zincir uzunluğu erken dönemde artarKondroitin sülfat zincir uzunluğu ileri dönemde azalırKondroitin sülfat epitoplalarının ekspresyonu artarKeratan sülfat azalırHyaluronat konsantrasyonu azalır <p>Proteoglikanlar</p> <ul style="list-style-type: none">Parçalanabilirliği artarMonomer büyüklüğü azalırAgregasyonu azalmış veya normaldirHyaluronat bağlayan bölgenin matürasyon oranı artarYüzeyel tabakalardan dekorin kaybı olur <p>Proteinaz ve inhibitörleri</p> <ul style="list-style-type: none">Matriks metalloproteinazlar ve katepsin artarInhibitör seviyeleri azalır
--

OA gelişirken eklem kıkırdağı yüzeyi fırçamsı fibriler bir görünüm alır. Daha sonra yumuşama ve erozyon ortaya çıkar. Sonunda kıkırdakta kayıplar

olur ve fonksiyonel sürtünme veya sürtünme ile kıkırdak tamamen ortadan kalkar. Kıkırdak dokusu giderek incelik, yatay ve dikey çatlaklar oluşur. Kemik kıkırdak yüzeyi hasarlı olduğundan kemikteki sürtünme nedeni ile üzeri cilalı fildişi gibi görülür. Subkondral kemik kalınlaşarak skleroza gider. Kemiğin bu şekilde kalınlaşması ve fildişine benzer cilalı görünümü eburnasyon olarak adlandırılır (9). Özellikle bu şekle dönüşmüş kemik yüzeylerinin birbirine sürtünmesiyle ağrı oluşur. İlik aralığında bir miktar fibrozis gelişir. Yüzeysel osteositlerde kayıp ile osteoklastik aktivitede artış gözlenir. Bu artmış kemik döngüsü komşu kemikte mikrosit gelişimi ve ya da mikrofraktürlere yol açar. Bu değişiklikler kemikte yeniden yapılanmaya neden olur. Böylece eklem yüzeyinde düzleşme ile kemiğin eklem ucunda mantar şeklindeki görünümünü oluşturan şekil bozukluğu ortaya çıkar. Eklem kenarlarında kıkırdak hasarına karşı gelişmiş osteofit oluşumları izlenir. Bunlar eklem kenarlarındaki aşırı kıkırdak gelişimler olup zamanla kemikleşen çıkıntılar şeklindedir. Özellikle eklem kıkırdağının eklem basıncının en az olduğu periferik kısmında kıkırdakla kaplı kemik çıkıntıları (merjinal egzostoz) oluşur. Eklem yüzeyinin diğer alanlarında yassı, plato biçiminde kıkırdak yükseklikleri mevcut olup bazen büyük, tümsek şeklinde çıkıntılar (yüzey egzostozları) oluşturabilir. Muskülokutanöz ve kapsüller bileşke yerlerinde ise anormal kuvvetler traksiyon egzostozlarını geliştirebilir. Bu alanlarda bağ dokusu kalsifikasyon sonucu fibröz kıkırdağa dönerek sonrasında büyüme kıkırdağına benzer şekilde sekonder enkondral ossifikasyon gösterir. Bazen bu gelişmeler büyüyerek eklem uçlarında hipertrofik şekil bozukluklarına neden olur ve artrit deformans olarak da adlandırılır. Osteofit eklemde makroskopik olarak yanlardan dudaklaşmış gibi boynuzsu bir görüntü oluşturur. Gevşemiş ya da parçalanmış osteofit parçaları serbest eklem farelerine veya eklem boşluğunda yüzen serbest cisimciklere neden olabilir. Eklem kenarlarında oluşan küçük fraktürler sinovyal sıvının subkondral alana geçişine izin verir ve subkondral osteoartrit kistler ortaya çıkar (9).

Sinovya başlangıçta olaydan etkilenmezken ilerleyen dönemlerde kronik sinovit ve villöz sinovyal hipertrofi olaya eşlik edebilir. Sinovya içindeki kıkırdak ve kristal parçacıkları iltihabi uyarıyı başlatır. Makrofajların

salgıladığı IL-1, T hücrelerini uyararak IL-2 üretmelerini sağlar. Araşidonik asit metabolitleri üzerinden ağrı da ortaya çıkar.

OA fibröz kıkırdak, ligament ve tendonları da etkiler. Fibröz kıkırdakta miksoid dejenerasyon, mikrokist gelişimi, kondroid metaplazi ve kalsiyum pirofosfat dihidrat kristali birikimi görülebilir.

Özet olarak OA'nın gelişimi üç evreye ayrılabilir. 1. Evrede kıkırdak matriksinin proteolitik yıkımı gerçekleşir. II. Evrede kıkırdak yüzeyinde yıkım ürünlerinin sinoviyal sıvıya salınması söz konusudur. III. Evrede ise sinoviyal inflamasyon başlar, sinoviyal hücreler fagositozla yıkım ürünlerini içine alır, proteazlar ve inflamatuvar sitokinler oluşur.

OA etyolojiye, tutlan eklem veya spesifik bir özelliğin varlığına göre sınıflandırılabilir (10):

A. Eklem Tutulumuna Göre Sınıflandırma

1. Monoartiküler, oligoartiküler veya poliartiküler (generalize)
2. Belli bir eklem ve eklemde belli bir bölgesinin tutulması
 - a) Kalça (üst uç, medial uç veya konsantrik)
 - b) Diz (medial, lateral, patellofemoral kompartmanlar)
 - c) El (interfalangial eklemler, başparmak KMK eklemi)
 - d) Vertebra (apofizyal eklemler veya intervertebral disk hastalığı)
 - e) Diğerleri

B. Etiyolojiye Göre Sınıflandırma

1. Primer (idiopatik)
2. Sekonder
 - a) Metabolik sebepler (okronosis, akromegali, hemokromatoz, kalsiyum kristal birikimi)
 - b) Anatomik sebepler (doğumsal kalça çıkığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobile sendromları)
 - c) Travmatik sebepler (büyük eklem travması, eklemde kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler)
 - d) İnflamatuvar sebepler (inflamatuvar artropati, septif artrit)

C. Spesifik Özelliğın Varlığına Göre Sınıflandırma

1. İnflamatuar OA; Osteoartritli eklemde belirgin inflamasyon ve çok sayıda eklem tutulumu varlığında kullanılan terimdir.
2. Eroziv OA; Belirgin erozyonlarla seyreden osteoartrit tipidir.
3. Atrofik veya destrüktif OA
4. Kondrokalsinoz ile birlikte görülen OA
5. Diğerleri

OA gelişmesinde rol oynayan birçok risk faktörü vardır. Genellikle bunlardan birkaçı birlikte bulunur (11). Bilinen risk faktörleri şunlardır:

1. Genetik faktörler:

a. Cinsiyet: Kadınlar erkeklere göre daha fazla OA riski taşırlar. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Elli yaşından önce kadınlarda OA prevalansı erkeklerden az olmasına rağmen, 50 yaşından sonra özellikle dizde prevalans belirgin şekilde artmaktadır. Kadınlarda daha fazla sayıda eklem tutulmakta ve semptomlar daha sık oluşmaktadır. Antalya'da yapılan bir çalışmada semptomatik OA sıklığının kadınlarda %22.5, erkeklerde ise çok daha düşük olduğu (%8) belirlenmiştir. OA insidansında 50 yaşından sonra görülen cinsiyet farklılıkları postmenapozal östrojen eksikliğine bağlı olabilir. Artiküler kondrositlerin fonksiyonel östrojen reseptörlerine sahip olmaları bu hücrelerin östrojen tarafından denetim altında tutulduğunu düşündürmektedir. Kadın ve erkeklerde OA'nın etkilediği eklemler de farklılık gösterir. Örneğin diz ve el OA birlikteliği kadınlarda daha sıktır.

b. Irk ve etnik özellikler: OA'da tutulan eklemler ırklara göre bazı varyasyonlar gösterebilmektedir. Örneğin, Çinlilerde el ve kalça OA beyazlara göre daha düşük oranda görülmektedir.

c. Tip II kollajen geninin kalıtsal bozuklukları

d. Kemik ve eklemlerin kalıtsal bozuklukları

2. Genetik olmayan kişiye bağlı faktörler:

a. Yaş: OA gelişiminde yaş en önemli faktördür. Tüm eklemlerde yaşın artmasıyla birlikte OA görülme sıklığı artar. Yetmiş yaş üzerindeki insanların %80'inden fazlası etkilenmektedir. Eklem kıkırdağında yaşla birlikte yıpranma, yumuşama, eklem yüzeylerinde incelme, matriksin gerilme gücü

ve sertliğinde azalma söz konudur. Yaşa bağlı doku değişikliklerinin olası nedeni kondrositlerin doku tamir ve koruma yeteneklerindeki azalmadır. Çünkü kondrositlerin yaşa bağlı olarak mitotik ve sentetik aktiviteleri, anabolik büyüme hormonlarına yanıtları azalır. Giderek daha küçük ve daha az birbirine benzeyen ve daha az fonksiyonel protein bağları içeren büyük proteoglikan kümeleri oluştururlar.

b. Obesite: Yük taşıyan eklemlerde mekanik kuvvetlerdeki artış eklem dejenerasyonuna yol açan primer faktördür. Obesite sadece eklem yükünü arttırmaz, ayrıca postürü, yürüyüşü ve fiziksel aktivite düzeyini de değiştirerek eklem biyomekaniğinde bozulmaya neden olur. Obesites, diz ve kalçada gelişen OA'nın en önemli nedenidir.

c. Östrojen eksikliği: Postmenapozal östrojen eksikliğinin OA gelişimini hızlandırdığı öne sürülmektedir.

d. Beslenme yetersizlikleri: C vitamini ve 25–hidroksi vitamin D seviyelerindeki düşüklüğün OA gelişiminde rol oynadığı savunulmaktadır.

e. Konjenital ve gelişimsel defektler: Doğumsal kalça çıkığı veya avasküler nekroz gibi eklem hastalıkları ileri yaşlarda OA'ya neden olabilir.

f. Önceden mevcut olan eklem hastalıkları: Metabolik, endokrin, inflamatuvar veya nöropatik hastalık zemininde OA gelişimi daha kolay ve daha hızlı olmaktadır.

3. Çevresel faktörler

a. Meslek ve işe bağlı zorlanmalar

b. Eklemlere büyük travma olması: Ekleme binen sürekli stresler ve travma zamanla kıkırdak hasarına neden olarak OA gelişimini hızlandırır.

c. Sportif aktiviteler: Güreşçilerde servikal vertebrada veya futbolcularda dizde görülen OA buna örnek verilebilir.

OA'nın en önemli semptomu ağrıdır. Ağrı farklı mekanizmalar ile ortaya çıkabilir ve nedeni henüz netleşmemiştir. Ağrı başlangıçta eklem hareketi ile artar, istirahat ile azalır veya kaybolur. Ağrıyı lokalize etmek zor olabilir ve genellikle tüm ekleme yayılmış olarak tanımlanır. Ağrı eklem hareketlerinin

azalmasına ve kısıtlanmasına, dolayısıyla inaktiviteye yol açar. İnaktivite kas gücünü azaltır.

Eklem tutukluğu sık görülen diğer bir semptomdur. Eklem hareketinin başlatılmasındaki güçlük olarak tanımlanır. Hareketin başlangıcında bir zorluk vardır. Hasta eklemde bir takılmadan ve harekete başladıktan bir süre sonra gevşemeden bahseder. Özellikle sabahları ve uzun süreli istirahatten sonra ayağa ilk kalkışta hissedilir. Olguların tamamına yakınında 30 dakikadan daha az sürer.

Sinovyal sıvıdaki artışa veya eklem etrafındaki yumuşak dokuların ve kemiklerin büyümesine bağlı olarak eklemlerde şişlik görülebilir. Eklem kapsülünün yapışma noktalarında ve eklem çevresindeki yumuşak dokularda hassasiyet vardır.

Krepitasyon sıklıkla görülür. İleri olgularda kulakla duyulabilir hale gelir. Kıkırdak kaybı ve eklem yüzünün düzensizliği sonucu gelişmektedir. Ayrıca sinovyal sıvı içinde oluşan kavitasyon ve gaz baloncukları da krepitasyon nedenidir.

Eklem hareket açıklığı zamanla azalır. İleri dönemde kapsüller kalınlaşma, osteofitik gelişmeler ve eklem farelerinin mekanik bloğu nedeniyle hareket kısıtlılığı oluşur.

Ağrı nedeniyle fonksiyon kaybı görülür. Örneğin el OA'da kavrama azalır, diz ve kalça OA'da yürüme kısıtlanır. Hareket kaybı ve kas gücün azalması da fonksiyon kaybının önemli nedenlerindedir.

OA tanısı hastanın yaşı, öyküsü, eklem anormalliklerinin lokalizasyonu ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi ile tanı konur. OA sadece eklem kıkırdağını değil, tüm eklemi (subkondral kemik, ligamanlar, eklem kapsülü, sinovyal membran ve eklem çevresi kaslar) etkileyen bir hastalık olması nedeniyle bazen tanı koymak zorlaşabilir. Direkt radyografiler ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Kıkırdak kaybı ile eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve osteofit oluşumunun saptanması tanı için önemlidir. Direkt radyografi ile OA'yı değerlendirmek ve ölçebilmek amacıyla 1957 yılında Kellgren ve Lawrence tarafından (12), 0–4 arasında değişen bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (0= Normal; 1= Şüpheli eklem aralığı

daralması, olası osteofit; 2= Olası eklem aralığı daralması, kesin osteofit; 3= Kesin eklem aralığı daralması, orta derecede çok sayıda osteofit, skleroz başlangıcı; 4= Eklem aralığında ileri derece daralma, osteofitler, skleroz, kistler). Manyetik rezonans (MR) inceleme eklemün tüm bölümlerinin aynı anda görüntülenmesini sağlar. OA'da santral osteofitleri belirlemede radyografiden daha hassastır. Erken el OA'da yüksek rezolüsyonlu MR kartilaj kaybını, kemik iliği ödemi, sinoviyal genişlemeyi, osteofit ve erozyonu belirlemede yararlıdır. OA ile osteonekroz ve osteokondritis dissekans gibi hastalıkların ayırımında MR yardımcı olmaktadır.

Laboratuvar yöntemlerinden OA için tipik ve güvenilir bir test yoktur. Primer OA'da tam kan sayımı, romatoid faktör, c-reaktif protein, sedimentasyon hızı ve kan biyokimyası normaldir. Sekonder OA'yı belirlemek açısından laboratuvar yardımcı olabilir. Sinoviyal sıvı analizi OA'da temizdir. Hidroksi apatit gibi basit kalsiyum fosfat kristali OA'lı sinoviyal sıvıda sıklıkla bulunur.

Ayırıcı tanıda ilgili eklem bölgesini tutabilecek diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (13):

Servikal omurga: Bu bölgeyi en sık etkileyen hastalıkların başında OA gelir. Ancak travma, romatoid artrit ve seronegatif spondilartropatiler, kemik tümörleri, torasik çıkış sendromu gibi patolojiler ağrı ve sinir kökü basısı ile benzer bir klinik tabloya neden olabilir.

Lumbosakral omurga: Spondilolistezis, kongenital omurga füzyonları, skolyoz, metabolik ve neoplastik ve enflamatuar hastalıklar, maigne sendromu, sakroiliak eklem disfonksiyonları ve bu bölge ile ilgili diğer sorunlar (sakroileit) sayılabilir.

Elde distal interfalangeal eklemler (DIF): Psöriazisli hastalarda, Reiter sendromunda, ülseratif kolitde, gut hastalarında DIF tutulumu sıktır.

Elde proksimal interfalangeal eklemler(PIF): Primer enflamatuar poliartrit sıklıkla PIF tutulumu gösterir.

Kalça eklemi: Romatoid artrit, periferik eklem tutulumlu ankilozan spondilit, osteonekroz, enfeksiyonlar, tümörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Diz eklemi: Osteonekroz, pigmente villonodüler sinovit, enfeksiyonlar, tümörler, enflamatuvar artritler, kristal depo hastalıkları göz önünden bulundurulmalıdır.

Metatarsofalangeal eklem (MTF): Kronik gut olgularında MTF ekleminde kalınlaşma ve büyüme izlenir.

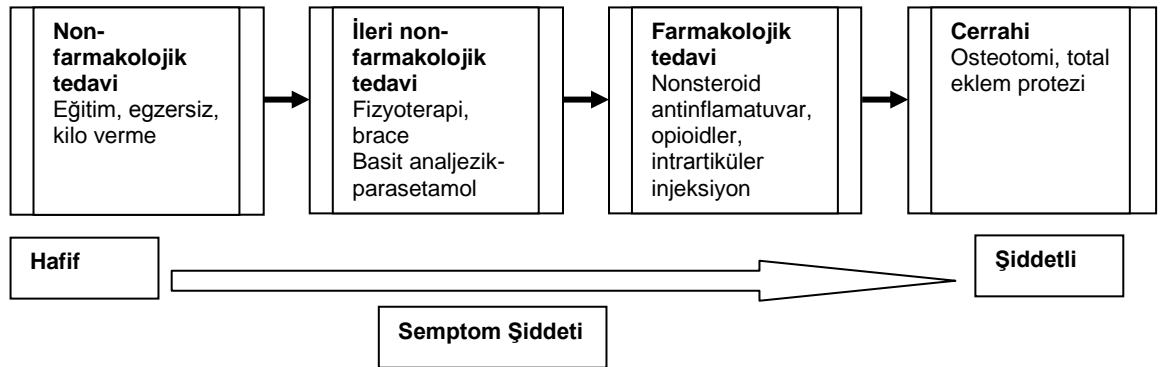
OA tedavisinin temel prensipleri, hastanın eğitilmesi, semptomların kontrol edilmesi, fonksiyonel kısıtlılığın en aza indirilmesi ve hastalık progresyonunun durdurulmasıdır. İyi bir tedavinin dört temel kuralı şöyle olmalıdır:

1. Hafif semptomları olan kişilerde abartılı ve ağır tedavi yöntemleri kullanılmamalıdır.
2. Hastaya zarar verebilecek işlemlerden kaçınılmalıdır.
3. Tedavinin planlanmasında radyolojik değişikliklerin veya eklem hasarının şiddetinden ziyade, ağrı, özürülük ve distresin düzeyi dikkate alınmalıdır.
4. Başlangıçta basit önlemler ve öneriler ile kişilerin kendi kendilerine hastalıkla başa çıkmayı öğrenmeleri sağlanmalıdır.
5. Genel kuralların yanında her hasta bireysel özellikleri ile değerlendirilmelidir. Tedavi şeklini etkileyen bireysel faktörler aşağıdaki gibidir:
 - a. Hastanın günlük yaşam, mesleki ve eğlence gereksinimleri
 - b. Yapısal risk faktörleri (obesite, kas zayıflığı vb)
 - c. Hastanın OA'yı algılaması ve OA hakkında bilgisi
 - d. Birlikte bulunan hastalıklar ve tedavileri
 - e. Tedavi yaklaşımlarının ulaşılabilirliği, maliyeti ve etkinlikleri

OA tedavisinde etkin bir yaklaşım farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin yanında cerrahi girişimlerin koordineli olarak kullanılmasını, farklı disiplinlerdeki sağlık çalışanlarının uyumunu gerektirir. Tedavi şeklini belirleyen temel kriter semptomların şiddetidir (Şekil 2).

Farmakolojik olmayan yaklaşımların en önemlisi hastanın eğitimidir. Eğitim OA tedavisinde önemli ilk adımdır. Hasta OA'nın sık görülen, yavaş

ilerleyen ve diğer inflamatuvar artritler kadar deformite veya sakatlık bırakan bir hastalık olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Tedavide kullanılan değişik yöntemlerin tanımlanması, tedavi amaçlarının belirlenmesi ve uzun sürede meydana gelecek yararların hastalara anlatılması gerekmektedir. Bu amaçla kitap, broşür veya video gibi araçlardan yararlanılabilir. Özellikle yaşlı nüfusun hastalıkların tanı ve tedavisinde en kolay bilgilendirilme yönteminin radyo, televizyon ve gazeteler yoluyla olduğu bilinmektedir. İlaç tedavisinden önce alınacak önlemler anlatılmalıdır. Hastalarda ağrıya bağlı depresyon veya uyku bozuklukları gibi emosyonel değişiklikler mevcut ise bir psikiyatrist desteği sağlanmalıdır. Rutin yapılan telefon bağlantısı ile sosyal destek sayesinde ağrı ve fonksiyonel durumda iyileşme sağlanabilir. Ağrıya neden olan aktivitelerin belirlenmesi ve ağrı arttığı zaman kısa bir süre aktiviteyi durdurması ve o aktivitenin yerine ağrı oluşturmeyen başka bir aktiviteye geçmesi anlatılmalıdır. Günlük yaşam aktivitelerinde sorun yaşayan hastalarda fizik tedavi ve iş uğraşı tedavisi önemlidir. Hastalar egzersiz programları hakkında bilgilendirilmeli, eklem hareket açıklığı artırılmalı, eklem çevresi kas gücü artırılmalı, gerektiğinde baston ve yürüteç gibi cihazlar ile hastanın hareket yeteneği artırılmalıdır. Hastalara kilo verdirilmelidir. Kilo verdimen ve yağ dokusundan kurtulmak özellikle kalça ve diz OA hastalarında yararlıdır.



Şekil-2: Osteoartritte tedavinin semptomların derecesine göre belirlenmesi (14).

Eklemlerin korunması ağrıyı azaltması ve ileride eklem hasarını önlemesi açısından önemlidir. Bu nedenle hastalara eklem koruma teknikleri öğretilmelidir. El eklemlerini korumak için, eklem dinlenme ve hareket periyotları arasında denge olması gerektiği, yükün birden fazla eklem dağıtılması, daha geniş ve daha güçlü eklemlerin kullanılması, uzun süre aynı pozisyonda durmaması ve vibrasyon gerektiren hareketlerden kaçınılması gerektiği hastalara anlatılmalıdır.

İyi planlanmış egzersiz programları ağrıyı azaltmada ilaçlar kadar etkili olabilir. OA'da morbiditeye götüren faktörlerin pek çoğu egzersizlerle düzeltilebilir. Tutulan eklem çevresindeki kasların dirençli egzersizlerle güçlendirilmesinin şok absorpsiyonunu düzelttiği ve eklem üzerine binen yükü azaltmak yoluyla kıkırdak dejenerasyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (15). İnvaziv olmamaları ve düşük maliyetleri egzersiz programlarını popüler kılmaktadır. OA'da önerilen egzersiz şekilleri eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri, aerobik egzersizler, güçlendirme egzersizleri ve proprioseptif reedükasyondur.

Egzersizin temel amaçları;

1. Eklem ağrısının azaltılması ve eklem hareket açıklığının sürdürülmesi
2. Eklem binen yükün azaltılıp eklem hasarına karşı korunması
3. Hareketsizliğe bağlı gelişebilecek kontraktürlerin önlenmesi
4. Aktivite düzeyinin artırılarak zindeliğin sağlanmasıdır (15).

Aerobik aktivitenin yaşlılarda genel ve kardiyovasküler performansı arttırdığı, daha iyi mental durum, daha az yorgunluk, iyi uyku ve yaşam kalitesini arttırmak gibi birçok yararının olduğu gösterilmiştir. Diz ve kalça OA'lı hastalarda hem güçlendirme hem de aerobik egzersizler ağrıyı azaltıp, fonksiyonu ve iyilik halini arttırlar. Roddy ve ark (16), litetatürü gözden geçirdikleri çalışmalarında, diz OA hastalarında, hem aerobik yürüme egzersizlerinin hem de evde yapılan kuadriseps güçlendirme egzersizlerinin ağrı ve disabilitiyi azalttığını göstermişlerdir.

Egzersiz hastaya göre özelleştirilmeli, hastanın yaşı, ko-morbid hastalıkları ve genel mobilitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta katılımını arttıran ve sürdüren stratejiler benimsenmelidir.

OA'da fizik tedavi ajanları oldukça sık kullanılmaktadır. Tedavi planında topikal sıcak veya soğuk uygulamaları yardımcıdır. Bu uygulamalar diz gibi yüzeysel eklemlerde daha etkilidir. Sıcak uygulama için yüzeysel ısıtıcılar (hot pack, parafin banyosu, infraruj), veya derin ısıtıcılar (kısa dalga diatermi, mikrodalga diatermi, ultrason), hidroterapi ve kaplıca tedavisi tercih edilebilir. Sıcak uygulamada ısı 45 dereceyi geçmemeli ve süre 30 dakikayı aşmamalıdır. Analjezik özelliğe sahip düşük frekanslı akımlar (transkutanöz elektriksel stimülasyon, diadinamik akımlar, interferansiyel akım) tedavide kullanılabilir. Pulsatil elektromanyetik alan, akupunktur, masaj, yoga lazer ve ultraviyole kullanılabilecek diğer fizik tedavi ajanlarıdır.

Ortezler eklem binen yükü azaltıp kıkırdak hasarını engellemek ve fonksiyonları geliştirmek amacıyla kullanılabilir. Örneğin el OA'da DİF eklem tutulumuna bağlı oluşan çekiç parmak deformitesini engellemek amacı ile çekiç parmak splinti, PİF eklem deformitelerini engellemek için yüzük splint ayrıca inflame ve ağrılı eklemler için immobilizasyon sağlayan siplintler kullanılabilir. KMK eklem başlangıç OA'de ise eklem fonksiyonlarını daha az kısıtlayan neopren bir başparmak splinti verilebilir. KMK eklem semptomları şiddetli ise eklem hareketini engelleyen termoplastik başparmak splinti uygulanabilir.

OA'da farmakolojik tedavi ajanları farmakolojik olmayan yöntemler ile birlikte kullanılır (17). Yan etkisinin az ve maliyetinin düşük olması nedeniyle parasetamol (asetaminofen) ilk seçilecek ajandır. Analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Etki mekanizması netleşmiş değildir. Analjezik ve antipiretik etkinin santral sinir sisteminde siklooksijenaz (COX) inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Terapötik dozlarda periferel dokularda COX inhisyonu yapmıyor olması parasetamolün zayıf antiinflamatuvar aktivitesini açıklayabilir. Günlük kullanımı 4 gramı geçmemelidir. Parasetamolün nadir de olsa karaciğer sorunlarına yol açabileceği ve varfarinin yarı ömrünü uzatabileceği akılda tutulmalıdır.

OA'da ağrı ve tutukluğun giderilmesinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) yaygın olarak kullanılmaktadır (18). Parasetamolden farklı olarak antiinflamatuvar etkiye de sahiptirler. Bu nedenle özellikle OA'nın

alevlenme döneminde parasetamol yerine tercih edilirler. Selektif olmayan NSAİİ'ler etkilerini COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek gösterirler. COX-1 renal ve gastrointestinal dokularca eksprese edilir. COX-2 inflamatuvar yanıtın oluşumundan sorumludur. COX enzimleri araşidonik asitten prostaglandinlerin (PG) sentezindeki ilk adımdır. Araşidonik asit genellikle nükleer membran veya perinükleer endoplazmik retikulum olmak üzere hücre membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 aracılığı ile salınır. COX'un iki fonksiyonu vardır. Birinci fonksiyonu endoperoksidaz aktivitesi ile araşidonik asitten PGG2 oluşumunu katalize etmektir. İkinci fonksiyonu ise, peroksidaz aktivitesi ile PGG2'in PGH2'ye redüksiyonunu sağlamaktır. PGH2, tromboksan A2 (TxA2) ve prostasiklin I2 (PGI2) gibi diğer iki biyoaktif PG'nin öncüsüdür. Endotel hücrelerinde daha çok vazodilatör olan PGI2, trombositlerde ise vazokonstriktör TxA2 yapılıdır (18).

PG'ler inflamasyon, ağrı ve ateş gibi patofizyolojik olayların dışında, kanın pıhtılaşmasında, kemik metabolizmasında, ovülasyonda, doğumun başlamasında, gastrointestinal sistemde, yara iyileşmesinde, sinirlerin büyüme ve gelişmesinde, böbrek fonksiyonlarında, damar tonusunun düzenlenmesinde ve immun yanıtta görev alırlar (18).

NSAİİ'ler COX katalitik alana bağlanmak için araşidonik asit ile yarışır ve bu şekilde PG yapımına engel olurlar. NSAİİ'ler farklı kinetik şekillerde inhibisyon yaparlar (19):

1. Hızlı, geri dönüşümlü bağlanma
2. Zamana bağlı, yavaş geri dönüşümlü bağlanma
3. Apirin ile oluşan kovalent modifikasyon yoluyla .

COX enziminin zamana bağlı inhibisyonu hidrofobik kanal girişine yakın 120. pozisyondaki arjinine, çoğu nonspesifik NSAİİ'lerin karboksilat grubundaki iyonların bağlanmasıyla ortaya çıkar. Spesifik inhibitörler tarafından COX-2'in zamana bağlı inhibisyonu, hidrofobik kanalın yan cebinde yerleşmiş 513 pozisyonundaki arjinine bağlanma ile oluşmaktadır. Çoğu NSAİİ'lerin optik izomerleri veya S enantiomerleri aktif COX inhibitörleridir. NSAİİ'lerin stereospesifitesi kapalı haldeki hidrofobik kanalın sonundaki 355. pozisyona yakın tirozin tarafından belirlenmektedir. Aspirin,

hidrofobik kanalda 530. pozisyonda yerleşmiş olan serini kovalent olarak asetilemektedir. Aspirin eikosanoid üretmeyen COX-1 formlarını asetile eder. Bununla birlikte COX-2'nin hidrofobik kanal boyunca aspirin ile asetilasyonu antiinflamatuvar lipoksinleri içeren eikozanoid ürünlerin oluşumu ile sonuçlanır.

COX-2 spesifik NSAİİ'ler COX-2'de zamana bağlı inhibisyon yaparlar. COX-2 için spesifite, COX-1 ve COX-2'nin hidrofobik kanalları arasındaki farka ve COX-2'nin NSAİİ bağlanma alanının %20 daha büyük, aynı zamanda yan cep içermesine dayanır. Spesifik COX-2 inhibitörleri yan cebe yerleşen büyük bir sülfat zinciri içerirler.

NSAİİ'ler kimyasal yapılarına, plazma yarı ömrü ve COX-1/COX-2 inhibisyonuna göre çok farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Warner ve ark (20), COX üzerindeki etkilerine göre NSAİİ'leri Tablo 3'de olduğu gibi sınıflandırmıştır.

Kimyasal sınıflamaya göre çoğu nispeten düşük pKa değerine sahip (kuvvetli asit) olan organik asitlerdir (19). Dolayısıyla inflame dokuda pH değeri düşük olduğu için aktif ilaç konsantrasyonlarına ulaşılabilir. Genel olarak pKa değeri düşük olan NSAİİ'lerin yarılanma ömrü de kısadır. Fenilbutazon, naproksen, sulindak, diflunisali piroksikam, tenoksikam, nabumeton ve okzaprozin uzun yarılanma süresine sahip NSAİİ'lerdir. İndometazin, ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, tolmetin, diklofenak ve etodolak'ın ise yarılanma süreleri kısadır (18, 19).

Tablo-3: NSAİİ'lerin sınıflandırılması (20).

Sınıf	Özellikler	Örnek İlaç
1. Grup	Hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe eder. Ancak zayıf selektiviteye sahiptir.	Aspirin, diklofenak, fenoprofen, indometazin, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, piroksikam, sulindak
2. Grup	COX-2'yi 5-50 kat daha fazla selektivite ile inhibe eder.	Selekoksisib, etodolak, meloksikam
3. Grup	COX-2'yi 50 kattan daha fazla selektivite ile inhibe eder.	Rofekoksib
4. Grup	COX-1 ve COX-2'nin zayıf inhibitörüdür.	5-aminosalisilik asit, diflunisal, sodyum salisilat, nabumeton, sulfusalazin

Tüm NSAİİ'ler üst gastrointestinal sistemden emilir. Yemekler ve antiasitler emilimi yavaşlatır. Çoğu plazma albuminine %95'ten fazla bağlanır. Hipoalbuminemi durumunda ilacın serbest kısmı artacağından doz azaltılmalıdır (19)

Sinoviyal sıvıya yavaş olarak yayılırlar. Sinovyal sıvı konsantrasyonu stabil olup, plazma konsantrasyonundan çok az farklılık gösterir. Plazma yarılanma ömrü düşük olan ilaçların çıkışı yavaş olduğu için sinoviyal yarılanma süresi daha uzundur (18, 19).

NSAİİ'lerin tamamı karaciğerde mikrozomal sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Genellikle CYP3A veya CYP2C9 daha ön plandadır. İnaktif metabolitler safra veya idrarla atılır (19).

NSAİİ'ler istenmeyen yan etkilere neden olabilirler. Bu etkilerin büyük çoğunluğu PG sentezinin inhibe edilmesine bağlı olarak oluşmaktadır (18, 19). Gastrointestinal sistem yan etkileri tedavide en sık karşılaşılan problemlerdendir. Bu yan etkiler, asemptomatik durumdan, karın ağrısına; yalnızca endoskopik olarak tespit edilen mukozal hasarda, peptik ülser

kanamasına, eroziv gastrite ve perforasyonlara kadar değişebilir. Bir çalışmada, birkaç ay süresince NSAİİ ile tedavi edilen hastaların %20'sinde dispepsi, %5'inde gastroduodenal ülser ve %0.25'inde ülser komplikasyonu geliştiği bildirilmiştir (21). Gastrointestinal hasarın ana nedeni PG sentezinin inhibisyonudur. PG sentez inhibisyonu ile oluşan mukozal hasar epitelyal mukus üretiminin ve bikarbonat salınımının azalması, epitelyal proliferasyonun yavaşlaması ve mukozanın hasara karşı direncinin düşmesi ile birlikte dir. Ayrıca bilier ekskresyon ve aktif NSAİİ metabolitlerinin düodenogastrik reflüsü sonucu da topikal hasar oluşabilir. İndometazin, sulindak ve meklofenamat sodyumun enterohepatik resirkülasyona katılması gastrointestinal sistemin bu ilaçlara daha çok maruz kalmasına neden olur ve yan etkilerini arttırır.

PG'ler renovasküler homeostazda önemli rol oynarlar. Medüller intersitisiyel hücreler PGE2 sentezleyerek medulla kan akımının düzenlemesine yardım ederler. Toplayıcı kanallardaki PGE2 kanalın su geçirgenliğini ve antidiüretik hormona yanıtını değiştirir. Glomerüllerdeki PGE2 ve PGI2 renal kan akımını hızlandırır. Ayrıca su ve sodyum klor atılımını arttırır, renin salınımını uyarır. COX inhibisyonuna bağlı olarak, glomerüler filtrasyon hızında düşme, renin salgısında azalma, akut renal yetersizlik, hiperpotasemi, intersitisiyel nefrit, sıvı–elektrolit dengesizlikleri, periferik ödem ve nefrotik sendrom gibi yan etkiler meydana gelebilir. OA hastaları çoğunlukla ileri yaşta oldukları için renal yan etkiler açısından yüksek riske sahiptirler (18, 19).

NSAİİ kullanımına bağlı görölen hepatik yan etki daha çok karaciğer enzimlerinde hafif artma şeklindedir. Ancak fulminan karaciğer yetersizliği gibi ciddi tablolar ile de karşılaşılabilir (18, 19).

NSAİİ'lere bağlı sistemik yan etkilerden kaçınmak amacıyla topikal kullanılan NSAİİ'ler tercih edilmektedir (22). Topikal NSAİİ'ler krem, jel veya peler şeklinde uygulanabilirler. Bu ilaçlar ağrılı eklem üzerine ve çevresine masaj yoluyla uygulanırlar. Komşu doku ve sinoviyal sıvıda belirgin konsantrasyona erişmekle birlikte, sistemik dolaşıma katılımları azdır.

Biyoyararlılık çalışmalarında, oral uygulama ile karşılaştırıldığında, %3–5 oranında total sistemik emilim saptanmıştır (22).

Bilindiği gibi deri anatomik olarak sırasıyla epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarından oluşmaktadır. Epiderminin en üst tabakası olan stratum korneum (boynuzsu tabaka) ilaçların deriden geçişinde ilk bariyeri oluşturan bölümdür. Ölü epidermis olarak da adlandırılır. %70 lif yapılı polar bir protein olan keratin ve %20 lipidden oluşur. Kalınlığı 10–20 mikrometredir. İlacın deriden absorpsiyonu pasif difüzyon ile gerçekleşir. Deriden geçişi ise stratum korneumdan, kıl foliküllerinden, ter bezlerinden ve yağ bezlerinden olmaktadır. Topikal NSAİİ'ler geçiş için özellikle stratum korneumu kullanırlar. Uygulamayı takiben stratum korneum boyunca dağılım gösterirler. Stratum korneumdan geçiş hücre içinden veya hücrelerin arasından olabilir. Geçiş yerini ilacın hidrofilik veya lipofilik olması belirler. Hidrofilik olanlar hücre içinden, lipofilik olanlar hücreler arasından geçer. Takiben etken madde epidermise ulaşır. Sonunda ya dermal mikrodolaşıma geçer ya da daha derin dokulara penetre olur (23). Stratum korneum tabakasından geçişin kolaylaştırılması yoluyla ilacın etkinliği artırılabilir. Bu amaçla dimetil sülfoksit gibi penetrasyon kolaylaştırıcılar kullanılmaktadır (24).

Lipofilik özelliği ve permeabilitesi fazla olan, protein veya lipidlere daha az bağlanan topikal NSAİİ'ler daha derin dokulara ulaşabilme özelliğine sahiptirler. Bu ilaçların küçük bir kısmı sistemik dolaşıma karışmaktadır. Maksimum plazma konsantrasyonu uygulanan miktarın %15'inden daha az olmaktadır.

Topikal NSAİİ'lerin OA tedavisindeki yerini ortaya koyan en önemli çalışmalardan biri Lin ve ark'ın meta–analizidir (25). Araştırmacılar, diz, kalça ve el OA'da topikal NSAİİ'ler ile oral NSAİİ'leri veya topikal NSAİİ'ler ile plasebo'yu karşılaştıran 13 çalışmayı değerlendirmiştir. Bu çalışmalar yaşları 61 ile 67 arasında değişen toplam 2224 olguyu içermektedir. Meta–analizde dikkate alınan değerlendirme parametreleri ağrı, fonksiyon ve eklem katılığıdır. Topikal NSAİİ'lerin tedavinin ilk iki haftasında plaseboya üstün iken, 3. ve 4. haftalarda bu üstünlüğün azaldığı ve plasebo ile aynı düzeyde olduğu görülmüştür. Oral NSAİİ'lerin ilk haftada topikal tedavilere göre ağrıyı

daha fazla azalttığı, ancak 2 – 4. haftalarda iki tedavi arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Topikal NSAİİ kullananlarda %7.4 oranında döküntü, kaşıntı ve yanma hissi gibi lokal yan etkiler saptanmıştır. Araştırmacılar topikal NSAİİ'lerin OA tedavisinde etkili olduğu ve dört haftadan daha fazla uygulamanın yararlı olmadığı sonucuna varmışlardır.

Baer ve ark (26), diz OA hastalarında topikal diklofenak'ın (pennsaid) etkinliğini plasebo kontrollü randomize bir çalışmada araştırmıştır. Pennsaid ağrılı bölgelere günde 4 kez 40 damla şeklinde, toplam altı hafta uygulanmıştır. Tedavi kolunda ağrı skorunda, diz fonksiyonlarında ve katılıkta plasebo koluna göre daha fazla düzelme meydana gelmiştir ($p<0.003$).

Biswal ve ark (27) tarafından yapılan diğer bir meta-analizde, diz OA'da topikal NSAİİ'lerin uzun süreli etkilerini araştıran randomize plasebo kontrollü çalışmalar değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, topikal NSAİİ'lerin ağrı iyileşmesinde etkisinin 4 hafta ve üstünde olduğunu, ancak bu sonucun her preparat için geçerli olmadığını tepsi etmiştir.

Topikal NSAİİ'ler genellikle iyi tolere edilir. Başlıca yan etki hastaların%10–15'inde görülen lokal cilt reaksiyonlarıdır. Fotosensitivite reaksiyonu en sık topikal ketoprofenle görülmektedir (26).

Kas-iskelet sistemi ağrılarında ağrının inflamatuvar, nosiseptif ve nöropatik komponenti olduğu için, OA'ya bağlı ağrıda bazen tedaviye opioid analjezikler eklenebilir. Daha çok NSAİİ'lerin yeterli olmadığı, yan etkilerinin ortaya çıktığı veya kontrendike olduğu durumlarda opioidler tercih edilmelidir. Opioidler analjezikler ağrı eşliğini yükseltir, ağrı algılanmasını ve limbik sistemdeki ağrı işlemini modüle ederler. Santral ve periferik sinir sisteminde μ , κ ve δ reseptörlerini aktive ederek ağrıyı azaltırlar. En çok kullanılanlar tramadol veya kodein gibi zayıf opioidlerdir. Dalgın ve ark (28) tramadolun kalça ve diz OA'da ibuprofen kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Tedavilerin istenmeyen sistemik yan etkilerinden kaçınmak için tercih edilen lokal ilaç uygulama şekillerinden biri de intraartiküler kortikosteroid (KS) injeksiyonudur (18). KS'ler antiinflamatuvar etkilerini birkaç mekanizma ile gerçekleştirir. Antijen opsonizasyonunu bozar, damar endoteline inflamatuvar hücrelerin adezyonu ve migrasyonunu, IL-1 gibi sitokinlerin

salınmasını engeller. Lökotrien ve PG sentezini bozar. Nötrofil süperoksit, MMP ve MMP aktivatörlerinin üretimini inhibe ederler. Ayrıca immunglobulin sentezini azaltırlar. İntraartiküler KS injeksiyonun OA tedavisinde özellikle üç durum için daha fazla kullanımı söz konusudur. Birinci durum başparmak kök eklemi OA'sına bağlı şiddetli ağrı, ikinci durum eklem efüzyonu ile birlikte olan diz OA alevlenmesi, ve üçüncü durum ise fizik tedavi ve rehabilitasyon programının desteklenmesidir. Tedavinin etkisi 24–48 saat gibi kısa bir sürede gözlenir. Maksimum etkiye bir haftadan daha az bir zamanda ulaşılır. Ancak bu etki sadece 1 ile 4 hafta sürer. Triamsinolon, metilprednizolon asetat ve prednizolon asetat en çok kullanılan preparatlardır. Majör yan etkilerinin olmaması intraartiküler KS injeksiyonlarını özellikle diz OA olmak üzere OA tedavisinde ana basamaklardan biri yapmaktadır.

Diğer bir intraartiküler uygulanan ajan hiyalüronik asittir (HA). HA normal eklemden sinoviyal sıvıda yüksek konsantrasyonda ve polimerize şekilde bulunan bir glikozamindir. Kıkırdağın doğal bir komponentidir ve sinoviyal sıvının viskoelastik özellikleri içinde çok önemli bir rol oynar. Aynı zamanda kıkırdak için trofik bir etkisi de vardır ve çok fazla su bağlama kapasitesine sahiptir. Antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkiler de göstermektedir. HA konsantrasyonları dejeneratif eklem sıvısında normal eklem göre daha düşüktür. Uygulama sonrası klinik etki 2–5 hafta sonra başlar ve 4–12 ay devam eder. Altman ve ark (29) diz OA'lı 495 hasta üzerinde yaptıkları randomize bir çalışmada, 5 hafta süreyle, haftada bir yapılan HA injeksiyonunun, naproksen kadar etkili olduğunu göstermişlerdir.

OA'da oluşan eklem hasarını önleyen, tedavi eden veya tamir eden ilaçlara kondroprotektif ilaçlar adı verilmektedir. Bu amaçla glukozamin sülfat, kondroidin sülfat preparatları sıklıkla kullanılır. Diğer kondroprotektif ajanlar; tetrasiklinler, dianserin, metaloproteinaz veya kollajenaz inhibitörleri, büyüme faktörleri, İL–1 reseptör antagonistleri, TGF– β 'dir. Fakat henüz hiçbir ilacın eklem yapısını ve hastalığı modifiye ettiğine yönelik net bir bilgi yoktur.

Farmakolojik tedaviye yanıt alınamadığı ve eklem hareketlerinin kısıtlandığı, eklem fonksiyonlarının kaybolduğu OA'lı hastalarda, yaşam kalitesini arttırmak amacı ile cerrahi müdahaleye gerek duyulabilir.

Osteotomi, eklem çevresi kemik rezeksiyonu, artroplasti, artroskopi ve artrodez kullanılan cerrahi yöntemlerdir. Osteotomi etkin bir ağrı azaltıcı bir girişimdir ve seçilmiş vakalarda eklem replasman cerrahisini geciktirebilir. Kalça ve diz eklemi replasmanı en sık kullanılan eklem replasmanlarıdır. Eklem replasmanının uygun olmadığı vakalarda artrodez uygulanabilir.

OA ile ilişkili araştırmalar daha çok diz ve kalça OA'i üzerinde odaklanmış, el OA bir parça arka planda kalmıştır. Oysaki el, fonksiyonları bakımından vücudun en önemli anatomik yapılarından biridir. Üst ekstremitenin en hareketli parçasıdır. Bu özelliği, uzanma, kavrama, taşıma ve bırakma gibi günlük yaşamımızdaki çok önemli fonksiyonları gerçekleştirmemizi sağlamaktadır. El OA varlığında giyinme, beslenme, yazı yazma, küçük eşyaları tutma, telefon kullanma ve yük taşıma gibi rutin yapılan eylemlerin gerçekleştirilmesi zorlaşabilmekte ve yaşam kalitesi bozulabilmektedir. Bu durum el OA'yı konu alan klinik çalışmaların önemini arttırmaktadır.

El OA oluşmasında rol oynayan risk faktörlerini araştıran çalışmalar bu hastalığın "çok faktörlü" olduğunu ortaya koymuştur (11). Diğer anatomik yapıların OA'sında olduğu gibi yaş, cinsiyet ve genetik faktörler en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (11, 30). Populasyon bazlı çalışmalar yaşlılık dönemindeki el OA sıklığının %30 ile %52 arasında değişmekte olduğunu ortaya koymuştur (30, 31). Yaşlılık döneminde OA sıklığındaki artışın nedenleri olarak eklem kıkırdağındaki kondrositlerin mitotik ve sentetik aktivitelerinin yavaşlaması, büyüme hormonlarına daha az yanıt vermesi ve kondrosit katabolizmasındaki artmadır. Tüm bunlar kondrositlerin doku tamir ve koruma yeteneklerini kısıtlamaktadır.

El OA kadınlarda daha sık görülmektedir (32, 33). Kadınlarda 50 yaş sonrasında ve özellikle postmenapozal dönemde OA sıklığı artmaktadır. Postmenapozal dönemdeki bu artışa östrojen eksikliğinin neden olduğu öne sürülmektedir. OA patolojisinin merkez odağı olan eklem kartilajı hormona duyarlıdır ve östrojen reseptörlerine sahiptir (34).

Genetik faktörlerin de el OA oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Hamalainen ve ark (35), yaşları 45 ile 63 arasında değişen 543 Finlandiyalı

kadın olguda, COL2A1 genindeki tek nükleotid polimorfizminin hastalığın gelişmesinde önemli bir rol oynadığını tespit etmiştir. Petersson ve ark (36) ise, COL2A1 geninin genç yaşlarda görülen ailesel OA ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Vitamin D reseptör gen polimorfizminin simetrik el OA'ya yatkınlığı arttırdığına dair literatür verileri mevcuttur (37). Zhang ve ark (38) ise, 13q12 kromozomunda lokalize olan KLOTTHO geninin varyasyonunun hastalığın gelişmesinde rol oynadığını ve bu genetik defektin kartilaj hasarından daha çok osteofit formasyonuna neden olduğunu tespit etmiştir.

Obesite daha çok kalça ve diz OA için önemli bir risk faktörü olmasına rağmen, obesite ile el OA arasındaki ilişkiyi gösteren veri sayısı giderek artmaktadır. Finlandiya'da yapılmış bir çalışmada, hem kadınlarda hem de erkeklerde, vücut kitle indeksi ile parmak eklemlerini ve birinci karpometakarpal eklemi tutan OA arasında doğrudan bir ilişki olduğu görülmüştür (39). Danimarka'da yapılan diğer bir çalışma ile bu sonuç konfirme edilmiştir (40). Kilo vermenin el OA'nın oluşmasını veya progresyonunu önleyip önleyemeyeceği konusu ise hala netlik kazanmamıştır.

Spesifik eklemlerin uzun süre kullanımını gerektiren bazı meslekler ile el OA arasında bir ilişkinin olabileceği öne sürülmektedir. Bu konuyla ilgili olarak, Solovieva ve ark (41), diş hekimi ve öğretmen kadınlarda el OA sıklığını araştırmıştır. Herhangi bir parmak ekleminde ve distal interfalangeal eklemdaki OA prevalansının öğretmenlerde daha yüksek olduğunu; sağ el başparmak, işaret parmağı ve orta parmaklardaki OA'nın ise diş hekimlerinde daha sık ve daha şiddetli olduğunu tespit etmişlerdir.

El OA'nın patolojisi kalça ve diz ekleminde olduğu gibi ayrıntılı incelenmemiştir. Ancak kırık ve eklem değişiklikleri, sinovyumun yaygın inflamatuvar değişiklikler göstermesine rağmen, diğer eklem tutulumlarındakine benzerdir.

El OA'da en sık görülen semptomlar eklemlerde ağrı, katılık ve şişliktir. En sık distal interfalangeal (DİF) eklemleri tutar. Özellikle 2. ve 3. DİF eklem tutulumu ile sık karşılaşılır. Zamanla Heberden nodülleri oluşur. Bu nodüller kadınlarda daha siktir. Genellikle menapoz döneminde oluşma

eğilimindedirler. Dominant elde daha belirgin ve daha şiddetli olarak ortaya çıkarlar. Bazen DİF eklemlerde kapsülün kistik herniasyonuna bağlı olarak akut şişlikler olabilir. Daha az sıklıkla proksimal interfalangeal eklemler Proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerde tutulum olur. PİF eklem nodülleri Bouchard nodülleri olarak tanımlanır. PIF eklemlerde deformite siktir. Metakarpofalangeal (MKF) eklemlerin tutulumu daha seyrekdir. En çok birinci MKF eklem tutulumu görülür. Başparmak kaidesinde kabalaşma mevcuttur (Raf görüntüsü). Başparmağın tabanı etrafında başparmağa ve ön kola yayılan ağrı ve acı, karpometakarpal eklemlerde (KMK) gerginlik, sabahları ve inaktivite sonrası KMK eklemlerde tutukluk meydana gelir.

KMK eklem artritinin semptomları tekrarlayan çimdikleme, kaba kavrama, döndürme ve ince kavrama aktiviteleri ile artar. KMK eklem OA'da dosya, süt kutusu, kitap gibi kaba kavrama gerektiren objeleri kavrama gibi yetenekler azalır.

EL OA'nın alt grupları şunlardır:

1. Nodüllü veya nodülsüz İF eklem tutulumu

İF eklem OA'inin temel bulguları Heberden ve Bouchard nodülleridir. Heberden nodülleri, parmakların DİF eklemlerinin dorsomedial ve dorsolateral yüzlerinde kartilajinöz ve kemiksi büyüme ile kendini gösterir. Bouchard nodülleri ise PİF eklem çevresinde oluşur. Nodüller üzerinde kistler oluşabilir. Kistlerden ponksiyon yapılırsa içinden hiyaluronandan zengin, koyu, renksiz jel kıvamında madde boşalır. Bu nodüller asimetrik bir tutulum gösterirler. Nodüllere bağlı deformiteler oluşabilir.

2. Birinci KMK eklem tutulumu (rizartroz)

Başparmak elde ağırlığın %50'sini taşır. Bu nedenle başparmak bazal eklem OA'i sık görülür. Bu bölge OA'inde İF eklem OA'ine göre ağrı ve özürülük daha fazla görülür. Birinci KMK eklemlerde ve nadiren el bileği çevresinde ağrı ve hassasiyet oluşur. Kemikteki hipertrofik değişikliklerle birlikte tipik kare el görünümü oluşur. Elin kavrama gücünde azalma oluşabilir.

3. Eroziv OA

Orta yaşlı kadınlarda ellerde görülen jeneralize OA'in bir formudur. Ani başlangıçlıdır. Ellerde aniden ortaya çıkan ağrı, şişlik, kızarıklık ve İF eklemlerde hareket kısıtlılığı ile başlar. Klinik seyir şiddetlidir. Hastalık sıklıkla postmenopozal dönemde kadınlarda sıktır. Radyografide “martı kanadı” görünüm tipiktir.

El OA tanısı hastanın yaşı, öyküsü, eklem deformitelerinin lokalizasyonu ve radyografik bulgular dikkate alınarak konmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın tanı kriterleri henüz tam netlik kazanmamıştır. En çok kabul gören tanı kriterleri Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından belirlenmiştir (42) (Tablo 4) .

Tablo-4: Amerikan Romatoloji Koleji El Osteoartriti Tanı Kriterleri (42).

<p>Elde ağrı, acıma hissi veya tutukluk (bir önceki ayın çoğu gününde)</p> <p>10 el ekleminin* 2 veya daha fazlasında sert doku genişlemesi</p> <p>2 veya daha az eklemdede metakarpofalangeal eklem şişliği</p> <p>2 veya daha fazla distal interfalangeal (DİF) eklemdede sert doku genişlemesi</p> <p>10 el ekleminin 1 veya daha fazlasında deformite</p> <p>* 10 el eklemi: Her iki elin 2 ve 3. DİF eklemleri, 2. ve 3. proksimal interfalangeal eklemleri ve 1. karpometakarpal eklemleri</p>
--

El OA diğer artropatilerden yaş, cinsiyet, semptomların başlama zamanı, sabah tutukluğunun süresi, eklem tutulumu, radyografik değişiklikler ve laboratuvar bulgularına göre ayrılır. Ayırıcı tanıda şu hastalıklar düşünülmelidir:

- Romatoid artrit; PİF, MKP ve el bileği eklemine tutma eğilimindedir.
- Psöriyatik artrit; DİF eklemi tutma eğilimindedir.
- Gut; var olan el OA'nin üzerinde görülme eğilimindedir.
- Hemokromatozis; MKP ve el bileği eklemine tutma eğilimindedir.

Diğer eklem OA'larında olduğu gibi, El OA tedavisinde de başlıca hedefler ağrıyı azaltmak, inflamasyonu kontrol altına almak ve el fonksiyonlarının tekrar kazanılmasını sağlamaktır. Tedavide ilk basamak hasta eğitimidir. Ağrının artmasına neden olan aktiviteler belirlenmeli ve hastanın ağrı arttığı zaman kısa bir süre bu aktiviteyi durdurması ve o aktivitenin yerine geçebilecek, ağrı oluşturmeyen diğer bir aktiviteye geçmesi tavsiye edilmelidir. Eklem koruma teknikleri öğretilmelidir. Eklem dinlenme ve hareket dönemleri arasında denge oluşturmak, yükü birden fazla eklemeye dağıtmak ve daha güçlü eklemleri kullanmak gibi pratik yöntemler hastaya anlatılmalıdır.

El OA ile ilgili olarak EULAR (European League Against Rheumatism) 2007 yılında bir tedavi önerisi yayınlamıştır (43). Bu öneriye göre;

1) Optimal el OA tedavisi hastanın ihtiyacına göre non farmakolojik ve farmakolojik tedavi modalitelerinin kombinasyonundan oluşmalıdır.

2) El OA tedavisi OA'in lokalizasyonuna göre bireysel olmalıdır. Risk faktörleri (yaş, cinsiyet, mekanik faktörler), OA'in tipi (nodüler, eroziv, travmatik), inflamasyon varlığı, yapısal hasarın ciddiyeti, ağrının seviyesi, fonksiyon kaybı ve hayat kalitesine etkisi, komorbidite ve diğer hastalıklarla birliktelik (başka bölgelerdeki OA'de dahil) ve hastanın istek ve beklentileri değerlendirilmelidir.

3) El OA'li tüm hastalara eklem koruma eğitimi (mekanik faktörlerden nasıl uzak durulacağı) ve eklem hareket açıklığı egzersizleri ile güçlendirme egzersizleri önerilmelidir.

4) Özellikle egzersiz öncesi önerilen parafin, hot pack gibi lokal sıcak uygulamaları ve ultrason etkili tedavilerdir.

5) Başparmak OA'de splint uygulaması lateral açılanma ve fleksiyon deformitesini önlenmesi ve düzeltilmesi amacı ile yararlıdır.

6) Yalnız birkaç eklem etkilendiği ve hafif–orta düzeydeki ağrılarda lokal tedavi sistemik tedaviye tercih edilmelidir. Topikal NSAİİ ve kapsaisin el OA'de etkili ve güvenilir tedavilerdir.

7) Güvenilirliği ve etkinliği bilindiğinden dolayı parasetamol (4 gr/gün'e kadar) oral analjezikler içinde ilk tercih olmalıdır. Eğer başarı sağlanırsa uzun dönem oral analjezik olarak tercih edilmelidir.

8) Parasetamole yanıt alınamayan hastalarda oral NSAİ en düşük etkin dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır. Hastanın gereksinimine ve tedaviye cevabına göre hasta periyodik olarak değerlendirilmelidir. Gastrointestinal sistem riski fazla olan hastalarda non-selektif NSAİ'a gastroprotektif ajanlar eklenmeli ya da selektif COX-2 inhibitörleri kullanılmalıdır. Kardiovasküler riski fazla olan hastalarda COX-2 inhibitörler kontrendike olup non-selektif NSAİ ilaçlar hasta uyarılarak kullanılmalıdır.

9) Yavaş etkili ilaçlar (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis-SYSADOAs) (Örn: glukozamin, kondroitin sülfat, avakado, soya fasulyesi ekstresi, dianserin, intraartiküler hialüronan) düşük toksisiteye sahiptirler ve semptomatik tedavi sağlayabilirler. Fakat sağladıkları yararlı etki düşüktür, uygun hasta seçimi tariflenmemiştir, yapısal hasara olan etkinlikleri ve farmakoekonomik yararları ile ilişkili klinik bir kanıt bulunmamaktadır.

10) Özellikle trapeziometakarpal eklem OA'de alevlenme dönemlerinde intraartiküler uzun etkili kortikosteroid uygulamaları etkilidir.

11) Şiddetli başparmak OA'de cerrahi girişim (örn: interpozisyonel artroplasti, osteotomi, artrodez) etkin bir tedavi yöntemidir ve konservatif tedavinin yetersiz kaldığı ağrısı ve fonksiyon kaybı olan hastalarda uygulanmalıdır.

EULAR diz ve kalça OA'da olduğu gibi el OA hastaları içinde egzersizi önermiş olmasına rağmen, konuyla ilgili yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Literatürde dört adet randomize kontrollü çalışma ve bir adet sadece egzersizlerin etkinliğini araştırmış çalışma mevcuttur (44-48).

Stamm ve ark (44), el OA'lı 40 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, 20 hastayı eklem koruma ve ev el egzersiz programına almış, diğer 20 hastayı ise sadece hastalık hakkında bilgilendirmiştir (kontrol grubu). Ev egzersiz programının süresi 3 ay olarak planlanmıştır. Yumruk yapma, masa üzerinde parmakları mümkün olduğunca açma ve başparmak ile diğer parmakları itme gibi yedi basit egzersizden oluşturulmuştur. Egzersizler günde 10 kez

yapılmıştır. Kontrol grubuna eklem anatomisi ve OA'nın patogenezi hakkında bilgi verilmiştir. Üç ay sonra yapılan değerlendirmelerde, egzersiz grubunda el kavrama gücünde %25 artma (sağ el $p<0.0001$, sol el $p<0.0005$) ve hastaların %65'inde genel el fonksiyonlarında iyileşme ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Diğer grupta ise herhangi bir düzelmeye rastlanmamıştır. Her iki grupta da ağrıda azalma görülmemiştir. Egzersizler hastalar tarafından kolay ve başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Garfinkel ve ark (45) ise, ilginç bir çalışmada yoga tekniklerinin el OA hastalarında etkili olup olmayacağını araştırmıştır. Bir grup hastaya haftada bir gün olmak üzere toplam sekiz hafta yoga egzersizleri yaptırılmıştır. Diğer gruba herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Araştırmacılar yoganın aktiviteler esnasında oluşan ağrı, hassasiyet ve parmak eklem fonksiyonlarında anlamlı bir iyileşme sağladığını tespit etmiştir.

Wajon ve ark (46), trapeziometakarpal OA'lı 40 hastayı iki gruba randomize etmişlerdir. Birinci gruptaki hastalara başparmak kemer splinti uygulamış ve birlikte abduksiyon egzersizleri yaptırmışlardır. Diğer gruptakilere ise kısa opponens splinti uygulamış ve kavrama egzersizleri yaptırmışlardır. Altı hafta süren tedaviler sonunda her iki grupta da ağrı, el fonksiyonları ve kavrama güçlerinde benzer oranlarda iyileşme tespit edilmiştir.

Rogers ve ark (47), iki gruba ayırdıkları 66 el OA hastası ile "crossover" düzeninde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Birinci gruba 16 hafta süreyle ev egzersiz programı yaptırılmış, diğer gruba ise 16 hafta süreyle plasebo el kremi uygulanmıştır. On altı haftalık tedavisiz süreyi takiben, crossover yapılmış ve tedaviler yine 16 hafta uygulanmıştır. Bu şekilde toplam tedavi süresi 48 hafta olmuştur. Bu çalışmada egzersiz olarak 9 hareket (6 aktif ROM + 3 kavrama Thera-band ve tenis topu ile) yapılmıştır. Sonuçta egzersizlerin el kavrama ve sıkma fonksiyonunda ılımlı bir düzelme sağladığı saptanmıştır.

Rogers ve ark (48) diğer çalışmalarında el OA hastalarına iki yıl süren ve salonda yapılan genel güçlendirme egzersizlerini uygulamıştır. Egzersizler bir eğitmen denetiminde haftada üç kez yapılmıştır. Beş-yedi dakikalık bir

aerobik ısınma egzersizini takiben 3X10–15 set şeklinde germe egzersizi, öne ve sırtta çekiş (pull down), triseps aşağı itiş (push down) ve göğse press hareketleri gerçekleştirilmiştir. Yirmi dördüncü ayda yapılan değerlendirmede hastaların el kavrama gücünün arttığı ($p<0.0003$) ve ağrının azaldığı ($p<0.006$) tespit edilmiştir.

Çalışma sayısının azlığı ve egzersiz programlarının farklılığı nedeniyle, el OA'lı hastaları için en uygun egzersiz şeklinin ve süresinin ne olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu konunun netlik kazanması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Yine EULAR tedavi rehberinde yer almasına rağmen topikal NSAİİ'lerin el OA hastalarının tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışma sayısı son derece azdır. Topikal NSAİİ'lerin diğer eklem OA'larında olduğu gibi el OA'da da etkili olup olmadığı, ne kadar süreyle kullanılmaları gerektiği, etkinliklerinin bir süre sonra azalıp azalmayacağı veya hangi topikal ajanın daha etkili olduğu gibi henüz tam olarak yanıtlanmamış sorular mevcuttur.

Yapılmış az sayıda çalışma topikal NSAİİ'lerin el OA hastalarında etkili olduğunu göstermiştir. Rothhacker ve ark (49), 81 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bir kez uygulanan %10 trolamine salisilat kremin, ağrı ve eklem katılığında 45 dakikadan daha az süren bir iyileşme sağladığını tespit etmiştir.

Zacher ve ark (50), parmak eklemi OA'lı 321 hastada topikal diklofenak (günde 4 kez) ile oral ibuprofenin (1200 mg/gün) etkinliğini karşılaştırmıştır. Her iki tedavinin de süresi 21 gündür. VAS (Vizüel analog skala) skorunda en az %40 azalma primer etkinlik kriteri olarak kabul edilmiştir. Sekonder etkinlik kriterleri ise hastalık aktivitesi, istirahat ağrısı, hareketle ağrı, sabah katılığı, kavrama gücü ve yaşam kalitesi şeklinde belirlenmiştir. Sonuç olarak her iki tedavinin benzer etkinlikte olduğu, ancak topikal tedavinin daha iyi tolere edildiği saptanmıştır.

Bu veriler gerek egzersizlerin gerekse topikal NSAİİ'lerin el OA hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan bu iki tedavinin birlikte kullanımı ile ilgili yeterince bilgi yoktur. Bu iki tedavinin kombine edilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir. .

Bu çalışmada egzersiz ile egzersiz + topikal %5 ibuprofen tedavilerinin el OA hastalarında etkinliğinin ve birbirlerine olan üstünlüğünün araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2008 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Sağlık Kuruluşları Atatürk Rehabilitasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran ve Amerikan Romatoloji Koleji tanı kriterlerine (Tablo 1) göre el OA tanısı alan hastalardan aşağıdaki kriterlere uyanlar çalışmaya kabul edildi:

- Yaşı 20 ile 80 arasında
- Erkek veya kadın
- Parmak eklemlerindeki ağrısı vizuel analog skala (VAS 0–10 cm) skoruna göre en az 3 cm olanlar
- İki veya daha fazla ekleminde radyolojik olarak konfirme edilmiş OA'i olanlar
- Çalışmaya girmeden en az 15 gün önce herhangi bir topikal veya sistemik NSAİİ uygulamasına son vermiş,
- Çalışmaya girmeden en az üç gün önce tüm analjeziklerini bırakmış olanlar

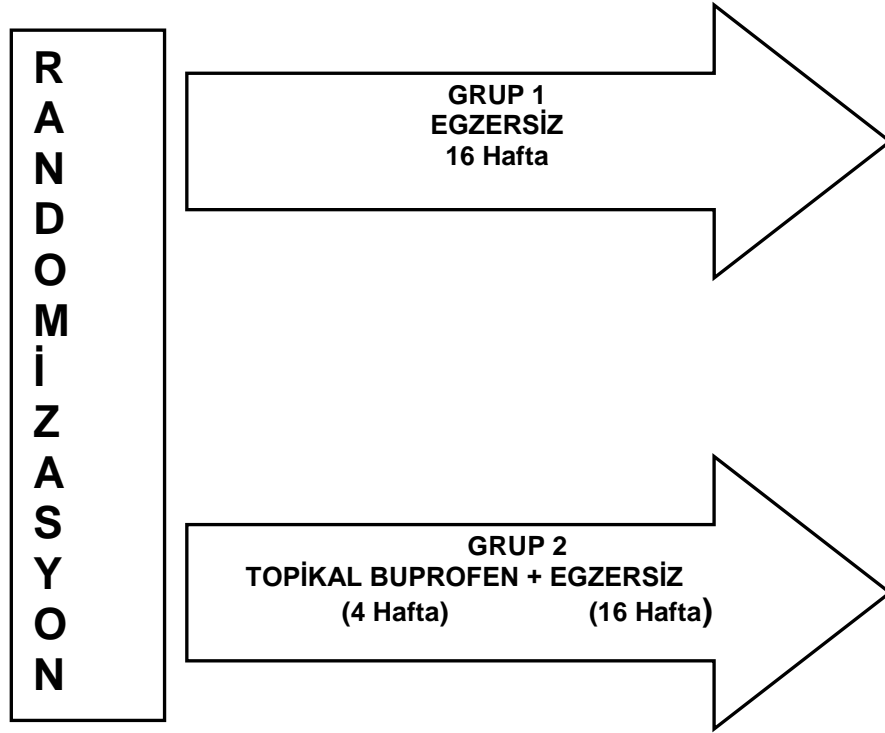
Çalışmadan dışlanma kriterleri ise;

- Sekonder osteoartriti olmak (Post-travmatik, metabolik veya inflamatuvar hastalıklara bağlı)
- De Quervain, palmar tenosinovit, trigger parmak veya Dupuytren kontraktürüne sahip olmak
- Elle ilgili ortopedik cerrahi veya fraktür geçirmiş olmak
- Önceki iki ay içinde ele travma almış olmak
- Fraktür, dislokasyon veya cerrahi sonrası rezidüel ağrıya sahip olmak
- Tendinit
- Malignite, kontrolsüz hipertansiyon veya kalp yetmezliği
- Çalışma öncesinde sistemik veya intraartiküler steroid enjeksiyonu

Çalışmaya alınan hastalar iki farklı tedavi grubuna randomize edildi (Şekil 3):

Grup 1: Egzersiz

Grup 2: Egzersiz ile birlikte topikal %5 ibuprofen krem tedavisi



Şekil-3: Çalışma Düzeni.

Çalışmanın yapılabilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı. Çalışmaya alınan hastalara çalışmanın amaçlarını, süresini, uygulanacak tedavileri ve potansiyel yan etkileri anlatan aydınlatılmış onam formu verildi. Ayrıca sözel olarak bilgilendirilerek çalışmayı kabul ettiklerine dair imzaları alındı.

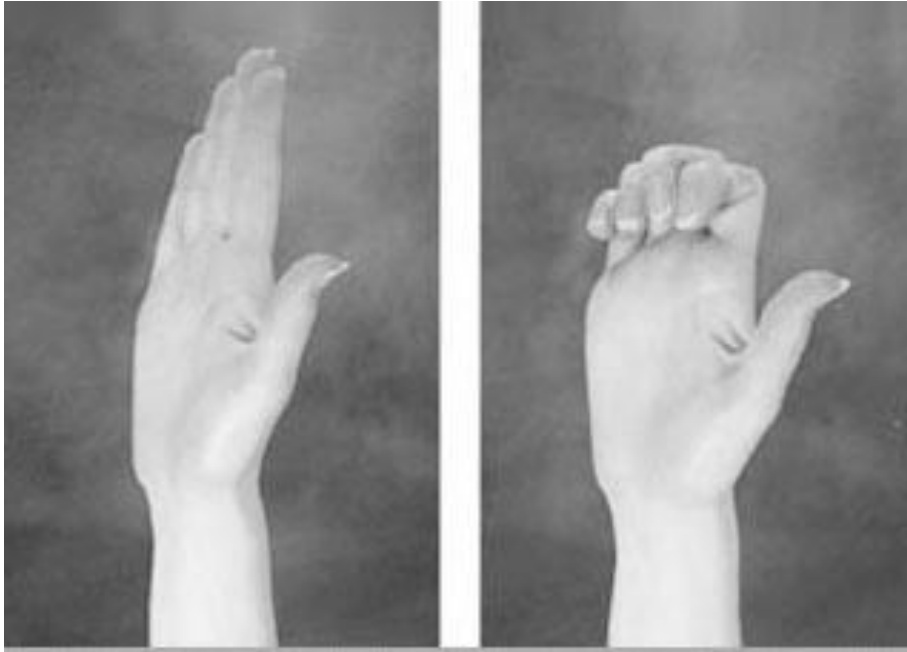
Tedavi Yöntemleri

1. Egzersiz

Egzersiz tedavisi için Mayo Klinik'te El OA için uygulanan egzersiz programı tercih edildi. Tedaviye başlamadan önce, poliklinikte hastalara hareketleri hangi sırayla, ne şekilde ve ne kadar süreyle yapacakları gösterildi. Kendilerinden tekrar etmeleri istenerek hareketlerin belleklerine yerleşmesi sağlandı.

Başlama egzersizi Şekil-4'te görülmektedir. Bu egzersizde altı hareket mevcuttur:

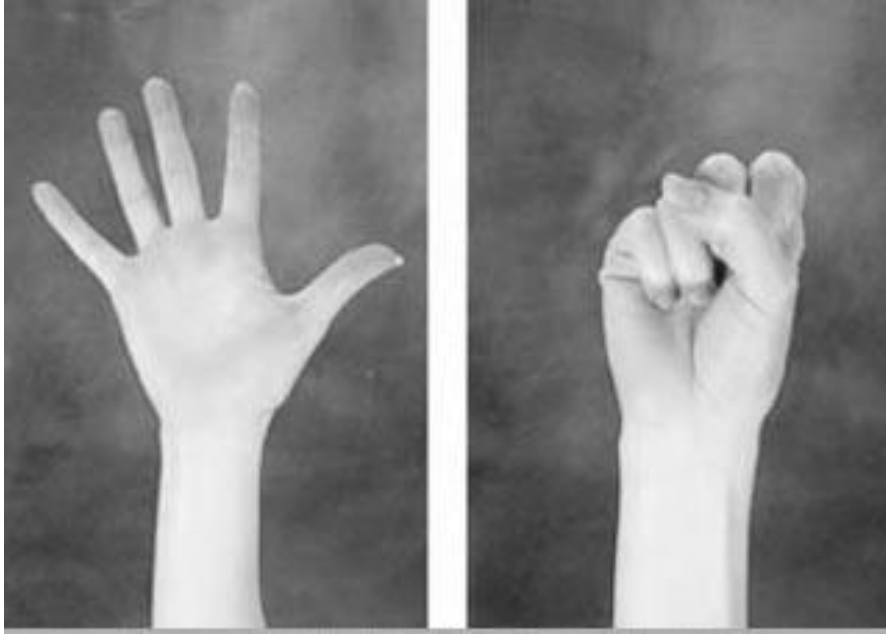
1. El gevşetilir.
2. Parmaklar kapalı ve bitişik pozisyonda yukarı uzatılır.
3. Uç ve orta eklemler bükülür.
4. Bu esnada bilek bükülmemelidir.
5. Hareketler yavaş ve yumuşak bir şekilde yapılır.
6. Başlama pozisyonuna dönülür.



Şekil-4: Başlama Egzersizi

İkinci egzersiz yumruk yapmadır (Şekil 5). Bu egzersizde dört hareket yapılır:

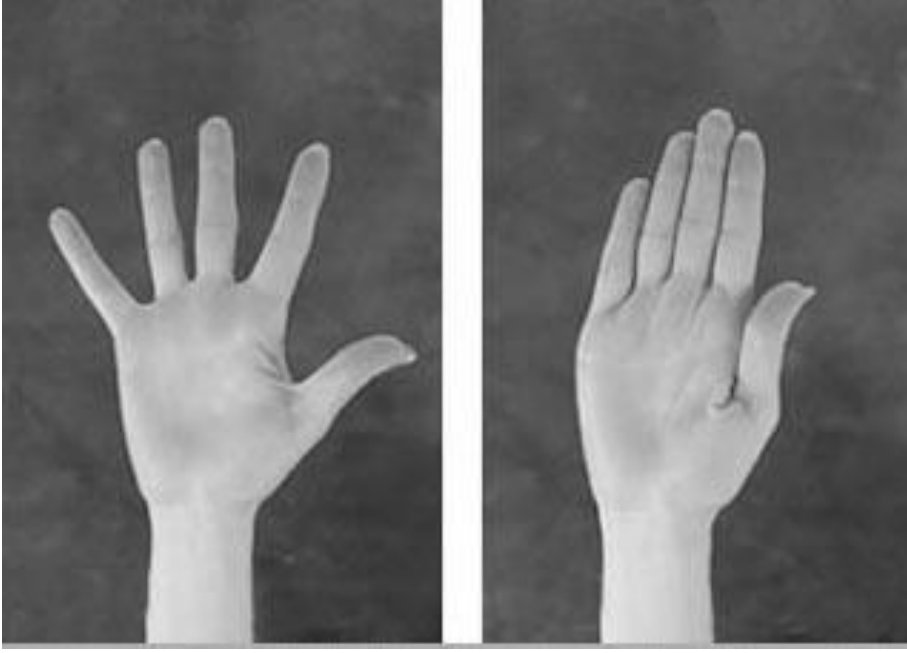
1. Parmaklar açılmış ve gergin durumda uzatılır.
2. Sıkı olmayacak şekilde yumruk yapılır.
3. Başparmak diğerlerinin üzerine konur.
4. Başlama pozisyonuna dönülür.



Şekil-5: Yumruk Yapma

Üçüncü egzersiz parmak açma–kapamadır (Şekil 6). Bu egzersizde dört hareket yapılır:

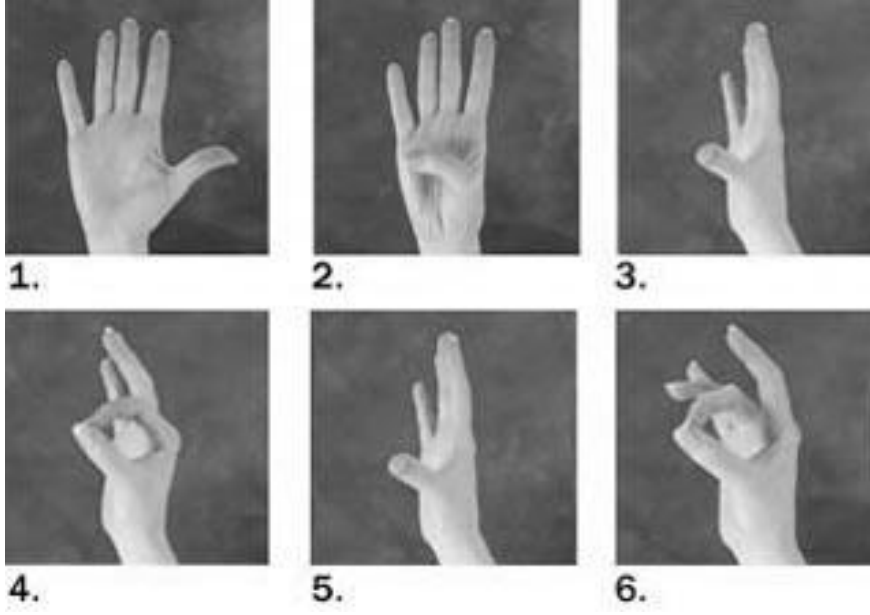
1. El yukarıda tutulur.
2. Parmaklar açılabilirdiği kadar geniş açılır.
3. Parmaklar gevşetilir ve yavaşça birleştirilir.
4. Bu esnada el yukarıda tutulur.



Şekil-6: Parmak Açma–Kapama.

Dördüncü egzersiz parmak ucuna dokunmadır (Şekil 7). Bu egzersizde altı hareket yapılır:

1. Parmaklar açık bir şekilde uzatılır.
2. Başparmak avuç içine bükülür.
3. Başparmak başlama pozisyonuna getirilir.
4. Başparmağın ucu işaret parmağınıniki ile birleştirilerek “0” yapılır.
5. Başlama pozisyonuna dönülür.
6. Sırayla diğer parmak uçlarıyla “0” yapılır.

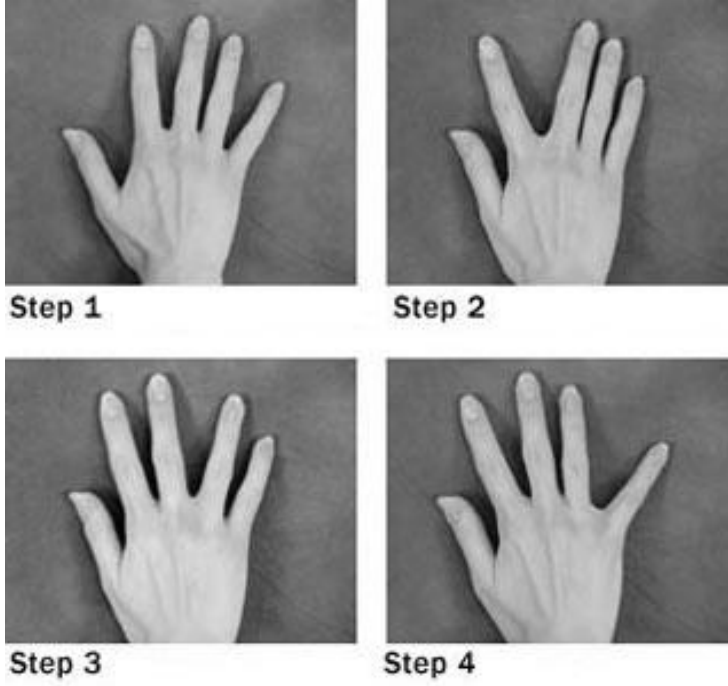


Şekil-7: Parmak Ucuna Dokunma.

Beşinci egzersiz parmak gezdirme hareketleridir (Şekil 8). Bu egzersizde dört hareket yapılır:

1. El düz bir yüzey üzerine konur (Avuç yüzeyle temas halinde, parmaklar hafif açık).
2. Önce işaret parmağı başparmağa doğru hareket ettirilir.
3. Sonra orta parmak önce yukarı daha sonra başparmağa doğru hareket ettirilir.
4. Takiben aynı hareket sırayla diğer iki parmağa yaptırılır.

Hareketler sırasında el bileği ve başparmak sabit tutulmalıdır.



Şekil-8: Parmak Gezdirme Egzersizi

Altıncı ve son egzersiz ise tenis topu sıkmadır (Şekil 9):

1. Top avuç içine alınır.
2. Ağrı oluşturmayacak şekilde mümkün olduğu kadar fazla 5 saniye süreyle sıkılır.
3. Hareket 10 kez tekrarlanır.



Şekil-9: Tenis topu sıkma.

Hastaların egzersizleri hatırlayabilmeleri ve istenilen sıra ile yapabilmeleri için Şekil 4–9 çoğaltılarak kendilerine verildi. Hastalardan egzersizleri evlerinde, gün içinde toplam üç kez olmak üzere yaptı. İlk hafta her hareket 5 saniye sürdü ve 10 kez tekrarlandı. Üçüncü ve 4. haftada eğer yapabilirlerse tekrar sayısının 12 ve 15'e çıkmasına izin verildi. Egzersiz tedavisi toplam 16 hafta sürdü.

2. Topikal %5 ibuprofen

Tedavide 50 gram %5'lik ibuprofen krem içeren tüpler kullanıldı. Tüp içinden 10 cm uzunluğunda krem (yaklaşık 200 mg) el üzerine boşaltıldı. Takiben masaj yoluyla en ağırlı eklemlerden başlayarak tüm ele uygulandı. Masaja krem ciltten tam olarak emilinceye kadar (2–3 dakika) devam edildi. Hastalara krem uygulamasını takiben en az bir saat ellerini yıkamamaları gerektiği söylendi. İlaç günde 3 kez olmak üzere toplam dört hafta uygulandı.

Değerlendirme Parametreleri

Yaşam Kalitesi

Hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için SF–36 (Kısa Form–36) ölçütü kullanıldı. SF–36 en yaygın kullanılan ölçütlerdendir. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Sekiz alt skalada toplam 36 soru içeren bir ankettir. Bu alt skalalar;

1. Fiziksel fonksiyon (10 madde)
2. Fiziksel rol kısıtlanması (4 madde)
3. Emosyonel rol kısıtlanması (3 madde)
4. Vücut ağrısı (2 madde)
5. Sosyal fonksiyon (2 madde)
6. Mental sağlık (5 madde)
7. Canlılık (vitalite) (4 madde)
8. Genel sağlık (5 madde) şeklindedir.

Puanlar 0 (kötü) ile 100 (iyi) arasındadır. SF–36'nın Türkçe versiyonunun geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark (51) tarafından yapılmıştır. Anket tedaviye başlamadan önce ve 4, 8 ve 16. haftalarda yapılan kontrollerde hastalar

tarafından dolduruldu. Hastalar anket formunu doldururken standart yanıt seçeneklerinden kendileri için en uygun olanı işaretledi.

Her bir alt ölçeğe ait skorların ortalama \pm ortalamanın standart hatası değerleri hesaplandı.

Ağrı

Hareket ve istirahat ile olan ağrı VAS ile değerlendirildi. Bunun için 0 (Ağrı yok) ile 10 (Maksimum ağrı) arasındaki rakamlar bir çizgi üzerinde hastaya gösterilerek ağrısının seviyesini belirtmesi istendi (Şekil-10). VAS skorları tedaviye başlamadan önce, tedavi sonunda, 4, 8 ve 16. haftalarda yapılan kontrollerde ortalama \pm ortalamanın standart hatası şeklinde belirlendi.



Şekil-10: VAS çizelgesi

EI Katılık Hissi

Katılık hissini değerlendirilmesi için ağrıda olduğu gibi VAS çizelgesi kullanıldı. Bu amaçla hastalar çizelgede 0 (Hiç katılık yok) ile 10 (maksimum katılık) arasında katılık seviyesini belirtti. Katılık değerlendirmesi tedavi öncesi, 4, 8 ve 16. haftalarda yapıldı.

EI Fonksiyonları

Duruöz EI Skalası: Duruöz el skalası 1996 yılında romatoid el için oluşturulmuştur (52). Fransız toplumunda geliştirilen bu indeksin Türk toplumunda geçerlilik çalışması yapılmıştır (52). Skala beş ayrı kategoride (mutfak işleri, giyinme, kişisel temizlik, iş yeri ve diğer aktiviteler) toplam 18 sorudan oluşur. Hastalar;

- Hiç zorluk çekmiyorum 0
- Çok az zorlanıyorum 1
- Biraz zorlanıyorum 2
- Çok zorlanıyorum 3

- Hemen hemen imkansız 4
- İmkansız 5 seçeneklerinden birini işaretler.

Hastaların çalışma öncesinde ve 4, 8 ve 16. haftalarda Duruöz skorları hesaplandı ve gruba ait ortalama \pm ortalamanın standart hatası skorları belirlendi.

AUSCAN (Australian/Canadian) EI OA İndeksi: Avustralyalı ve Kanadalı araştırmacıların birlikte geliştirdikleri, el OA hastalarında el fonksiyonlarının, ağrının ve katılığın değerlendirildiği, anket şeklinde hazırlanmış bir indekstir. Anket 5 soru ağrı (istirahat, kavrama, kaldırma, çevirme ve sıkıştırma esnasında), 1 soru katılık ve 9 soru el fonksiyonları (Musluk çevirme, kapı kolu, düğme ilikleme, takı takma, kavanoz açma, çömlek taşıma, meyve soyma, ağır eşyaları toplama, bulaşık bezini sıkma) ile ilgili olmak üzere toplam 15 sorudan oluşur. Her yanıt 1 (hiç zorluk çekmeden) ile 5 (imkansız) arasında değerlendirilir.

Hastaların çalışma öncesinde ve 4, 8 ve 16. haftalarda AUSCAN skorları hesaplandı ve gruba ait ortalama \pm ortalamanın standart hatası skoru belirlendi.

EI Kavrama ve Parmak Kavrama Gücü: EI kavrama gücü Basit Dinamometre ile ölçüldü. Ölçüm hasta oturur pozisyonda, dirseğini masaya dayarken, omuz adduksiyon ve nötral rotasyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötral pozisyonda olmak üzere her iki elde yapıldı.

EI ince becerilerinde önemli yer tutan parmak kavrama gücü ise pinchmetre ile her iki elde ölçüldü. Burada başparmak ve işaret parmağının yaptığı lateral kavrama gücü değerlendirildi.

Ölçümler kilogram olarak hesaplandı. Çalışma öncesinde ve 4, 8 ve 16. haftalarda yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlandı ve ortalaması alındı.

Tedaviye Bağlı Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Topikal %5 ibuprofen ile tedavi edilen hastalara her vizite gastrointestinal sistem ile ilgili bir yakınmalarının olup olmadığı soruldu. Tedavi öncesinde ve 4. haftada serum üre, kreatinin ve karaciğer enzimlerinin (AST, ALT ve Alkalin fosfataz) düzeyi ölçüldü ve tam idrar analizi yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS13.0 for Windows (Chicago, IL.) istatistiksel analiz programında yapıldı. Sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min–max değerleri ile birlikte verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ANOVA ve bağımsız çift örneklem t testi; normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı zaman dilimlerinde ölçülen değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmalarında yüzde değişim ve fark skoru formüllerinden yararlanılmış elde edilen değerler yine Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında ise nonparametrik testlerden Wilcoxon sıra toplam testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 kadın hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 61 (41–80) olup ortalama yakınma süreleri 61 ay (7–180 ay) idi. Tamamında her iki elde de tutulum mevcuttu.

Her tedavi grubu 25 hastadan oluştu. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşı (Grup 1 için 62, grup 2 için 61) ve ortalama yakınma süresi (Grup 1 için 59 ay, grup 2 için 62 ay) açısından anlamlı bir fark mevcut değildi (sırasıyla $p=0.13$ ve $p=0.23$).

Çalışma öncesinde yapılan değerlendirmelerde SF–36, VAS ağrı, VAS katılık, Duruöz ve AUSCAN indeksi, el ve parmak kavrama gücü puanları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 5, 6 ve 7).

Tablo–5: Çalışma Öncesinde Grup 1 (Egzersiz) ve Grup 2’de (Egzersiz + Topikal %5 İbuprofen) SF–36 Puanları.

PARAMETRE	GRUP 1 (ort ± SD)	GRUP 2 (ort ± SD)	P
Fiziksel Fonksiyon	58.6 ± 4.48	52 ± 3.64	0.326
Rol kısıtlılığı	38 ± 9.69	21 ± 8.12	0.191
Vücut Ağrı	41.6 ± 3.54	37.2 ± 2.55	0.369
Sosyal Fonksiyon	67.6 ± 5.14	68.8 ± 3.40	0.903
Mental Sağlık	50.7 ± 3.21	52.9 ± 3.15	0.207
Emosyonel	40 ± 9.23	44 ± 9.76	0.968
Vitalite	43 ± 3.53	31.6 ± 2.77	0.07
Genel Sağlık Durumu	43.3 ± 3.61	48.4 ± 3.14	0.065

Tablo-6: Tedavi Öncesi VAS Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı

VAS	GRUP 1 (ort ± SD)	GRUP 2 (ort ± SD)	P
İstirahat Ağrısı	4.40 ± 0.31	4.60 ± 0.23	0.348
Hareketle Ağrı	6.56 ± 0.31	6.64 ± 0.26	0.423
Katılık	5.36 ± 0.35	5.32 ± 0.35	0.633

Tablo-7: Çalışma Öncesinde Duruöz ve AUSCAN İndeksi, El ve Parmak Kavrama Gücü Puanlarının Gruplara Göre Dağılımı

PARAMETRE	GRUP 1 (ort ± SD)	GRUP 2 (ort ± SD)	P
Duruöz İndeksi	36.7 ± 2.01	35.6 ± 1.56	0.842
AUSCAN İndeksi	35.3 ± 2.15	34.9 ± 1.58	0.660
El Kavrama Gücü			
Sağ El	19.8 ± 1.05	20.3 ± 1.56	0.967
Sol El	19.2 ± 1.18	19.4 ± 1.20	0.993
Parmak Kavrama Gücü			
Sağ El	12.7 ± 0.80	11 ± 0.76	0.168
Sol El	12.3 ± 0.62	12.4 ± 0.62	0.407

Tedavi Etkinliği

Grup 1 (Tablo 8)

SF-36: Dördüncü haftada yapılan değerlendirmede SF-36 vücut ağrısı ve emosyonel rol kısıtlanması ortalama puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı bir artma tespit edildi (sırasıyla p=0.026 ve p=0.024). Vitalite puanında anlamlı olmayan bir azalma saptanırken, diğer alt skala puanlarında anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Sekizinci haftada yapılan değerlendirmede yine emosyonel rol kısıtlanması puanının tedavi öncesine göre daha yüksek olduğu (p=0.014), ancak vücut ağrısı puanındaki iyileşmenin istatistiksel anlamlılığını kaybettiği

tespit edildi ($p=0.084$). Fiziksel rol kısıtlanması puanının tedavi öncesine göre daha yüksek olduğu ($p=0.025$) saptandı.

On altıncı haftada ise, fiziksel rol kısıtlanması ($p=0.012$), vücut ağrısı ($p=0.039$) ve emosyonel rol kısıtlanması ($p=0.029$) puanları tedavi öncesine göre daha yüksekti.

VAS (Ağrı): Egzersizin hareket ve istirahat ile olan ağrı skorları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Takiplerde, VAS ağrı skorlarında tedavi öncesine göre tedricen bir azalma olduğu görüldü.

VAS (Katılık): Dördüncü hafta ($p=0.002$), 8. hafta ($p<0.001$) ve 16. haftada ($p<0.001$) yapılan değerlendirmelerde VAS tutukluk skorunun tedavi öncesine göre daha az olduğu tespit edildi. VAS tutukluk skorunun en düşük olduğu zaman 16. hafta idi.

Duruöz İndeksi: Dört, 8 ve 16. haftada hesaplanan Duruöz indeksi puanının tedavi öncesine göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.005$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). On altıncı haftada hesaplanan puan en düşük oldu.

AUSCAN İndeksi: Duruöz indeksi puanına benzer şekilde, AUSCAN indeksi puanında da 4. haftada tedavi öncesine göre anlamlı bir azalmanın olduğu ($p=0.005$) ve bunun 8. ve 16. haftalarda da devam ettiği ($p<0.001$) tespit edildi.

El ve Parmak Kavrama Gücü: Dört, 8 ve 16. haftalarda yapılan değerlendirmelerde her iki elde el ve parmak kavrama gücünün tedavi öncesine göre giderek artma gösterdiği ve 16. haftada en yüksek seviyeye ulaştığı gözlemlendi.

Grup 2 (Tablo 9)

SF-36: Grup 1 ile karşılaştırıldığında SF-36 alt skalalarındaki iyileşmenin çok daha iyi olduğu görüldü. Dört, 8 ve 16. haftalarda yapılan değerlendirmelerde, mental sağlık ve genel sağlık dışındaki tüm alt skalalara ait puanların tedavi öncesine anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi. Mental sağlık ve genel sağlık puanlarında da artış olmasına rağmen bu istatistiksel anlamlılığa sahip değildi.

VAS (Ağrı): Dördüncü haftada yapılan değerlendirmede, hareket ve istirahat ile olan ağrıya ait VAS skorlarında önemli bir azalma saptandı ($p<0.001$). Sekiz ve 16. haftada yapılan değerlendirmelerde VAS skorlarındaki düşüşün devam ettiği gözlemlendi.

VAS (Katılık): Takiplerde VAS katılık skorunun giderek azalma gösterdiği ve 4, 8 ve 16. haftalardaki katılık skorunun tedavi öncesine göre daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Duruöz İndeksi: Dört, 8 ve 16. haftalarda belirlenen Duruöz indeks puanlarının tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüş olduğu saptandı ($p<0.001$). On altıncı haftada belirlenen Duruöz indeks puanı en düşük olanı idi.

AUSCAN İndeksi: Duruöz indeksi puanlarına benzer şekilde, AUSCAN indeksi puanlarında da anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü ($p<0.001$).

El ve Parmak Kavrama Gücü: Dördüncü hafta yapılan değerlendirmede her iki elde el ve parmak kavrama gücünün anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi (Sağ el kavrama $p=0.003$; sol el kavrama $p=0.005$; sağ el parmak kavrama $p<0.001$; sol el parmak kavrama $p=0.004$). Sekiz ve 16. haftada kavrama gücünün daha da artmış olduğu saptandı.

Gruplarda Arasında Parametrelerdeki Yüzde Değişim–Fark Skorlarının Karşılaştırılması

Dördüncü haftada yapılan değerlendirmelerde, SF–36 fiziksel fonksiyon kısıtlanması ($p=0.045$), vücut ağrısı ($p=0.001$) ve vitalitede ($p=0.009$) gözlenen iyileşmenin Grup 2’de Grup 1’e göre daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 10). Yine VAS ağrı ve katılık, Duruöz ve AUSCAN indeksi puanlarındaki iyileşmenin Grup 2’de daha fazla olduğu saptandı (Tamamı için $p<0.001$). Sol el kavrama gücündeki değişim Grup 2’de daha belirgindi ($p=0.011$).

On altıncı haftada yapılan değerlendirmelerde, SF–36 fiziksel fonksiyon kısıtlanması ($p=0.001$), vücut ağrısı ($p<0.001$) ve vitalitede ($p=0.003$) meydana gelen iyileşmenin Grup 2’de Grup 1’e oranla daha fazla olduğu

saptandı. Yine VAS ağrı ($p<0.001$) ve katılık ($p=0.002$), Duruöz ve AUSCAN indekslerindeki ($p<0.001$) iyileşme bakımından Grup 2'nin daha üstün olduğu görüldü (Tablo 11).

Yan Etkiler ve Tolerans

Yan etki veya intolerans nedeniyle çalışmayı bırakan hasta olmadı. Hastaların tamamı kontrollerine düzenli olarak geldi. Topikal %5 İbuprofen kullanan hastalarda sistemik bir yan etkiye rastlanmadı. Beş hastada (%20) ellerde cilt kuruluğu oluştu. Cilt kuruluğu tedavi boyunca sürdü. Tedavinin tamamlanmasını takiben bir hafta içinde kendiliğinden kayboldu.

Tablo-8: Grup 1'de (Egzersiz) 4, 8 ve 16. Haftalarda Elde Edilen Skorların Tedavi Öncesi İle Karşılaştırılması

PARAMETRE	TEDAVİ ÖNCESİ (a) (ort ± SD)	4. HAFTA (b) (ort ± SD)	8. HAFTA (c) (ort ± SD)	16. HAFTA (d) (ort ± SD)	P (a-b)	P (a-c)	P (a-d)
SF-36							
Fiziksel Fonk	58.6 ± 4.48	58.4 ± 4.31	59.2 ± 4.41	59.4 ± 4.20	0.891	0.518	0.366
Rol kısıtlılığı	38 ± 9.69	53 ± 10.03	61 ± 9.90	64 ± 9.47	0.067	0.025	0.012
Vücut Ağrı	41.6 ± 3.54	45.6 ± 3.37	45.2 ± 3.46	45.6 ± 3.21	0.026	0.084	0.039
Sosyal Fonk	67.6 ± 5.14	67.6 ± 4.94	69.1 ± 4.60	71.1 ± 4.31	1.000	0.622	0.400
Mental Sağlık	50.7 ± 3.21	50.08 ± 3.28	52.6 ± 3.32	51.6 ± 3.31	0.531	0.235	0.357
Emosyonel	40 ± 9.23	58.7 ± 9.08	64 ± 9.21	66.7 ± 9.42	0.024	0.014	0.029
Vitalite	43 ± 3.53	39.4 ± 3.33	42.2 ± 3.11	40.8 ± 3.18	0.291	0.944	0.457
Genel Sağlık	43.3 ± 3.61	45.5 ± 3.66	43.9 ± 3.73	45.2 ± 4.08	0.443	0.575	0.656
VAS							
İstirahat	4.40 ± 0.31	4.20 ± 0.32	3.84 ± 0.34	3.96 ± 0.31	0.301	0.105	0.061
Hareket	6.56 ± 0.31	6.52 ± 0.25	6.12 ± 0.25	6.04 ± 0.24	0.887	0.202	0.131
Katılık	5.36 ± 0.35	4.24 ± 0.35	3.52 ± 0.35	2.88 ± 0.43	0.002	<0.001	<0.001
Duruöz	36.7 ± 2.01	34.6 ± 2.03	33.2 ± 1.81	32.6 ± 1.81	0.005	<0.001	<0.001
AUSCAN	35.3 ± 2.15	33.2 ± 2.02	32.2 ± 1.95	31.7 ± 1.88	0.005	<0.001	<0.001
El Kavrama							
Sağ	19.8 ± 1.05	23.8 ± 1.35	25 ± 1.13	27 ± 1.30	<0.001	<0.001	<0.001
Sol	19.2 ± 1.18	22.6 ± 1.54	23.2 ± 1.27	25 ± 1.46	0.003	0.002	<0.001
Parmak Kavrama							
Sağ	12.7 ± 0.80	15.6 ± 0.74	16.6 ± 0.68	17.4 ± 0.71	0.013	<0.001	<0.001
Sol	12.3 ± 0.62	14.8 ± 0.70	15.6 ± 0.73	16.9 ± 0.70	<0.001	<0.001	<0.001

Tablo-9: Grup 2'de (Egzersiz + Topikal İbuprofen) 4, 8 ve 16. Haftalarda Elde Edilen Skorların Tedavi Öncesi İle Karşılaştırılması

PARAMETRE	TEDAVİ ÖNCESİ (a) (ort ± SD)	4. HAFTA (b) (ort ± SD)	8. HAFTA (c) (ort ± SD)	16. HAFTA (d) (ort ± SD)	P (a-b)	P (a-c)	P (a-d)
SF-36							
Fiziksel Fonk	52 ± 3.64	57.8 ± 3.81	60 ± 3.39	60.2 ± 3.51	0.017	0.001	<0.001
Rol kısıtlılığı	21 ± 8.12	75 ± 8.66	89 ± 6.78	92 ± 5.53	<0.001	<0.001	<0.001
Vücut Ağrı	37.2 ± 2.55	58.8 ± 4.33	72 ± 4.76	70 ± 4.20	<0.001	<0.001	<0.001
Sosyal Fonk	68.8 ± 3.40	74.7 ± 3.64	76.2 ± 2.48	76.2 ± 2.48	0.081	0.021	0.021
Mental Sağlık	52.9 ± 3.15	58.4 ± 3.34	57.2 ± 3.18	56.6 ± 3.34	0.10	0.096	0.181
Emosyonel	44 ± 9.76	78.6 ± 7.67	85.3 ± 6.96	93.3 ± 4.29	0.003	0.001	<0.001
Vitalite	31.6 ± 2.77	40.2 ± 3.45	40.2 ± 3.15	40.2 ± 3.31	0.01	0.009	0.008
Genel Sağlık	48.4 ± 3.14	50.1 ± 3.35	51.4 ± 3.27	52.6 ± 3.03	0.328	0.075	0.066
VAS							
İstirahat	4.60 ± 0.23	1.28 ± 0.38	0.60 ± 0.30	0.60 ± 0.30	<0.001	<0.001	<0.001
Hareket	6.64 ± 0.26	2.52 ± 0.46	1.24 ± 0.37	1.00 ± 0.36	<0.001	<0.001	<0.001
Katılık	5.32 ± 0.35	1.40 ± 0.40	0.80 ± 0.30	0.72 ± 0.12	<0.001	<0.001	<0.001
Duruöz	35.6 ± 1.56	26.8 ± 1.15	24.5 ± 0.83	23.9 ± 0.89	<0.001	<0.001	<0.001
AUSCAN	34.9 ± 1.58	21.6 ± 1.76	16.9 ± 1.45	16.2 ± 1.36	<0.001	<0.001	<0.001
El Kavrama							
Sağ	20.3 ± 1.56	23.9 ± 1.22	27.04 ± 1.04	27.8 ± 1.05	0.003	<0.001	<0.001
Sol	19.4 ± 1.20	22.82 ± 1.16	27.34 ± 1.15	27.9 ± 1.15	0.005	<0.001	<0.001
Parmak Kavrama							
Sağ	11 ± 0.76	13.9 ± 0.62	15.3 ± 0.66	15.7 ± 0.62	<0.001	<0.001	<0.001
Sol	12.4 ± 0.62	13.8 ± 0.61	15.8 ± 0.72	16.5 ± 0.63	0.004	<0.001	<0.001

Tablo-10: Dördüncü Haftada Grupların SF-36, VAS, Duruöz ve AUSCAN indeksi, El ve Parmak Kavrama Gücü Skorlarındaki Yüzde Değişimin Karşılaştırılması (4. Hafta – Tedavi Öncesi)

PARAMETRE	GRUP 1 (ort ± SD)	GRUP 2 (ort ± SD)	P
SF-36			
Fiziksel Fonk	0.02 ± 0.04	0.13 ± 0.51	0.045
Rol kısıtlılığı	—0.10 ± 0.10	—0.20 ± 0.16	—
Vücut Ağrı	0.10 ± 0.05	0.75 ± 0.15	0.001
Sosyal Fonk	0.18 ± 0.16	0.16 ± 0.08	0.081
Mental Sağlık	—0.01 ± 0.01	0.18 ± 0.09	0.109
Emosyonel	0.08 ± 0.08	0.18 ± 0.17	—
Vitalite	—0.05 ± 0.04	0.43 ± 0.13	0.009
Genel Sağlık	0.10 ± 0.08	0.09 ± 0.07	0.818
VAS			
İstirahat	—0.20 ± 0.18	—3.32 ± 0.28	<0.001
Hareket	—0.04 ± 0.26	—4.12 ± 0.41	<0.001
Katılık	—2.32 ± 0.39	—5.24 ± 0.41	<0.001
Duruöz	—2.08 ± 0.87	—8.76 ± 1.45	<0.001
AUSCAN	—2.08 ± 0.67	—13.3 ± 1.65	<0.001
El Kavrama			
Sağ	4.00 ± 0.86	3.60 ± 0.99	—
Sol	3.36 ± 1.31	3.38 ± 1.08	0.011
Parmak Kavrama			
Sağ	2.88 ± 0.46	2.88 ± 0.50	0.945
Sol	2.52 ± 0.59	1.36 ± 0.40	—

Tablo-11: On Altıncı Haftada Grupların SF-36, VAS, Duruöz ve AUSCAN indeksi, El ve Parmak Kavrama Gücü Skorlarındaki Yüzde Değişimin Karşılaştırılması (16. Hafta – Tedavi Öncesi)

PARAMETRE	GRUP 1 (ort ± SD)	GRUP 2 (ort ± SD)	P
SF-36			
Fiziksel Fonk	0.05 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.001
Rol kısıtlılığı	— 0.10 ± 0.10	— 0.16 ± 0.16	—
Vücut Ağrı	0.06 ± 0.04	1.14 ± 0.20	<0.001
Sosyal Fonk	0.22 ± 0.16	0.17 ± 0.07	0.051
Mental Sağlık	0.02 ± 0.02	0.14 ± 0.09	—
Emosyonel	0.17 ± 0.27	0.18 ± 0.17	—
Vitalite	— 0.009 ± 0.04	0.43 ± 0.12	0.003
Genel Sağlık	0.08 ± 0.08	0.17 ± 0.83	0.056
VAS			
İstirahat	— 0.44 ± 0.21	— 4.00 ± 0.29	<0.001
Hareket	— 0.52 ± 0.32	— 5.64 ± 0.40	<0.001
Katılık	— 3.68 ± 0.51	— 5.92 ± 0.37	0.002
Duruöz	— 4.04 ± 0.94	— 11.6 ± 1.34	<0.001
AUSCAN	— 3.56 ± 0.83	— 18.7 ± 1.45	<0.001
El Kavrama			
Sağ	7.20 ± 0.96	7.48 ± 1.13	—
Sol	5.80 ± 1.391	8.50 ± 1.08	—
Parmak Kavrama			
Sağ	4.72 ± 0.41	4.68 ± 61	—
Sol	4.56 ± 0.65	4.08 ± 0.49	—

TARTIŞMA VE SONUÇ

El OA en yaygın kas–iskelet sistemi hastalıklarından biridir. Daha çok ileri yaş gruplarını etkilemektedir. Yetmiş yaş üzerinde semptomatik el OA prevalansının erkeklerde %13.4, kadınlarda ise %26.2 olduğu bildirilmiştir (53).

OA'nın doğal progresyonunu durdurabilecek veya oluşturduğu hasarı geri döndürülebilecek bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir (14). Bu nedenle günümüz klinik pratiğinde destekleyici ve semptomatik yaklaşımlar ön plandadır. Hangi tedavi yönteminin daha etkili olduğunu söyleyebilmek zordur. Bu durumun en önemli nedeni konu ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sayısının diz veya kalça OA'ya göre daha az olmasıdır (54).

Hasta sayısının giderek artması, hastaların büyük bir kısmını yaşlıların oluşturuyor olması, küratif bir tedavinin henüz bulunamamış olması ve ağrı için tercih edilen ajanların önemli sistemik yan etkilerinin olması nedeniyle, el OA'da basit, ucuz ve invaziv olmayan tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Etkinliği tartışılıyor olmakla birlikte ucuz ve invaziv olmama gibi iki önemli özelliği egzersiz programlarının uluslararası tedavi rehberlerinde yer almasını sağlamıştır (43). Egzersiz ve kilo vermeyi OA tedavisinin temeli olarak kabul eden araştırmacılar mevcuttur (55). Meisser ve ark (56), 60 yaşın üstü bez diz OA'lı hastalarda, 18 ay süren egzersiz ve diyet programı ile fiziksel fonksiyonlarda %24 iyileşme ve diz ağrısında %30 azalma elde ettiklerini bildirmiştir.

Aerobik egzersiz ve güçlendirme programlarının diz ve kalça OA'da hem fonksiyonel iyileşme sağladığı hem de ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (57). Sadece diz OA'da egzersizin yerini araştıran bir meta–analiz, egzersizin diz ağrısında kısa süren bir azalma sağladığını ve fiziksel fonksiyonları iyileştirdiğini ortaya koymuştur (58).

Diğer yandan, el OA'da egzersizin etkinliği ile ilgili az sayıda veri mevcuttur (44–48). Bu nedenle standart bir egzersiz protokolü henüz söz

konusu değildir. Literatürdeki çalışmalarda uygulanan egzersizler nispeten karmaşık olup bazıları uygun bir salonu ve aletleri gerektirmektedir (47, 48). Bazıları bir çalıştırıcı denetiminde yapılması gereken ve yaşlılar için zor olan hareketleri içermektedir (48). Egzersiz programlarının süresi de çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Örneğin Garfinkel ve ark'ın (45) çalışmasında bu süre 8 hafta iken, Rogers ve ark'ın (48) egzersiz programı iki yıl gibi uzun bir sürede gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda Mayo Klinik egzersiz protokolünü tercih etmiş olmamızın başlıca nedenleri, hareketlerin anlaşılabilir ve kolay olması, ev ortamında yapılabilmesi, çalıştırıcı gerektirmemesi ve yaşlı hastalar için uygun olmasıydı. Egzersiz programımızın çok uzun olmaması hastalarımızın toleransını arttırmış olabilir.

Literatürde mevcut olan egzersiz çalışmalarında etkinlik parametreleri olarak ağrı ve el fonksiyonlarındaki iyileşme tercih edilmiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak yaşam kalitesi analizi yapılmıştır. Uygulanan egzersiz programımızın SF-36 alt skalalarının bazılarında anlamlı iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Sadece egzersiz ile izlenen 1. grupta, fiziksel ve emosyonel rol kısıtlanmasında, daha ilk değerlendirmede (4. hafta) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmelerin olduğu tespit edilmiştir. Hastaların işlerine olan ilgi ve motivasyonu artmış olduğu dikkati çekmiştir. Hissettikleri ağrının şiddeti azalmıştır. Ancak SF-36 fiziksel fonksiyon alt skalasında anlamlı bir düzelmeye gerçekleşmemiştir. Bu da, sadece egzersizin eşya taşımak, merdiven çıkmak, eğilmek, diz çökmek veya banyo yapmak gibi gün boyunca yapılan birçok etkinlikte OA'nın neden olduğu kısıtlamayı engelleyemediğini ortaya koymuştur. Yine vitalite alt skalasında istenilen düzelmeye olmamıştır. Bu hastaların kendilerini yeterince canlı ve enerjik hissetmediği anlamına gelmektedir.

Çalışmamızda sadece egzersiz uygulanan grupta istirahat ve ağrı ile olan ağrıya ait VAS skorunda anlamlı bir değişimin olmadığı görülmüştür. Bu sonuç Stamm ve ark'ın (44) çalışmasının verileri ile uyum göstermektedir. Onlar da el OA hastalarında benzer egzersiz hareketlerini üç ay süreyle uygulamış, ancak ağrıda bir iyileşme saptamamışlardır. Bununla birlikte,

Garfinkel (45) ve Rogers (48) el OA hastalarında uyguladıkları egzersizlerin ağrıyı azalttığını bildirmişlerdir. Garfinkel'in yoga gibi oldukça farklı bir yöntemi tercih etmiş olması ve Rogers'in programının 24 ay gibi uzun bir süreye yayılmış olması bu farklılığı açıklayabilir.

El ve parmak kavrama gücünün artırılması el OA tedavisinin temel hedeflerinden biridir. Çalışmamızda, egzersizin basit dinamometre ile değerlendirilen el ve parmak kavrama gücünde belirgin artma sağladığı gözlenmiştir. Bu sonuç literatür verileri ile uyum göstermektedir (44, 47, 48).

Topikal NSAİİ'ler aktif ajanın ağırlı dokuya direkt penetre olması ve böylece etkisinin artması düşüncesiyle geliştirilmiş ilaçlardır. Akut yumuşak doku hasarı ve kronik kas-iskelet sistemi hastalıklarının neden olduğu ağrıyı gidermede son derece başarılı oldukları gösterilmiştir (59-61). Günümüz kanıta dayalı tedavi önerileri OA hastalarında topikal NSAİİ kullanımını desteklemektedir (62, 63). Topikal NSAİİ kullanan hastalarda oral NSAİİ kullananlarda sık görülen sistemik yan etkilere daha az rastlanmaktadır. Özellikle gastrointestinal sisteme ait istenmeyen yan etkiler son derece az görülmektedir (64).

%5 ibuprofen kremin kas-iskelet sistemi yaralanmaları ve tendonitlere bağlı ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir (65). Bu ilaç su içinde yağ (oil-in-water) şeklinde hazırlanmış olup kristal içermemektedir. Bu özel formülasyonu ilacın ciltten kontrollü salınmasına yardımcı olur ve etkinliğini artırır (66). Topikal ibuprofenin akut (yumuşak doku hasarı, strain veya travma) ve kronik (artrit ve romatolojik hastalıklar) durumlarda topikal indometazin, ketoprofen, ketorolak, naproksen, piroksikam, etofenamat ve diklofenak ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (61).

%5 ibuprofen kremin OA'da kullanımı ile ilgili veri oldukça azdır. Trnavsky ve ark (67), plasebo kontrollü randomize bir çalışma ile primer diz OA'da %5 ibuprofen kremin etkisini araştırmıştır. İlaç, tedavi kolundaki hastalarda ağrıyan diz üzerine yedi gün boyunca günde üç kez uygulanmıştır. Ağrı ve diz fonksiyonlarında plaseboya göre anlamlı iyileşme ($p=0.0015$) tespit edilmiştir. Çalışmada ağrı yanıtının hızlı olduğu ve dört gün içinde meydana geldiği gözlenmiştir. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından

öne sürülen, analjezik etkileri geç başladığı için topikal NSAİİ'ler yerine oral formlar kullanılmalı düşüncesini doğrulamamaktadır (68).

Benzer şekilde düzenlenmiş diğer bir çalışmada, Rovensky ve ark (69), diz OA'lı 100 hastada, 7 gün süreyle günde 3 kez uygulanan %5 ibuprofen kremin hareket, istirahat ve basınç ile oluşan ağrıyı plaseboya göre daha fazla azalttığını ($p=0.000615$) saptamışlardır.

Her iki çalışmada da %5 ibuprofen kreme ait herhangi bir sistemik yan etki bildirilmemiştir. Hastalarda görülen en önemli yan etki kısa süre içinde kendiliğinden gerileyen alerjik cilt reaksiyonlarıdır. Bu sonuç %5 ibuprofen kremin güvenilirliğini ortaya koymaktadır.

Literatürde %5 ibuprofen kremin el OA'daki etkisini araştıran sadece bir çalışma mevcuttur. Widrig ve ark (70), aktif interfalangeal eklem OA'lı 204 hastanın katıldığı randomize kontrollü çalışmada, %5 ibuprofen ile arnica jel'in etkinliğini karşılaştırmıştır. Üç hafta süren tedavinin sonunda, her iki ilacın da ağrı ve el fonksiyonlarında benzer iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Veri miktarının son derece az olması, %5 ibuprofenin el OA'da etkinliğini araştırarak yeni çalışmalara olan gereksinimi arttırmaktadır.

Çalışmamızda, %5 ibuprofen krem tedavisi ile ilişkili olabilecek herhangi bir sistemik yan etki gözlenmemiştir. Sadece beş hastada tedavi boyunca devam eden, ilacın kesilmesini takiben kısa süre içinde gerileyen cilt kuruluşuna rastlanmıştır. Böylece %5 ibuprofen kremin güvenilirliği konfirme edilmiştir.

Çalışmamızda, dört haftalık topikal %5 ibuprofen tedavisinin egzersiz programına ilavesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Mental sağlık ve genel sağlık durumu dışında, SF-36'nın diğer alt skalalarının tamamında anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Aslında mental sağlık ve genel sağlıktaki değişiklikler ve hastaların ankete verdiği yanıt onların psikolojik durumu ve yaşları ile de yakından ilişkilidir. Bu durum, çalışmamızda her iki grupta da bu iki parametrede iyileşmenin olmamasını açıklayabilir.

%5 ibuprofenin analjezik etkisinin katkısıyla, Grup 1'de iyileşme görülmeyen VAS hareket ve VAS istirahat skorları, Grup 2'de tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeye göstermiştir. Ağrıda elde edilen iyileşmenin 16 hafta

boyunca devam ettiği gözlenmiştir. Bu sonuç Lin ve ark'ın (25) meta-analiz verileri ile çelişmektedir. Lin ve ark, topikal NSAİİ'lerin tedavinin ilk iki haftasında ağrıda anlamlı iyileşme sağladığını, üçüncü haftadan itibaren etkilerinin kaybolduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda %5 ibuprofen tedavisinin egzersiz ile birlikte uygulanmış olması analjezik etkinin süresini uzatmış olabilir.

Diğer topikal NSAİİ'ler gibi %5 ibuprofen kremin de OA tedavisinde optimal kullanım süresi ve dozu henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda %5 ibuprofen'i, Trnavsky (67) ve Rovensky'nin (69) çalışmasına benzer şekilde kullanmıştır. Her defasında tüp içinden 10 cm uzunluğunda krem (yaklaşık 200 mg) el üzerine boşaltılmış ve günde üç kez uygulanmıştır. Her iki araştırmacı da bir hafta gibi kısa süren bir tedavi ile başarılı sonuçlar elde etmiştir. Ancak hastalar uzun süreli takip edilmedikleri için analjezik etkinin devamlılığı konusunda yorum yapmak mümkün değildir. Dolayısıyla tercih ettiğimiz dört haftalık tedavi ile bir haftalık tedaviyi karşılaştıracak çalışmalar en uygun tedavi süresinin ne olduğunu ortaya koyabilir.

Çalışmamızda el fonksiyonlarındaki değişmeyi takip etmek amacıyla hem Duruöz hem de AUSCAN indeksi kullanılmıştır. Duruöz indeksinin Türk toplumunda geçerlilik çalışması yapılmıştır (52). AUSCAN indeksi dünyada OA çalışmalarında yaygın olarak kullanılan indekslerden biridir. Elde ettiğimiz sonuçlarda Duruöz ve AUSCAN indekslerinin paralellik göstermesi AUSCAN indeksinin de Türk toplumunda geçerli olabileceğini düşündürmüştür.

Nispeten az sayıda hasta ile yapılmış olması ve plasebo kolunun olmaması çalışmamızın en önemli dezavantajlarıdır. Bununla birlikte el OA'daki yeri henüz bilinmeyen %5 ibuprofen kremi test etmiş olması, kombine tedavilerin etkinliğini araştırmış olması, parametre zenginliği, sonuçları değerlendirmede iki indeksin birden kullanılmış olması ve hasta takip süresinin uzun olması çalışmamızın değerini arttıran özelliklerdir.

Sonuç olarak, el OA hastalarında birkaç tedavi modalitesinin kombine edilmesi iyi sonuç verebilir. Bu açıdan etkinliği ve düşük maliyeti göz önünde bulundurulduğunda, egzersiz + topikal %5 ibuprofen el OA hastaları için ümit

verici tedavi seçeneği olabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler daha çok hastayı dahil eden ve bir plasebo kolu olan çalışmalar ile desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997;350:503–8.
2. Fife RS. Osteoarthritis. Epidemiology, pathology, and pathogenesis. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL, editors. *Primer on the rheumatic disease*. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. 216–7.
3. Hochberg MC. Osteoarthritis. Clinical features and treatment. . In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL, editors. *Primer on the rheumatic disease*. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. 218–21.
4. Evcik D, Babaoğlu Ü. Tanıdan tedaviye osteoartrit. İstanbul: Nobel Yayınevi; 2007. 51–71.
5. Sarpel T. Tanıdan tedaviye osteoartrit. İstanbul: Nobel Yayınevi; 2007. 29–34.
6. Cesare P, Abramson SB. *Kelley's Textbook of Rheumatology (Kelley Romatoloji)*. Çeviren: Dinçer F, cilt 2, 7. baskı. Ankara: Güneş Yayınevi; 2006. 1493–513.
7. Ehrlich MG. Degradative enzyme systems in osteoarthritic cartilage. *J Orthop Res* 1985;3:170.
8. Fernandes JC, Martel J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39:237–46.
9. Dervişoğlu S. Tanıdan tedaviye osteoartrit. Nobel Yayınevi, İstanbul, sayfa 35–42, 2007.
10. Sarıdoğan ME, Osteoartrit. *Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, 2003;34:11–8.
11. Kloppenburg M. Hand osteoarthritis—an increasing need for treatment and rehabilitation. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:179–83.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494–502.
13. Akgün K. Osteoartrit. *Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar I Sempozyum Dizisi*; 2007;55:87–98
14. Hunter DJ, Lo GH. The management of osteoarthritis: an overview and call to appropriate conservative treatment. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:689–712.
15. Kuru Ö. Osteoartritte egzersizler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2002;2:205–10.
16. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005;64:544–8.
17. Birtane M, Ök Ş. Tanıdan tedaviye osteoartrit. Nobel Yayınevi, İstanbul, sayfa 205–15, 2007
18. Hepgüler S. Tanıdan tedaviye osteoartrit. İstanbul: Nobel Yayınevi; 2007. 217–48.
19. Crofford L. *Kelley's Textbook of Rheumatology (Kelley Romatoloji)*. Çeviren: Karagöz A, Erdem H, cilt 1, 7. baskı. Ankara: Güneş Yayınevi; 2006. 839–58.

20. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2003;17:1925–7.
21. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1951–8.
22. Moore RA, Derry S. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:415–32.
23. Lee CM, Maibach HI. Deep percutaneous penetration into muscles and joints. *J Pharm Sci.* 2006;95:1405–13.
24. Ozgüney I. *Expert Opin Pharmacother.* An alternative topical treatment of osteoarthritis of the knee with cutaneous diclofenac solution. 2008;9:1805–16.
25. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324.
26. Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886]. *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:44.
27. Biswal S, Medhi B, Pandhi P. Longterm efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. *J Rheumatol* 2006;33:1841–44
28. Dalgin P, PTPS-OA Study Group, Comparison of teramadol and ibuprofen for the pain of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40 (Suppl 9):46.
29. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998;25:2203–12.
30. Kloppenburg M, Stamm T, Watt I, et al. Research in hand osteoarthritis: time for reappraisal and demand for new strategies. An opinion paper. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1157–61.
31. Bagge E, Bjelle A, Eden S, Svanborg A. A longitudinal study of the occurrence of joint complaints in elderly people. *Age Ageing* 1992;21:160–7.
32. Niu J, Zhang Y, LaValley M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Symmetry and clustering of symptomatic hand osteoarthritis in elderly men and women: the Framingham Study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:343–48
33. Ouellette EA, Makowski AL. How men and women are affected by osteoarthritis of the hand. *Orthop Clin North Am.* 2006;37:541–8.
34. Sheridan PJ, Aufdemorte TB, Holt GR, Gates GA. Cartilage of the baboon contains estrogen receptors. *Rheumatol Int.* 1985;5:279–81.
35. Hamalainen SH, Solovieva S, Hirvonen A, Vehmas T, Takala EP, Riihimaki H, Leino-Arjas P. COL2A1 gene polymorphisms and susceptibility to hand osteoarthritis in Finnish women. *Ann Rheum Dis* 2008;19. [Epub ahead of print]

36. Petersson IF, Jacobsson LT. Osteoarthritis of the peripheral joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:741–60.
37. Solovieva S, Hirvonen A, Siivola P, Vehmas T, Luoma K, Riihimäki H, Leino–Arjas P. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility of hand osteoarthritis in Finnish women. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R20.
38. Zhang F, Zhai G, Kato BS, Hart DJ, Hunter D, Spector TD, Ahmadi KR. Association between KLOTHO gene and hand osteoarthritis in a female Caucasian population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:624–9.
39. Haara MM, Manninen P, Kroger H, Arokoski JP, Karkkainen A, Knekt P, Aromaa A, Heliovaara M. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis* 2003;62:151–8.
40. Sonne–Holm S, Jacobsen S. Osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: a study of radiology and clinical epidemiology. Results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:496–500.
41. Solovieva S, Vehmas T, Riihimäki H, Luoma K, Leino–Arjas P. Hand use and patterns of joint involvement in osteoarthritis. A comparison of female dentists and teachers. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:521–28.
42. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1601–10.
43. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence–based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:8–17.
44. Stamm TA, Machold KP, Smolen JS, et al. Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with hand osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;47:44–9.
45. Garfinkel MS, Schumacher HR Jr, Husain A, Levy M, Reshetar RA. Evaluation of a yoga based regimen for treatment of osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 1994;21:2341–3.
46. Wajon A, Ada L. No difference between two splint and exercise regimens for people with osteoarthritis of the thumb: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2005;51:245–9.
47. Rogers MW, Wilder FV. Exercise and hand osteoarthritis symptomatology: a controlled crossover trial. *Hand Ther* 2009;22:10–7.
48. Rogers MW, Wilder FV. The effects of strength training among persons with hand osteoarthritis: a two–year follow–up study. *J Hand Ther* 2007;20:244–9.
49. Rothacker DQ, Lee I, Littlejohn TW 3rd. Effectiveness of a single topical application of 10% trolamine salicylate cream in the symptomatic treatment of osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 1998;1:6–12.

50. Zacher J, Gursche A. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). *Aktuel Rheumatol* 2001;26:7–14.
51. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G. Kısa form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102–6.
52. Duruöz MT. Romatizmal Hastalıkların Değerlendirilmesinde Kullanılan Fonksiyonel El Göstergeleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998;1:1–3.
53. Zhang Y, Niu J, Kelly–Hayes, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021–27.
54. Towheed TE. Systematic review of therapies for osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:455–62.
55. Lohmander LS, Roos EM. Clinical update: treating osteoarthritis. *Lancet* 2007;370:2082–84.
56. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501–10.
57. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004286.
58. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4): CD004376
59. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain: a meta–analysis. *BMC Fam Pract* 2004;5:10
60. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta–analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004;5:28.
61. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically applied non–steroidal anti–inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333–8.
62. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
63. Walker–Bone K, Javaid K, Arden N, Cooper C. Regular review: medical management of osteoarthritis. *BMJ* 2000;321:936–40.
64. Heyneman CA, Lawless–Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs* 2000;3:555–74.
65. Machen J, Whitefield M. Efficacy of a proprietary ibuprofen gel in soft tissue injuries: a randomised, double–blind, placebo–controlled study. *Int J Clin Pract* 2002;56:102–6.
66. Hadgraft J, Whitefield M, Rosher PH. Skin penetration of topical formulations of ibuprofen 5%: an in vitro comparative study. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:137–42.

67. Trnavský K, Fischer M, Vögtle–Junkert U, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double–blind, placebo–controlled study. *J Rheumatol* 2004;31:565–72.
68. Epstein BJ, Taylor J. Osteoarthritis. an update on data currently reshaping practice. *J Pharmacy Practice* 2009;22:75–85.
69. Rovenský J, Miceková D, Gubzová Z, et al. Treatment of knee osteoarthritis with a topical non–steroidal antiinflammatory drug. Results of a randomized, double–blind, placebo–controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27:209–21.
70. Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double–blind study. *Rheumatol Int* 2007;27:585–91.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki bilgi ve tecrübeleri ile bize yol gösteren saygıdeğer hocalarıma, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarında büyük katkısı olan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Merih Yurtkuran Hocamıza;

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist ve tüm sağlık personeline;

İyi ve kötü günümde, en zor anlarımda hep yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Milas'da (Muğla) doğdum. İlkokul Milas 23 Nisan Okulu'nda, ortaokul eğitimimi Milas Ortaokulu, lise eğitimimi ise Milas Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2000–2004 yılları arasında Karacabey 112 Acil'de ve Hürriyet 112 Acil'de görev yaptım. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde eğitimime devam etmekteyim.