



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE EGZERSİZ VE TROMBOSİTTEN ZENGİN
PLAZMA TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

SEZEN KARABÖRKLÜ ARGUT

**DANIŞMAN
PROF. DR. DERYA ÇELİK**

**FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON
DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon No	Revizyon Tarihi	Sayfa No
414.1.17F	04.03.2020	00	00.00.0000	1 / 1

Bu çalışma 21.02.2022 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. Derya Çelik
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Sağlık Bilimleri Fakültesi

Prof. Dr. İpek Yeldan Karagöz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Sağlık Bilimleri Fakültesi

Doç. Dr. Yıldız Analay Akbaba
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Sağlık Bilimleri Fakültesi

Prof. Dr. Burcu Semin Akel
İstanbul Kültür Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi

Doç. Dr. Ömer Naci Ergin
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi

İTHAF

Gün ışıgım Asrın Çınar'a, eşime ve canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora ve yüksek lisans eğitimimde büyük katkıları olan, akademik ve mesleki bilgi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, bilime olan tutkusunu ve çalışkanlığını daima örnek aldığım, beraber araştırmanın, üretmenin ve paylaşmanın ne kadar keyifli olduğunu gördüğüm, sevgisini ve güvenini her daim hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli danışman hocam *Sayın Prof. Dr. Derya Çelik'e*,

Mesleki ve akademik hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, doktora tez izleme komitemde yer alarak değerli görüşleriyle tezimi zenginleştiren, ben henüz lisans öğrencisiyken akademik hayata adım atmam için teşvik eden, daima cesaretlendiren, akademik duruşuyla örnek aldığım değerli hocam *Sayın Prof. Dr. İpek Yeldan'a*,

Hem doktora hem de yüksek lisans tezimde ışıyla ufkumu açan, İstanbul Tıp Fakültesinde her daim evimde hissetmemi sağlayan, bilimsel yayınlarda birlikte yer almanın onurunu yaşadığım, kendisini tanıdığım ve klinik ve bilimsel tecrübelerinden faydalandığım için çok şanslı hissettiğim, vizyonu ve ışıyla ilham veren saygıdeğer bilim insanı ve çok kıymetli hocam *Sayın Prof. Dr. Önder İsmet Kılıçoğlu'na*,

Tez çalışmamda önemli katkıları olan, polikliniğinin kapılarını içtenlikle açan, birlikte hasta almanın inanılmaz keyifli olduğu, işini aşkla yapan, enerjisi ve güler yüzüyle motivasyonumu arttıran, birlikte daha pek çok güzel işte yer alacağımıza inandığım ve tanıdığım için çok mutlu olduğum *Sayın Doç. Dr. Ömer Naci Ergin'e*,

Mezunu ve akademik personeli olmaktan her zaman onur duyduğum İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı *Sayın Prof. Dr. Ahmet Akgül'e*, lisansüstü eğitimim süresince değerli bilgi ve mesleki tecrübelerini paylaşan Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünün kıymetli hocalarına, birlikte çok şey paylaştığımız sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, fakültemizin akademik ve idari tüm personeline,

İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı hocalarına, ekibine ve çalışanlarına, Sibel ablaya ve hemşire arkadaşlara, kliniğe neşe katan sevgili Ayşenur'a, sevgili İpek'e ve poliklinikte içtenlikle bizi ağırlayan Nurettin Bey'e,

Tez çalışmamın fotoğraf çekimine gönüllü olan, güler yüzüyle yardımcı olmak için koşarak gelen değerli hastam *Asiye Hanım* başta olmak üzere, çalışmamda yer alarak bilime destek olmayı amaçlamış sevgili hastalarım,

Sayısız fedakarlıkla beni yetiştiren, sonsuz güvenlerini ve sevgilerini daima hissettiğim, varlıkları ile güç bulduğum canım aileme; babama, anneme, kardeşime, ablama, yeğenlerime ve ailem saydığım arkadaşlarıma,

Varlığını, güvenini ve sevgisini daima hissettiren sevgili eşim Caner'e ve beni bambaşka duygularla tanıştıran, gün ışığım, biricik oğlum Asrın Çınar'a,

sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2020-35062

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİZ OSTEOARTRİTİ	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.2.1. Sistemik Risk Faktörleri	5
2.1.2.2. Lokal Risk Faktörleri	6
2.1.3. Patofizyoloji	7
2.1.4. Sınıflandırma.....	8
2.1.4.1. Etyolojik Temele Dayalı Sınıflandırma	8
2.1.4.2. Hastalığın Evresine Göre Sınıflandırma.....	8
2.1.5. Klinik Bulgular	9
2.1.6. Tedavi.....	10
2.1.6.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri	11
2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri.....	15
2.1.6.3. Cerrahi Tedavi Seçenekleri.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Olgular	22
3.1.1. Olguların Seçimi	22
3.1.2. Randomizasyon ve örneklem büyüklüğü hesabı.....	23

3.2. Değerlendirme.....	24
3.2.1. Olgu Değerlendirme Formu:	24
3.2.2. Ağrı Değerlendirmesi:.....	24
3.2.3. Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirmesi:.....	25
3.2.4. Fonksiyonel Performans Testleri:	26
3.2.5. WOMAC Osteoartrit İndeksi	26
3.2.6. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi SF-12 Ölçeği	27
3.2.7. Global Değişim Ölçeği (Global Rating Of Change Scale-GRC).....	27
3.3. Çalışma Planı ve Tedavi Uygulamaları	28
3.3.1. Çalışma Planı	28
3.3.2. Tedavi Yöntemleri	29
3.3.2.1. Egzersiz Tedavisi.....	29
3.3.2.2. PRP Tedavisi.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Başlangıç Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	37
4.2. Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	38
4.2.1. Ağrı	38
4.2.2. Eklem Hareket Açıklığı	39
4.2.3. Fonksiyonel Performans Testleri	41
4.2.4. WOMAC Osteoartrit İndeksi	43
4.2.5. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi SF-12 Ölçeği	44
4.2.6. Global Değişim Ölçeği (Global Rating of Change Scale-GRC).....	46
4.2.7. Yan Etki	47
5. TARTIŞMA	48
KAYNAKLAR	61
FORMLAR	81
ETİK KURUL KARARI	89
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	90
ÖZGEÇMİŞ	91

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Yapılandırılmış egzersiz programı detayları	30
Tablo 3.2: Çalışma kapsamında yapılan DEPA analizi sonuçları	34
Tablo 4.1: Grupların Başlangıç Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.2: Grupların Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	37
Tablo 4.3: Grupların Başlangıç Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.4: Ağrı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	39
Tablo 4.5: Fleksiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	40
Tablo 4.6: Ekstansiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	41
Tablo 4.7: 10 metre yürüme testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması.....	42
Tablo 4.8: 10 basamak çıkma testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	43
Tablo 4.9: WOMAC Osteoartrit İndeksi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	44
Tablo 4.10: SF12 PCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	45
Tablo 4.11: SF12 MCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Normal diz eklemi ve osteoartritlik diz eklemi	4
Şekil 2-2: Orijinal Kellgren-Lawrence makalesinde sunulan diz AP radyografileri ve evrelendirme (63).....	9
Şekil 2-3: Normal platelet morfolojisi (100)	18
Şekil 3-1: Numaralandırılmış ağrı değerlendirme skalası	25
Şekil 3-2: Diz fleksiyonu eklem hareket açıklığı ölçümü.....	25
Şekil 3-3: a. 10 metre yürüme testi b. 10 basamak çıkma testi.....	26
Şekil 3-4: Çalışma planını gösteren akış diyagramı	28
Şekil 3-5: a. Kalça – diz fleksiyon egzersizi.....	29
Şekil 3-6: Quadriceps kuvvetlendirme ve terminal diz ekstansiyonu egzersizleri	30
Şekil 3-7: a. Köprü egzersizi b. Gastroknemius germe egzersizi	30
Şekil 3-8: Diz çevresi kuvvetlendirme egzersizleri	31
Şekil 3-9: Kalça çevresi kuvvetlendirme egzersizleri.....	31
Şekil 3-10: Ayakta kalça çevresi kuvvetlendirme egzersizleri	32
Şekil 3-11: Çalışma kapsamında kullanılan PRP kiti	33
Şekil 3-12: Santrifüj işlemi sonrası elde edilen PRP ürünü.....	33
Şekil 4-1: Hasta akış diyagramı	36
Şekil 4-2: Ağrı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	39
Şekil 4-3: Fleksiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması .	40
Şekil 4-4: Ekstansiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	41
Şekil 4-5: 10 metre yürüme testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması.....	42
Şekil 4-6: 10 basamak çıkma testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	43
Şekil 4-7: WOMAC Osteoartrit İndeksi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	44
Şekil 4-8: SF12 PCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	45
Şekil 4-9: SF12 MCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması.....	46
Şekil 4-10: Hasta memnuniyeti bakımından grupların 6. haftadaki dağılımı.....	47
Şekil 4-11: Hasta memnuniyeti bakımından grupların 12. haftadaki dağılımı.....	47

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

OA:	Osteoartrit
PRP:	Plateletten zengin plazma
Egz:	Egzersiz
NPRS:	Numerical Rating Pain Scale
EHA:	Eklem hareket açıklığı
WOMAC:	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
10MYT:	10 metre yürüme testi
10BÇT:	10 basamak çıkma testi
SF-12:	Short Form-12 Health related quality of life index
GRC:	Global Değişim Ölçeği (Global Rating of Change Scale)
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
m:	Metre
kg:	Kilogram
Ort:	Ortalama
Ss:	Standart sapma
n:	Kişi sayısı
%:	Yüzde
χ^2 :	Pearson kıkare testi
ITT:	Intention to Treat Analizi
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences

ÖZET

Karabörklü Argut, S. (2022). Diz Osteoartritinde Egzersiz ve Trombositten Zengin Plazma Tedavilerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması: Randomize Kontrollü Çalışma. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu tez projesinin amacı PRP tedavisi ile birlikte uygulanan egzersiz programının etkinliğinin sadece PRP veya sadece egzersiz tedavileri alan gruplarla karşılaştırılmalı olarak incelenmesidir. Çalışmamızda yaş ortalamaları $56,03 \pm 8,05$ yıl olan, evre II-III diz osteoartriti tanılı 84 hasta randomize olarak PRP+Egzersiz, sadece PRP ya da sadece Egzersiz gruplarından birine atanarak tedaviye alındı; 6 hafta tedavi ve 12 hafta takip süreci sonunda 76 hasta ile çalışma tamamlandı. Katılımcılar ağrı, eklem hareket açıklığı, fonksiyon, yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti bakımından tedavi öncesi, 6. ve 12. haftalarda değerlendirildiler. Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programı ve “3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA” testi kullanıldı. Çalışma sonuçları incelendiğinde gruplar arasında ağrı ($p=0,0001$), fonksiyon ($p=0,009$), yaşam kalitesi ($p=0,001$) ve hasta memnuniyetinde ($\chi^2=24,38$; $p=0,001$) anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. İleri analiz sonuçları incelendiğinde ise ağrı, WOMAC skoru ve hasta memnuniyeti bakımından PRP+Egz grubunun, PRP grubundan anlamlı şekilde üstün olduğu; SF12 fiziksel komponenti bakımından ise PRP+Egz grubunun hem PRP grubundan hem de Egz grubundan anlamlı şekilde üstün olduğu görüldü ($p<0,05$). Hiçbir katılımcı ciddi yan etki bildirmedi. Osteoartrit tedavisinde kullanımı giderek artan PRP’nin tek başına uygulandığında ağrı, fonksiyon ve hasta memnuniyeti bakımından egzersiz tedavisine kıyasla anlamlı farklılık sağlayamadığı bulundu. PRP ve egzersiz programı kombinasyonunun ağrı, fonksiyon ve hasta memnuniyeti bakımından sadece PRP uygulamasından; yaşam kalitesi bakımından ise hem PRP hem de egzersiz gruplarından üstün olduğu görüldü. PRP uygulamasının girişimsel prosedürü göz önüne alındığında, diz OA tedavisinde egzersizin tercih edilmesi daha avantajlı gözükmektedir. PRP uygulaması tercih edilecekse, tedavi başarısını ve etkinliğini arttırmak amacıyla egzersiz programıyla kombine şekilde uygulanması önerilir.

Anahtar Kelimeler: İntraartiküler enjeksiyon, Ortobiyolojik tedavi, Osteoartroz, Plateletten zengin plazma, PRP.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2020-35062

ABSTRACT

Karaborklu Argut, S. (2022). Comparison of Effectiveness Between Exercise and Platelet Rich Plasma Treatments on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. PhD Thesis. İstanbul.

This project is aimed to investigate the effectiveness of the combined treatment of PRP and exercise therapy in comparison with PRP or exercise therapy alone. Eighty-four patients diagnosed with stage II-III knee osteoarthritis (56.03±8.05 years) were randomly assigned to either PRP+Exercise, PRP, or Exercise groups. After 6-weeks of treatment and 12-weeks follow-up, it was completed with 76 patients. Pain, ROM, function, quality of life, and patient satisfaction were assessed before treatment, at 6 and 12 weeks. SPSS program and “3x3 Mixed-Model Repeated-Measures ANOVA” test were used. Results showed that between groups significant differences were found on pain ($p=0.0001$), function ($p=0.009$), quality of life ($p=0.001$) and patient satisfaction ($\chi^2=24.38$; $p=0.001$). Post-hoc analysis were revealed that the PRP+Exercise group was significantly superior to the PRP group on pain, WOMAC and patient satisfaction. It was significantly superior to both the PRP group and the Exercise group on quality of life ($p<0.05$). There was no reported serious side effects. PRP, which is increasingly used in the treatment of osteoarthritis, did not provide a significant effect in terms of pain, function and patient satisfaction when compared to exercise therapy. However, the combination of PRP and exercise therapy was superior to PRP on pain, function and patient satisfaction; and to both PRP and exercise on quality of life score. Considering the interventional procedure of PRP, it seems more advantageous to prefer exercise in the treatment of knee OA. If PRP injection is preferred, it is recommended to be applied in combination with exercise to increase the success of the treatment.

Keywords: Intraarticular injection, Orthobiological therapy, Osteoarthritis, Platelet-rich plasma, PRP.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University-Cerrahpasa. Project No. TDK-2020-35062

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA), en sık görülen artrit tipidir ve dünya çapında 300 milyondan fazla erişkini etkilemektedir (1). Vücuttaki tüm eklemleri etkileyebilen OA'nın patofizyolojisi sinovyal inflamasyon, kıkırdak dejenerasyonu, osteofit oluşumu ve kemiğin yeniden şekillenmesini içerir. Kronik ve dejeneratif bir eklem hastalığı olan OA'da meydana gelen bu değişimler eklem stabilitesini ve fonksiyonunu bozar ve ağrıya neden olur. Eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte yapım ve yıkım arasındaki dinamik dengenin bozulmasıyla, ilgili eklem üzerine binen yükü karşılayamayacak duruma gelmektedir (2, 3).

Diz eklemi, vücutta OA'dan en sık etkilenen eklemlerdendir; ayrıca küresel engelliliğin en önde gelen nedenleri arasında on birinci sırada yer almaktadır (4). Tipik olarak diz OA tanılı hastalarda ağrı, şişlik, kas kuvvetinde azalma (özellikle kuadriseps femoris), eklem sertliği ve fonksiyon kaybı görülmektedir (1, 5). Diz OA tanılı hastalarda erken dönemde aktiviteyle ilişkili olarak artan, istirahatle azalan ağrı görülse de hastalığın ileri evresinde ağrı sürekli bir hal almaktadır. Uzun süreli istirahat sonrası eklem hareketinde zorlanma ve sertlik hissi görülmektedir. Semptomatik diz OA'lı bireylerde günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma, fonksiyon kayıpları ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde azalma görülmektedir. Yine uzun vadeli sonuçlar arasında fiziksel aktivitenin azalması, kondisyon kaybı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve depresyon sayılabilir (5, 6).

OA için kesin bir tedavi yoktur; mevcut araştırmaların çoğunda ağrıyı hafifletecek ve fonksiyonel limitasyonları önleyecek tedavilere odaklanılmaktadır (7). OA tedavisinde ana amaç, hastanın tedavinin merkezinde yetkin ve aktif şekilde yer almasını teşvik etmek, ağrıyı azaltmak, fonksiyonu optimize etmek ve hastalık sürecini yavaşlatmak ve etkilerini azaltmaktır (8). Literatürde yer alan klinik rehberlerde, OA için temel tedaviler olarak hasta eğitimi, yapılandırılmış egzersiz programları ve kilo kaybı önerilirken; kronik ağrı yönetimi için ise oral nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAII) ve eklem içi enjeksiyonlar önerilmektedir (9, 10). Güncel bir meta-analiz çalışması diz OA'sı olan hastalarda nonoperatif tedavinin gerçek klinik etkinliğini ve uzun vadeli sonuçlarını daha iyi anlamak için intraartiküler ve diğer nonoperatif tedavi seçeneklerini karşılaştıran araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmektedir (11).

PRP, yüksek düzeyde anabolik özellikler gösteren çeşitli büyüme faktörlerini içeren, plazmanın üzerinde yüksek trombosit konsantrasyonuna sahip bir otolog plazma ürünüdür (12-14). PRP'nin klinik kullanımının biyolojik temelinde, büyüme faktörlerinin lokal olarak verilmesi, inflamatuvar yanıtın modifikasyonu ve PRP'nin hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki olumlu etkileri bulunur (15). Diz OA tedavisinde PRP kullanmanın mantığı ise, OA hastalığının tetikleyici faktörlerinden biri olduğu gösterilen, bozulan eklem homeostazının restorasyonudur (16-18). PRP ayrıca, osteoartrit eklemi karakterize eden inflamatuvar ve katabolik moleküllere karşı koyabilen, immünomodülatör özelliklere sahip sitokinler ve biyoaktif moleküller içerir (19). Literatürde, hafif ile orta dereceli diz OA'da eklem içi PRP enjeksiyonlarının etkinliği desteklenmiş; diğer eklem içi enjekte edilebilir ürünlere kıyasla daha yüksek olmayan bir yan etki oranıyla güvenli olduğunu gösterilmiştir (20-23). Son yıllarda PRP klinisyenler arasında artan bir popülerlik kazanmış ve hyalüronik asit ve kortikosteroid gibi daha geleneksel yaklaşımlara benzer şekilde hastalara önerilen yaygın bir enjeksiyon seçeneği haline gelmiştir (24, 25).

Diz OA tedavisinde rehabilitasyonun önemi kanıtlanmış olmasına rağmen, diz OA olan hastalarda PRP tedavisinden sonra optimal rehabilitasyon protokolü veya enjeksiyon öncesinde ya da sonrasında verilen öneriler konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu doktora tez projesi kapsamında gerçekleştirdiğimiz sistematik derleme çalışması (PROSPERO Registration number: CRD42021273290) ile PRP tedavisinden sonraki egzersiz ve diğer rehabilitasyon uygulamaları için literatürde yer alan kanıtların incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda Medline (PubMed), PEDro, Cochrane Library ve Web of Science veri tabanları, PRISMA rehberine uygun şekilde sistematik olarak taranmıştır. Elektronik veri tabanlarının taranması sonucunda, potansiyel olarak ilgili 886 çalışma bulundu. Duplikasyonlar kaldırıldıktan ve eleme süreci tamamlandıktan sonra dahil edilme kriterlerini sağlayan 76 çalışma analiz edildi. Çalışmaların çoğu (n=51) PRP işleminden sonra bir egzersiz programı bildirmemiştir. Bunların %40,78'i dinlenme, buz, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya aktivite kısıtlaması gibi sadece işlem sonrası hemen önerilerde bulunurken, çalışmaların %26,31'i herhangi bir spesifik öneri veya egzersiz tanımlamadı. Çalışmaların %32,89'unda ev egzersiz programları önerilmekte, ancak verilen programların detaylandırılmaması dikkat çekmektedir. Bu çalışmalardaki ev egzersiz programları germe, güçlendirme ve hareket açıklığı egzersizlerini içeriyordu. OA yönetiminde

egzersizin kanıta dayalı önemine rağmen, diz OA tanılı hastaların tedavisinde PRP uygulamasından sonra öneriler ve egzersiz protokolü hakkında kanıt eksikliği olduğu görüldü. Klinisyenlere rehberlik edecek geçerli ve tutarlı programların ortaya çıkarılmasına açık bir ihtiyaç olduğu bulundu. Buradan hareketle diz OA yönetiminde PRP ile birlikte yapılandırılmış, süpervize egzersiz tedavisinin etkinliğinin araştırılması, ve etkili ise PRP uygulaması sonrası optimal egzersiz protokolünün belirlenmesi amacıyla bu doktora tez çalışması planlanmıştır. Bu araştırma sonucunda elde edilen bulgular ile literatürdeki bu eksikliğin tamamlanması hedeflenmektedir.

Bu tez projesinin amacı PRP tedavisi ile birlikte uygulanan süpervize egzersiz programının etkinliğinin sadece PRP veya sadece egzersiz tedavileri alan gruplarla karşılaştırılmalı olarak incelenmesidir. Bu çalışma ile aşağıdaki soruların cevapları aranacaktır:

- 1) Günümüzde oldukça popüler olan ve çok sık şekilde uygulanan PRP, diz OA tedavisinde etkili bir yöntem midir?

PRP'nin diz OA tanılı hastaların klinik sonuçları üzerinde etkili olup olmadığı, diz OA tedavisinde etkisi yüksek kanıt düzeyine sahip olan egzersiz tedavisi ile karşılaştırılmalı olarak araştırılacaktır.

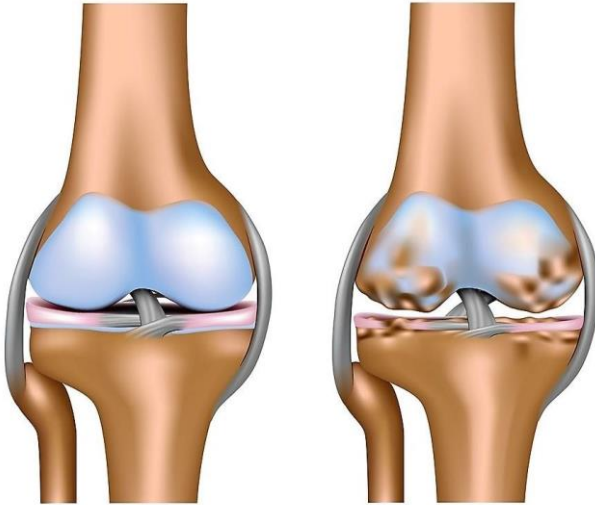
- 2) PRP prosedürü, egzersiz ile birlikte uygulandığında sadece egzersiz ya da sadece PRP uygulanan gruplardan daha etkili midir?

PRP ve egzersiz tedavisi kombinasyonunun etkinliği karşılaştırmalı olarak incelenecek olup, PRP prosedürü sonrası optimal egzersiz protokolü açısından literatürdeki eksikliği doldurmak hedeflenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZ OSTEOARTRİTİ

Osteoartrit en yaygın sinovyal eklem hastalığı olarak bilinmektedir ve dünya çapında 300 milyondan fazla erişkini etkilemektedir (1). Kronik, dejeneratif ve progresif bir eklem hastalığı olarak tanımlanabilen OA'da hastalığa ilişkin değişiklikler eklem kıkırdagından başlayarak sinovyal sıvı, kemik ve yumuşak dokuyu etkilemektedir. Kıkırdak kaybı temel olmasına rağmen, osteoartrit tüm eklem hastalığıdır (5). OA'da eklem kıkırdagında ve subkondral kemikte fizyolojik yapım ve yıkım olayları arasındaki dinamik dengenin negatif yönde bozulması söz konusudur. Eklem kıkırdagında yumuşama ve disintegrasyon, osteofit formasyonu, eklem kapsülünde fibrozis, sinovyal inflamasyon ve subkonral kemikte osteoblastik aktivite artışı ile vasküler konjesyon oluşur (Şekil 2.1). Bu değişiklikler sonucunda osteoartritik eklem, üzerine binen yükü karşılayamayacak duruma gelebilir (2, 3).



Şekil 2-1: Normal diz eklemi ve osteoartritik diz eklemi

2.1.1. Epidemiyoloji

OA kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır (2, 4). Dünya çapında 60 yaş üstü erkeklerin %10'unu; kadınların %18'ini etkilemektedir (26). Yaşlı nüfusunun giderek artmasıyla birlikte osteoartrit prevalansının artması beklenmektedir (27). Diz eklemi, vücutta OA'dan en sık etkilenen

eklemlerdendir; ayrıca disabilitenin en yaygın nedenlerinden olduğu bilinmektedir. 2010 Global Hastalık Yüğü çalışmasına göre, diz OA'sı küresel engelliliğin en önde gelen nedenleri arasında on birinci sırada yer almaktadır (4). Avrupa Sağlık Araştırmaları (European Health Surveys) sonuçlarına göre diz OA prevalansı % 4 - %20 arasında değişmektedir. Aynı araştırmaya göre altmış beş yaş üzerindeki bireylerde bu oranların % 30 - % 50 arasında bulunduğu rapor edilmiştir (28). Ülkemizde ise elli yaş üzeri yetişkinlerde diz OA prevelansı %14,8 olarak bildirilmiştir (29).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

OA, eklemi oluşturan yapılardan herhangi biri veya periartiküler doku anormalliği tarafından başlatılan streslerden kaynaklanan eklem hasarının başarısız onarımını temsil eder (5). OA'da eklem kıkırdağında ve subkondral kemikte fizyolojik yapım ve yıkım olayları arasındaki dinamik dengenin negatif yönde bozulması söz konusudur. Bu bakımdan OA gelişimi için risk oluşturan faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak 2 ana grupta incelenebilir.

2.1.2.1. Sistemik Risk Faktörleri

Diz OA riskinde artış ile ilişkili başlıca sistemik faktörler arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, genetik özellikler, beslenme ve kemik dansitesi bulunmaktadır (5, 30). İleri yaş OA için en güçlü sistemik risk faktörüdür (31). Yaşlanmayla birlikte rejeneratif kapasitede azalma ve lokal risk faktörlerinin birikimini OA riskini arttırabilmektedir (32).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, diz OA'nın kadınlarda erkeklere oranla daha yaygın olduğu bilinmektedir (28). OA riski bakımından cinsiyet farkının östrojenle ilişkisi araştırmalara konu olmaya devam etmektedir, ancak kesin mekanizma henüz ortaya konulamamıştır. Hipotezler östrojenin kıkırdak sağlığını koruyucu etkisi olduğunu; menopoz sonrası östrojen seviyelerindeki hızlı değişimin OA gelişmesi riskini arttırdığı ve kemik kalitesini etkileyerek OA gelişimine zemin hazırladığı mekanizmalarına dayanmaktadır (33, 34).

OA'nın güçlü genetik bağlantısı yapılan aile temelli çalışmalarla gösterilmiştir; ancak genomik özelliklerin tek başına hastalık geliştirecek bireyleri güvenilir bir şekilde tanımlaması olası gözükmemektedir (32, 35). Tek nükleotid polimorfizmleri, OA tanımlı bireylerin vücut kitle indeksi ve kemik mineral yoğunluğu gibi bilinen birkaç risk

faktörü ile ilişkilendirilmiştir (36). Diz OA için biyolojik risk faktörleri olarak proteoglikan ve kollajen sentezinin azalması, kıkırdak dokuya şok absorpsiyon özelliğini kazandıran hyalüronik asit, glikozaminoglikan ve kondroitin sülfat gibi yapısal bileşenlerin yetersizliği sayılabilmektedir (33). Beslenme ise bireyler arasında fark oluşturarak dolaylı şekilde etki eden sistemik faktörlerdendir. Yayınlanan bir sistematik derleme çalışmasında glukozaminoglikan ve kondroitin sülfatın, diz OA'sının ilerlemesini güçlü bir şekilde geciktirdiği bildirilmiştir; ancak beslenme değişikliklerinin hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı sonucuna varılamamıştır (37).

2.1.2.2. Lokal Risk Faktörleri

Diz OA için lokal risk faktörleri arasında aşırı kilo veya obezite, önceden geçirilmiş diz yaralanması, mesleki faktörler (örneğin dizler üzerinde çalışma ve çömelme gerektiren işler, ağır kaldırma vb.) ve varus /valgus deformitesi gibi biyomekanik faktörler bulunmaktadır (5). Rekreatif fiziksel aktiviteler ise hastalık riskini arttırmaz (38, 39).

Obezite diz osteoartriti riskini üç kattan fazla artırır ve hastalığın ilerlemesini hızlandırır (33, 40). Kalça, diz ve ayak bileği gibi ağırlık taşıyan eklemler üzerindeki stresi doğrudan artırırken, inflamatuvar adipokinlerin etkisiyle eklem duyarlılığını artırarak da hastalık riskini artırabileceği düşünülmektedir (41). Ayrıca obezite ile ilişkili osteoartrit riskinin kalça eklemi için diz eklemine kıyasla göre çok daha küçük olduğu bildirilmiştir (42). Günümüzde artan obezite prevalansının, diz OA için riski ve hastalık yükünü önemli derecede arttırabileceği düşünülmektedir (32).

Eklemi içeren yaralanmalar, eklem stabilitesini ve yapısını bozacak şekilde kemik veya kıkırdak hasarına neden olabilir. Özellikle diz eklemi için bağlardaki veya menisküsteki hasar eklem biyomekaniğine olumsuz etki edebilir. Diz yaralanmalarının diz osteoartriti riskini dört kattan fazla arttırdığı bildirilmiştir (43).

Eklem biyomekaniği, anatomik ve fonksiyonel faktörler tarafından belirlenir. Diz eklemi için tibial ve femoral kemik morfolojisi OA gelişimini bakımından hazırlayıcı özellikte olabilir (44). Biyomekanik dizilim, diz OA bakımından özellikle önemlidir; varus ve valgus açılanmaları eklemde belli bölgelerinin daha fazla strese maruz kalmasına ve yükü daha fazla taşıyan bölgede OA gelişmesi veya ilerlemesi riskini artırır (45, 46). Benzer şekilde bacak boyu eşitsizlikleri (1 cm veya daha fazla olduğunda), kısa olan taraftaki diz OA riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır (47).

Fonksiyonel faktörlerle ilgili risk bakımından, zayıf kuadriseps kası fonksiyonunun, diz OA ilerleme hızını artırabileceği bildirilmiştir (48). Eklem içindeki biyolojik yollar mekanik uyaranlara karşı duyarlıdır ve biyomekanik faktörler değiştirilerek tedavi için potansiyel bir müdahale aracı sunabilir (49). Bu bakımdan biyomekanik risk faktörlerinin belirlenerek tedavide göz önünde bulundurulması ve mekanik uyaranlarla tedavi programının şekillenmesi önem arz etmektedir.

2.1.3. Patofizyoloji

Önceki yıllarda OA, sadece mekanik kıkırdak bozulmasının bir hastalığı olarak görülüyordu, ancak artık tüm eklemi etkileyen karmaşık bir durum olduğu ve matriks proteazlarının aktivasyonunun patofizyolojide çok önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (32). Kıkırdakın ana yapısal proteini olan tip II kolajen, diğer kolajen türlerinden ve kıkırdak oligomerik matriks proteini gibi kolajen olmayan proteinlerden temel alan bir ağ örgüsü oluşturur ve kıkırdak dokuya gerilme mukavemeti (tensil kuvveti) sağlar. Agrekan ve diğer proteoglikanlar bu çerçeve içinde gömülüdür ve hidrofilik yapılarıyla kıkırdak içine su çekerek mekanik basınca karşı direnç sağlar. Kıkırdak mimarisi ve biyokimyasal bileşim, kimyasal ve mekanik değişikliklere yanıt vermek üzere kondrositler tarafından düzenlenir (50). OA'da interlökin 1 β , interlökin 6 ve TNF α dahil sitokinler ve matriks parçalayıcı enzimler gibi çeşitli inflamatuvar yanıt proteinleri üretirler. Kollajenazlar ve agrekan parçalayıcı enzimler gibi bu bileşiklerin bazılarının önemli patojenetik etkileri olduğu bilinmektedir (44).

Kondrositler, hasarla ilişkili moleküler paternler tarafından aktive edilen reseptörleri eksprese eder (51). OA'da bu paternler, glikozaminoglikan ve hyaluronan içeren hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur (52). Kondrositler ayrıca, yaşlanan dokularda biriken gelişmiş glikasyon son ürünlerini bağlayan reseptörleri de eksprese eder. Bu süreç, fenotipik katabolizmaya geçişle sonuçlanır ve yaşla birlikte artan OA prevalansını açıklamaya yardımcı olabilir (32, 53, 54). Hücre dışı matriks bileşenlerine verilen bu tepkiler, basitçe yerleşik kıkırdak bozulmasının tetikleyicisi olabilir. Kondrositler, ilk olarak, sinovyum veya subkondral kemik gibi diğer eklem yapılarından kaynaklanan inflamatuvar sinyallerle aktive edilir. Terapötik müdahalelerin, erken evrede başlandığında daha etkili olmasını açıklayabilir (32).

OA'da hem kortikal plakanın hem de trabeküler kemiğin yapısında ve bileşiminde normalden belirgin değişiklikler görülür. Endokondral ossifikasyon ve

ilişkili vasküler penetrasyon yeniden başlatılır ve osteofitler ile subkondral kistlerin oluşumu sürece eşlik eder (55, 56). Ayrıca, subkondral kemik yüksek oranda innerve edilir ve OA'da ağrı oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülür (32).

Sinovit, erken evre OA'da bile görülmektedir. Kronik osteoartritte, artmış vaskülarite ile birlikte sinoviyositlerin proliferasyonu ve doku hipertrofisi dikkat çekmektedir (57). Sinoviyositler, hyaluronik asit ve lubrisin gibi kayganlaştırıcıları sentezler. Bu maddeler optimum eklem fonksiyonuna katkıda bulunur, ancak OA tanılı hastalarda azalmış lubrikasyon kapasitesi gösterir (58, 59).

OA temelde eklemle sınırlı, lokal bir hastalık olarak görülmektedir ve inflamasyonun sistemik belirteçleri ile hastalık ilişkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir (32). İki farklı sistematik derleme çalışmasında, serum C-reaktif proteinin radyografik osteoartritten ziyade semptomlarla ilişkili olduğu ve ağrının sistemik inflamasyonun bir belirtisi olabileceği bildirilmiştir (60, 61).

2.1.4. Sınıflandırma

2.1.4.1. Etiyolojik Temele Dayalı Sınıflandırma

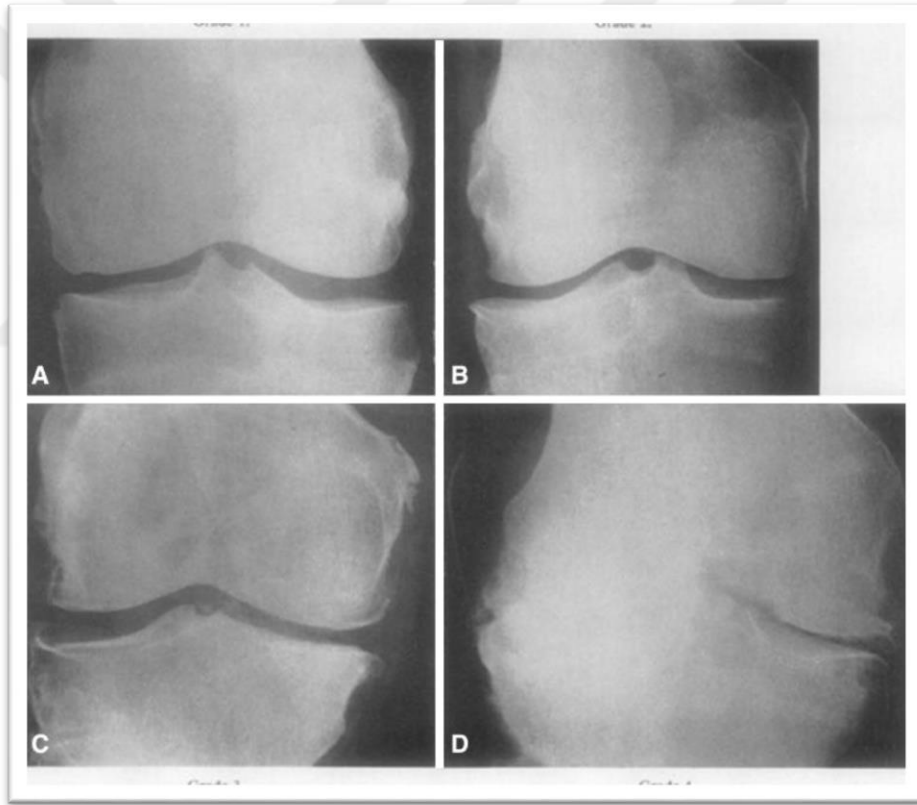
Diz OA, altta yatan nedene bağlı olarak primer veya sekonder olarak sınıflandırılır (62). Primer diz OA, açıklanabilen kesin bir neden olmaksızın eklem kıkırdığı dejenerasyonunun sonucudur. Tipik olarak, yaşlanmanın yanı sıra aşınma ve yıpranma nedeniyle görülen dejenerasyon olarak düşünülür. Primer diz OA daha yaygın olarak görülmektedir. Sekonder diz OA ise bilinen bir nedene bağlı olarak gelişen eklem kıkırdığı dejenerasyonunun sonucudur. Çoğunlukla çevresel faktörler risk oluşturmaktadır. Eklemde kırık hikayesi, yüksek şiddetli travma, tekrarlayan mikrotravmalar veya önceden geçirilen eklemle ilişkili cerrahiler sekonder diz OA nedenleri arasında sayılabilir (30, 62).

2.1.4.2. Hastalığın Evresine Göre Sınıflandırma

OA için bir radyografik sınıflandırma şeması oluşturmaya yönelik ilk resmi girişimler 1957'de Kellgren ve Lawrence tarafından yapılmıştır. Orijinal çalışmalarında sunulan verilere göre, Kellgren-Lawrence sınıflaması tipik olarak özellikle diz OA bağlamında uygulanmış ve diz AP radyografileri kullanılarak tanımlanmıştır (63). Bu sınıflama sistemine göre, hastanın radyografisi değerlendirilerek 0 ile 4 arasında puanlama yapılmaktadır ve artan puan OA şiddeti ile ilişkilidir. Puanlamaya göre

“Grade 0” OA varlığı olmadığını; “Grade 4” ise şiddetli OA olduğunu gösterir. Kellgren-Lawrence sınıflaması hangi hastaların cerrahi tedaviden fayda görebileceğini belirlemede klinik karar verme aracı olarak da kullanılmaktadır (64).

Şekil 2-2’de Orijinal Kellgren-Lawrence makalesinde sunulan diz AP radyografileri ve evrelendirme gösterilmiştir. Şekilde; (A) Olası osteofit oluşumu ile eklem boşluğunun şüpheli daralması; Grade 1, (B) Kesin osteofit oluşumu ile eklem boşluğunun olası daralması Grade 2, (C) Eklem aralığının kesin daralması, orta derecede osteofit oluşumu, skleroz ve kemik uçlarının olası deformitesi Grade 3, (D) Büyük osteofit oluşumu, belirgin skleroz ile eklem aralığında ciddi daralma ve kemik uçlarının kesin deformitesi Grade 4 temsil edilmiştir (63).



Şekil 2-2: Orijinal Kellgren-Lawrence makalesinde sunulan diz AP radyografileri ve evrelendirme (63)

2.1.5. Klinik Bulgular

Diz OA’nın primer klinik bulgusu aktivite ile kötüleşen, derin, künt ve acı verici karakterdeki diz ağrısıdır (2, 6). Hastalığın başlangıç evrelerinde uzun mesafe yürüyüş,

sandalyeden kalkma ve merdiven inme/çıkma gibi diz eklemine yük bindiren, zorlayıcı aktiviteler ile kademeli şekilde artan ağrı; istirahatle azalır. Hastalığın ileri evrelerinde istirahatte de ağrı devam etmeye başlayabilir (6). Klinik açıdan önemli diğer semptomlar; uzun süre oturduktan veya dinlendikten sonra ağrı, eklem sertliği, effüzyon, eklem hareketiyle birlikte krepitus, instabilite ve periartiküler kas zayıflığıdır. Klinik semptomların yoğunluğu her birey için değişken olmakla birlikte, tipik olarak zamanla daha şiddetli ve daha sık şekilde görülür (6). Hastada değişik seviyelerde görülebilen semptomların ortak sonucu ise fonksiyonel limitasyondur.

Hastalığın ilerleme hızı, bireyler arasında ve süreçte eklem içinde değişiklik gösterir. OA ilerledikçe, bireysel ağrı duyarlılığı (santral veya periferik sinir sisteminde nosiseptif işlemlerdeki değişiklikler sonucunda oluşan anormal tepki), kronik ağrıya uyum veya ağrı-kaçınma davranışının sonucu olarak fiziksel aktivitede azalma ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak uzun vadeli semptomlar arasında fiziksel aktivitenin azalması, kondisyon kaybı, uyku problemleri, yorgunluk ve depresyon sayılabilir (5). OA ile ilişkili fonksiyon kayıpları önemli ölçüde morbidite nedenidir ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini azaltmaktadır (65). Uzun vadede bu hastalar için mortalite oranlarının da genel popülasyondan daha fazla olduğu görülmektedir. Alt ekstremitte tutulumu, komorbidite ve fiziksel aktivitenin azalması bu durumun nedenleri olarak tahmin edilmektedir (4, 65).

2.1.6. Tedavi

OA için kesin bir tedavi olmadığından mevcut araştırmaların çoğunda ağrıyı hafifletecek ve fonksiyonel limitasyonları önleyecek tedavilere odaklanılmaktadır. OA tedavisinde ana amaç, hastanın OA konusunda bilgi sahibi olarak hastalığın yönetiminde yetkin ve aktif şekilde yer almasını teşvik etmek, ağrıyı azaltmak, fonksiyonu optimize etmek ve hastalık sürecini ve etkilerini yavaşlatmak / azaltmaktır (7). Tedavinin eklem kıkırdağı, sinovyum, subkondral kemikler, periartiküler bağ doku ve kasları içerecek biçimde eklem bütüncül olarak ele alması oldukça önemlidir.

Diz OA tedavisi multimodaldır ve farmakolojik ya da farmakolojik olmayan şu yaklaşımları içermelidir: Hasta eğitimi, kara temelli egzersizler, diyet ve kilo yönetimi, fiziksel aktivite, sedanter davranışta azalma ve proaktif yaklaşım (9). Hastalığın ileri evrelerinde, seçilen hastaların tedavisinde ve diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi seçenekler ön plana çıkmaktadır. Tedavi planlaması yapmak

üzere öncelikle detaylı değerlendirme yapmak, klinik karar vermede oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Değerlendirme şu komponentleri içermektedir: Hastanın tercih ettiği tedavi yaklaşımı, mevcut fiziksel aktivite düzeyi ile planlanacak fiziksel aktivitenin türü ve yoğunluğu, sedanter davranış analizi, egzersiz beklentileri ve egzersize uyum düzeyi, diz osteoartritinin evresi ve şiddeti, bir arada var olan koşullar / risk faktörleri, ağrı, depresyon, anksiyete, uyku değişikliği. Ayrıca fonksiyonel sınırlamalar, maliyet gibi tedavi engelleri ve diğer bireysel faktörlere de değerlendirmede yer verilmelidir (5, 9).

2.1.6.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri

Diz OA tedavisi için çok çeşitli konservatif yöntemler mevcuttur. Genel olarak diz osteoartriti tedavisi konservatif yöntemlerle başlar; konservatif tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, uygun hastalarda cerrahi tedavi seçeneklerine ilerler (6). Konservatif yöntemler arasında birincil tedavi yaklaşımı olarak, egzersiz temelli fizyoterapi programı önerilmektedir (8). Fizyoterapi programı, egzersiz temeline ek olarak hasta eğitimi, aktivite modifikasyonları, kilo verme ve dizlik gibi eksternal destekleri içermektedir. Uluslararası Osteoartrit Araştırma Topluluğu (Osteoarthritis Research Society International - OARSI) ve Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas-iskelet Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Derneği (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO), OA için temel tedaviler olarak hasta eğitimini, yapılandırılmış egzersiz programlarını ve kilo kaybını; birinci basamak tedaviler olarak topikal NSAII'ler; kronik ağrı için oral NSAII'leri ve eklem içi enjeksiyonları önermektedir (9, 10).

Hasta eğitimi ve yaşam tarzı değişiklikleri

Hastalar, OA'da doğal seyrin değişkenliği, eklemleri korumada kuvvet kazandıran egzersizlerinin değeri, yaralanmaların önlenmesi, baş etme becerilerinin ve öz yeterliliğin rolü ve fonksiyonel düşüşü önlemek adına proaktif yaklaşımın önemi konusunda eğitilmelidir (5). Eklem ve eklem çevresi yapıları korumak ve hastalığın progresif etkilerini yavaşlatmak üzere, internal ve eksternal stresleri azaltacak stratejilerin belirlenmesi ve gerekli durumlarda aktivite ve iş modifikasyonlarının yapılması önerilmektedir (1). Yaşam tarzı değişiklikleri bakımından obez hastalarda kilo kaybı, semptomatik osteoartrit gelişme riskini azaltır ve hastalık varlığında semptomları düzeltir (66).

Egzersiz

Egzersiz, diz OA tedavisinin temel bir bileşenidir (1, 9, 67-69). Kırk dört randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir cochrane derlemesinde, diz OA olan kişilerde, kara temelli terapötik egzersizlerin ağrıyı önemli ölçüde azalttığı ve fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesi iyileştirdiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada egzersizin ağrı ve fonksiyon üzerindeki yararlarının, tedavinin tamamlanmasından sonra en az 2 ila 6 ay kadar devam ettiği bildirilmiştir (3). Ayrıca egzersizin uzun vadede dejenerasyonun ilerlemesi riskini arttırabileceğine ilişkin olası endişelerin aksine, diz ağrısı olan OA tanılı yaşlı erişkinlerde düşük etkili egzersiz uygulamaları konu edinen randomize kontrollü çalışmalar sistematik olarak incelenmiş, ağrıda artış veya hastalıkta ilerleme olmadığını bildirilmiştir (70).

Egzersiz programları, aerobik kapasiteyi, eklem hareket açıklığını ve kas kuvvetini korumayı veya iyileştirmeyi ve düşme riskini azaltmayı hedeflemektedir. Diz OA tedavisinde aerobik egzersizler, kuvvetlendirme egzersizlerinin (izokinetik, izometrik veya elastik bant egzersizleri), nöromüsküler egzersizlerin, su içi aktivitelerin, denge egzersizlerinin ve zihin-vücut egzersizlerinin yararları kanıtlanmıştır (5). Nöromüsküler egzersiz, progresif performans egzersizleri aracılığıyla kas zayıflığını azaltmaya ve sensorimotor kontrol ile fonksiyonel stabiliteyi geliştirmeye odaklanır. Su içi aktiviteler, düşük etkili aerobik egzersizlere, kuvvetlendirme ve hareket açıklığı egzersizleri ile birlikte önerilmektedir, ancak farklı hasta grupları için kara temelli egzersizler kadar erişilebilir değildir (3, 9). Denge egzersizleri, özellikle düşme riskinin azaltılması bakımından faydalıdır. Tai chi ile geleneksel egzersizler ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada gruplar arasında benzer gelişmeler görülmüş; depresyon ve yaşam kalitesi bakımından daha fazla iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (69).

Egzersiz tedavisi hedefleri ve ilerlemeyi belirlerken hastanın tercihlerini, sonuç beklentilerini, ağrı şiddetini, egzersiz yapabilme ve sürdürebilme kapasitesini, öz yeterliliği ve hareket korkusunu göz önüne alarak, fizyoterapistler tarafından hastaya özgü olarak planlanmalıdır (5). Egzersiz tedavisi, ciddi yan etkiler olmaksızın en az farmakolojik ağrı kesici ilaçlar kadar etkili ağrı kontrolü sağlar; ayrıca, bu terapötik etkiler başlangıçtaki ağrı yoğunluğundan ve radyografik OA şiddetinden bağımsızdır (71). Egzersiz tedavisi hastanın tercihlerine ve ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir,

ancak yeterli klinik fayda elde etmek için başlangıçta haftada 2 seans olmak üzere en az 12 denetimli seans gerekir (71).

Öz-yeterlik & öz-yönetim ve ağrıyla başa çıkma becerileri eğitimi

Öz-yeterlik ve öz-yönetim programları, tedavi hedeflerinin belirlenmesinde, ağrıyı, korkuyu, stresi, depresyonu, kaygıyı yönetme yeteneğinin geliştirilmesinde, egzersizlerin uygun biçimde yapılmasında ve sürdürülmesinde ve tedaviye uyumun geliştirilmesinde kademeli davranışsal müdahaleleri içerir ve hastanın kendi kendini izlemesini amaçlar. Bu programların diz osteoartriti veya kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları olan hastalarda öz-etkililik gelişiminde zayıf - orta düzeyde etki büyüklükleri göstermiştir (72). Ağrı yönetimi için psikolojik müdahalelerin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, ağrıyla başa çıkma becerileri eğitiminin OA veya romatoid artritli hastalarda ağrıda azalma ve fonksiyonda iyileşme gösterdiği bildirildi (73). OA ve kendi kendine yönetim de dahil olmak üzere tedavi seçenekleriyle ilgili yapılandırılmış hasta eğitimi ile bireysel motivasyonu ve egzersiz programına bağlılığı korumak ve böylece etkileri uzun vadede sürdürmek için önemlidir (71).

Biyomekanik müdahaleler ve yürüme yardımcıları

Biyomekanik müdahaleler arasında uygun ayakkabı seçimi, tabanlılık, diz ortezleri, yardımcı cihaz kullanımı sayılabilir . Özellikle ayakta pronasyon varlığında tabanlıklar kullanarak biyomekanik zincir dizilimi ile diz ekleminde oluşabilecek stres kontrol altına alınabilir. OA'da diz ortezleri veya kamalar diz eklemini destekleyici olarak kullanılabilir ve uygun yük dağılımını sağlamaya yardımcı olabilir. Bu ortezler eksternal destek sağlayarak yükü etkilenen diz bölmesinden uzaklaştırmayı amaçlar. Dizde hafif-orta düzeyde valgus veya varus deformitesi olduğunda etkili olabilir (9). Yürüme sırasında yardımcı cihaz kullanımının direkt etkileri bakımından kanıtlar yetersiz olsa da, uygun enerji harcanımı, yük kontrolü ile ağrıdan kaçınarak hareket korkusunu azaltma, mobilitayı artırma ve düşmeleri önleme gibi amaçlarla önerilebilir (74).

Diğer tedavi yaklaşımları

Egzersiz tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri ve hasta eğitiminin tedavi etkileri yetersiz kalırsa, fizyoterapist manuel terapi, fiziksel modaliteler ve elektroterapi, hidroterapi ve balneoterapi içeren ek müdahaleler sunabilir (71).

Diz OA tedavisinde manuel terapi ve masaj uygulamaları ağrı ve sertlik semptomlarını kontrol etmek veya hareket kısıtlılığını azaltmak amacıyla kullanılabilir. Klinisyenler manuel terapi uygulamalarından, hasta tarafından daha rahat tolere edilebilen grade I, II ve III mobilizasyon tekniklerini tercih etmektedir. Masaj uygulamaları ise spazm durumunda eklem çevresi yumuşak dokuyu rahatlatmak amacıyla kullanılabilir. Ancak tüm bu manuel tekniklerle ilgili mevcut kanıtlar tutarsız sonuçlar bildirdiği için uluslararası klinik kılavuzlarda önerilen tedaviler arasında yer alamamaktadır (1, 5, 9).

Diz OA tedavisinde fiziksel modaliteler ve elektroterapi ajanları ağrıyı ve sertliği azaltarak esas tedaviyi desteklemek amacıyla tercih edilebilir. Eklem çevresinde lokal olarak uygulanan yüzeysel veya derin ısı ajanları ağrıyı azaltmak ve varsa kas spazmını çözmek bakımından yardımcı olabilir, böylelikle hastayı egzersize hazırlayabilir. Soğuk uygulama ise egzersiz sonrası ağrı kontrolünde ihtiyaç durumunda tercih edilebilir. Lokal elektroterapi uygulamalarından transkutenöz elektrik stimülasyonu ve enterfarensiyel akımlar diz OA ağrı kontrolü için kullanılabilir. Fiziksel modaliteler ve elektroterapi ajanları kliniklerde sıklıkla kullanılmaya devam etse de, bu konudaki literatür çelişkili sonuçlar vermektedir (1, 9).

Hidroterapi, özellikle ağrı şiddeti yüksek seyreden hastalarda veya analjezi tolere edilmiyorsa yardımcı olabilir. Suyun kaldırma kuvveti yardımıyla, ağırlık taşımayan bir pozisyonda diz eklemi sertliği azaltmak ve kas kuvveti arttırmak üzere egzersizleri uygulamak daha rahat tolere edilebilir (75, 76). Kaplıca tedavisi, diz osteoartritinin konservatif tedavisi için ilaçsız, invaziv olmayan, komplikasyonsuz ve uygun maliyetli alternatif bir tedavi yöntemidir. Balneoterapi ve çamur banyosu tedavilerinin biyolojik etkileri esas olarak ısı uyarımına ve özel suların ve çamur paketlerinin fizik-kimyasal özelliklerine dayanmaktadır. Balneoterapinin muhtemel etkileri, kıkırdak dejenerasyonunda yer aldığı düşünülen sitokinleri ve diğer molekülleri modüle ederek açığa çıkar (77, 78). Güncel bir meta-analiz çalışmasına göre; diz OA tedavisinde kaplıca uygulamaları konvansiyonel tedavinin yerini alamaz, ancak birlikte kullanılabilir. Aynı çalışmada çamur banyosunun, diz OA'li hastalarda ağrıyı, sertliği gidermeye ve fonksiyonel durumu iyileştirmeye katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (79).

2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

OA, bir hastanın yaşamının onlarca yılını kapsadığı için, hastaların genellikle farmakolojik ve farmakolojik olmayan çok sayıda farklı yaklaşımın kombinasyonu şeklinde tedavi edilmesi olasıdır (1). OARSI ve ESCEO, OA için temel tedaviler olarak hasta eğitimi, yapılandırılmış egzersiz programlarını ve kilo kaybını; birinci basamak tedaviler olarak topikal NSAII'leri; kronik ağrı için oral NSAII'leri ve eklem içi enjeksiyonları önermektedir (9, 10). Farmakolojik yaklaşımlar; topikal ajanları, parasetamol, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçları, glukozamin ve kondroitin sülfat, kortikosteroid enjeksiyonları, hyaluronik asit enjeksiyonları ve plateletten zengin plazma tedavilerini içermektedir.

Topikal ilaçlar

Diz OA tedavisinde topikal ilaçlar ağrı kontrolü amacıyla destekleyici olarak yüksek kanıt düzeyinde önerilmektedir. Topikal NSAII tedavisi oral NSAII tedavisine benzer etkiler gösterirken, daha az yan etkiye neden olduğunu bildirmiştir (9). Birden fazla eklem söz konusu olduğunda daha az pratik olmalarına rağmen, kullanımları oral NSAID'lerin kullanımından önce denenebilir (5).

Oral ilaçlar

Topikal NSAII'lerin kullanımı pratik olmadığında, etkisiz olduğunda veya tercih edilmediğinde, eğer hastada kontrendikasyon yoksa oral ilaçlar tercih edilmektedir. Diz OA tanılı kişilerde ağrı kontrolü için asetaminofen (parasetamol) kullanımı ile ilgili çalışmaların dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analizler, bu ilaçların minimal etkililik sağladığını göstermektedir (80, 81). Asetaminofen kısmen daha az yan etkiye sahip olduğundan kısa süreli veya epizodik kullanımı tercih edilmektedir (81). Komorbid durumları olmayan Diz OA'lı bireyler için Oral NSAII'lerin kullanımı sadece gerekli durumlarda kullanılmak şartıyla önerilmektedir. Yaklaşık 500.000 hastanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasına göre, herhangi bir NSAII kullanımının artmış miyokard enfarktüsü riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (81, 82). Oral NSAII'lerin kullanımına başlamadan önce dikkatli bir öykü alma ve kreatinin ölçümü ve en kısa süre için en düşük dozun alınması yan etki riskini azaltabilir (9). Antidepresan, merkezi ağrı önleyici ve anksiyolitik etkileri olan duloksetin (serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü) özellikle yaygın ağrı veya depresyonu olan hastalarda faydalı olabilir (83, 84). Bir opioid-reseptör agonisti ve zayıf serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü

olan Tramadol ise, NSAII'lerin kontrendike olduğu veya etkisiz olduğu ve ağrının şiddetli olduğu seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Kullanımına, bağımlılık potansiyeli ve artan mortalite riski ile olası bir ilişkiye karşı hassasiyetle karar verilmelidir (81, 85).

İntraartiküler Tedaviler

İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonlarının kullanımının arkasındaki mantık, diz eklemindeki inflamatuvar kaskadın farklı seviyelerinde hareket eden immünosupresif etkilere dayanır. Özellikle interlökin 1 (IL-1), lökotrienler ve prostaglandinler gibi katabolik proteinler ve metalloproteinazlar gibi proinflamatuvar sinyal moleküllerinin sentezini bloke ederek etki eder (86). İntraartiküler glukokortikoid enjeksiyonları, genellikle birkaç hafta süren kısa süreli ağrı kontrolü için etkilidir. Güncel bir randomize kontrollü çalışmaya göre fizyoterapi kısa dönemde glukokortikoid enjeksiyonları kadar etkili; uzun dönemde glukokortikoid enjeksiyonlarından daha etkilidir (87). Randomize kontrollü başka bir çalışmaya göre, semptomatik diz OA tanılı hastalarda her 3 ayda bir intraartiküler olarak uygulanan 2 yıllık triamsinolon tedavisi, salin enjeksiyonlarından daha fazla kıkırdak hacmi kaybıyla sonuçlanmıştır (88). Bu nedenle düzenli ve uzun süreli kullanımı önerilmez, ancak oral analjeziye cevap vermeyen semptomatik OA'lı hastalar için uygun bir analjezi yöntemi olarak önerilmektedir (1).

Hyaluronik asit

Hyaluronik asit, eklemden lumbrikasyonu ve şok emiciliği sağlayan ve hücre dışı matrisin proteoglikanları için omurga görevi gören bir glikozaminoglikandır. Sağlıklı bireylerin dizlerinde hyaluronik asit, konsantrasyonu 2.5 ila 4.0 mg/ml arasında değişirken OA'da %33-50 oranında azalır (89). Hyaluronik asit enjeksiyonlarının ağrı giderme ve fonksiyon iyileştirme açısından faydaları tartışmalıdır (90). Bazı yayınlarda bu etkilerin 26 haftaya kadar sürebileceği bildirilmiştir (22). İntraartiküler hyaluronik asitin semptomlarda 12 haftayı aşan iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuş ve tekrarlanan kortikosteroid enjeksiyonlarından daha olumlu bir güvenlik profili olduğu göstermiştir (9). Ancak hyaluronik asit viskosuplementasyonunun OA ilerlemesini etkilediğini destekleyecek kanıt bulunmamaktadır (90).

Polideoksiribonükleotit

Polideoksiribonükleotit (PDRN), büyük miktarlarda su moleküllerini bağlayabilen, dolayısıyla kıkırdak yüzeyini yeniden düzenleyebilen çeşitli zincir uzunluklarındaki polimerlerden oluşur (91). PDRN, hasarlı kıkırdağa karşı mekanik koruma sağlayarak sinovyal sıvının yerini alır ve matris üretimi için ideal bir mikro ortamı geri kazandırır. PDRN etkilerinin viskoelastik özellikler, hücrede gelişen indüksiyon, kollajen ve hücre göçü ve anti-inflamatuar yeteneklerle ilişkili olduğu görülmektedir (92). Ayrıca, hayvan modellerinde, sadece semptomatik iyileşme değil, aynı zamanda interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi proinflamatuar faktörlerde de bir azalma bildirilmiştir. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, PDRN'nin, son zamanlarda artrit bir biyo-belirteci olarak araştırılan kıkırdak oligomerik matris proteini seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (92, 93). Bir meta-analize göre, eklem içi PDRN enjeksiyonları, hyalüronik asit ile kıyaslandığında, işlem sonrası iki aya kadar daha fazla ağrı azalması ve eşit düzeyde fonksiyonel iyileşmeler sağlamaktadır (94). Bu nedenle, hyalüronik asitten farklı olarak PDRN'nin klinik avantajlarından daha iyi yararlanılabilir.

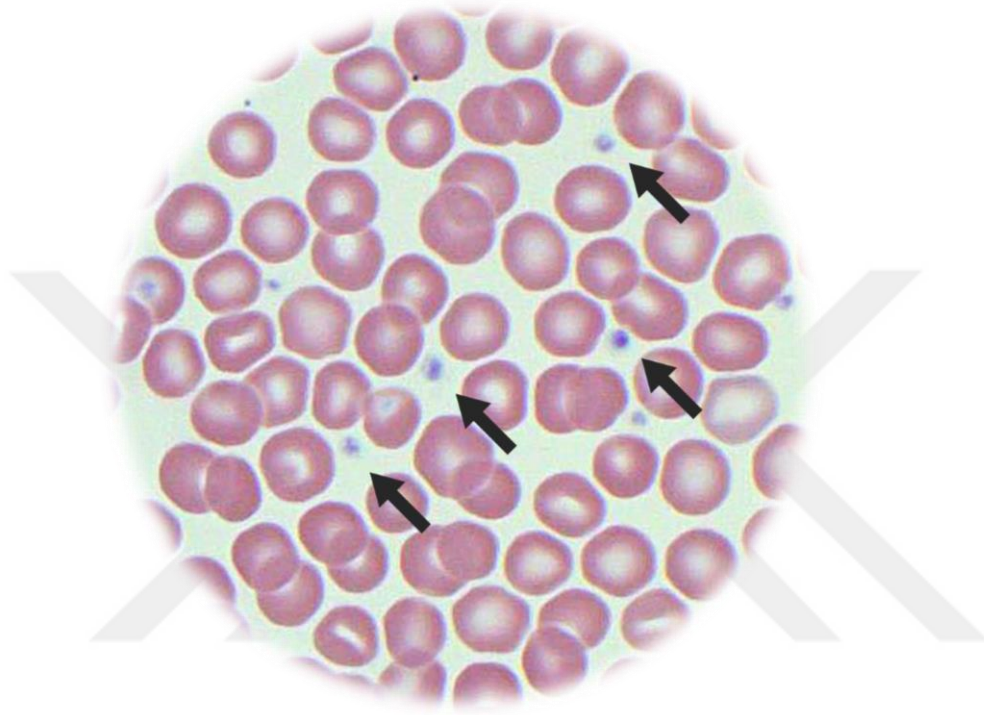
Ozon

Eklem içi ozon tedavisinin kullanılmasının arkasındaki mantık, kronik oksidatif stresin OA'da önemli bir rol oynadığı hipotezine dayanmaktadır. Klinik deneyimler ve araştırmalar, ozonu güçlü bir anti-inflamatuar, bağışıklık düzenleyici madde olarak değerlendirmektedir. Yüksek reaktivitesi nedeniyle oksidatif stresi azaltabilir, fibroblastik eklem onarımını uyarabilir ve yeni kıkırdak büyümesini teşvik edebilir. Sinovyal sıvı içinde çözündüğünde, proteolitik enzimleri inhibe edebilen reaktif oksijen türleri ve lipid oksidasyon ürünleri oluşturabilir. Bununla birlikte, vazodilatasyon ve anjiyogenezi teşvik ederek oksijen dağıtımında lokal bir artışa yol açabilmektedir (89, 95). Tartışmalı sonuçlara rağmen, ozon tedavisi ağrı kontrolü, eklem fonksiyonu ve yaşam kalitesi bakımından, plasebo veya kortikosteroid enjeksiyonlarına kıyasla daha iyi sonuçlar göstermiştir. Yan etki riski oldukça düşük olduğundan, kullanımı oldukça güvenlidir (96, 97).

Plateletten Zengin Plazma - PRP

PRP, periferik kandan daha yüksek trombosit konsantrasyonu ile karakterize edilen otolog bir kan türevidir. Trombositler yara iyileşmesi ve hemostaz mekanizmasında aktif rol almaktadır. Alfa-granülleri yara iyileşmesinin başlatılmasında

ve onarım mekanizmasında görev alan büyüme faktörlerini içerdiğinden özel bir öneme sahiptir. Bir trombosit içinde 50-80 alfa granülü bulunur ve granül başına 30 biyoaktif protein salgılanır (98). Megakaryositlerden oluşan ve yaşam süreleri 7-10 gün arasında değişen trombositler, dolaşımdaki hücrelerin en küçüğüdür. Tam kanda ortalama trombosit konsantrasyonu $150.000 - 400.000 \text{ mm}^3$ arasındadır (99).



Şekil 2-3: Normal platelet morfolojisi (100)

Diz OA tedavisinde PRP kullanılımasının arkasındaki mantık, trombositlerin doku iyileşmesini teşvik edebilen, biyolojik olarak aktif proteinleri serbest bırakma yeteneğine dayanır. Bununla birlikte hedef doku olan kıkırdak düşük iyileşme potansiyeline sahip olduğundan trombositlerin bu özelliği daha anlamlı hale gelmektedir (89, 101). Ayrıca, PRP'nin yararlı etkileri trombositler tarafından salınan bir dizi büyüme faktörü aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu büyüme faktörleri arasında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), doku büyüme faktörü (TGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) bulunur. PRP ayrıca, osteoartritlik eklemi karakterize eden inflamatuvar ve katabolik moleküllere karşı koyabilen, immünomodülatör özelliklere sahip sitokinler ve biyoaktif moleküller içerir: vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) (19). Diz OA tanılı hastalar için PRP kullanımı, OA gelişiminde rol oynayan Wnt/ β -katenin yolu üzerindeki etkisine de bağlanabilir (102). Wnt protein ailesi, kıkırdak yıkımından ve

tüm eklem dokularının ilerleyici dejenerasyonundan sorumlu olan metalloproteinazlar gibi katabolik moleküllerin salınımını uyaran inflamasyon sinyalleme kaskadlarında merkezi bir rol oynar. Ayrıca, Wnt yolu, Tip II kollajen yıkımı ve kondrosit apoptozunda önemli ölçüde yer alır (103).

Son yıllarda PRP klinisyenler arasında artan bir popülerlik kazanmış ve hyalüronik asit ve kortikosteroid gibi daha geleneksel yaklaşımlara benzer şekilde hastalara önerilen yaygın bir enjeksiyon seçeneği haline gelmiştir (24, 25). Diz OA'sı için PRP enjeksiyonlarının klinik uygulaması, prosedürün güvenliğini ve genel klinik faydalarını ortaya koyan çok sayıda klinik çalışma ile araştırılmaya devam etmektedir (20-23). Yüksek kaliteli çalışmalar, özellikle düşük dereceli eklem dejenerasyonu durumunda, PRP'nin hyaluronik asitten daha üstün olduğunu göstermiştir; diğer yandan şiddetli OA'da viskosuplementasyona benzer şekilde daha az tatmin edici sonuçlar raporlanmıştır (20, 21, 104).

Otolog bir kan ürünü olması yani hastanın kendi kanı kullanılarak üretilmesi sebebiyle, PRP enjeksiyonu sonrası sistemik yan etki ya da immün reaksiyon beklenmemektedir. Genel olarak iyi tolere edilebilen ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir (105). Ancak PRP uygulaması öncesinde trombosit aktivasyonu amacıyla eksojen aktivatör olarak sığır trombini kullanılması, alerjik reaksiyon ve yaşamı tehdit eden boyutlarda koagülopati tablolarına neden olabilir (106). Böyle bir aktivasyon söz konusu ise bireylerin alerjik olmadığından veya antikoagülan kullanmadığından emin olmak çok önemlidir.

PRP yüksek miktarda büyüme faktörleri içerdiğinden ve uygulama bölgesine lokalize olduğundan, enjeksiyon sonrasında içeriğinde yer alan bu faktörlere lokal enflamasyon cevabı oluşabilir (107). Uygulama sonrası erken dönemde semptomlarda kötüleşme olabileceği ve bu durumun geçici olduğu hastaya açıklanmalıdır. Ayrıca diğer tüm enjeksiyon uygulamalarında görülebilecek basit komplikasyonların görülme ihtimali söz konusu olabilmektedir.

2.1.6.3. Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Diz OA'sının tedavisi başlangıçta ameliyat dışı yöntemlerin tercih edilmesini ve farmakolojik ve farmakolojik olmayan konservatif tedavi yöntemlerinin denenmesini

gerektirmektedir. Konservatif tedavinin başarısız olduğu durumlarda, cerrahi teknikler ile tedavi düşünülmelidir (6, 9). Diz OA'sı için cerrahi tedaviler arasında artroskopi, kıkırdak tamiri, osteotomi ve diz artroplastisi türleri bulunmaktadır. Bu prosedürlerden hangisinin en uygun olduğunu belirlerken hasta özellikleri, OA'nın evresi, dejenerasyonun boyutu ve lokalizasyonu ve komorbiditeler gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (108).

Artroskopik Teknikler

Diz OA'sı için artroskopik teknikler arasında lavaj ve debridman seçenekleri mevcut olmakla birlikte, bu procedürler hastalığın ilerlemesini ve seyrini değiştirmez. OA için artroskopi, sinovit'e neden olan hasar ve inflamatuvar sitokinleri ortadan kaldırarak semptomları hafifletme mantığına dayanmaktadır (108). Debridman, eklem içerisindeki yırtık menisküs parçalarını ve gevşek kıkırdak fleplerini çıkarabilir. Postoperatif seyir çoğunlukla tahmin edilebilir ve genellikle komplikasyon riski kabul edilebilir derecede küçüktür. Daha sonraki süreçte operatif ameliyat seçeneklerini engellemez ve "denemeye değer" olarak görülebilir. Ancak diz OA tedavisinde artroskopinin rolü tartışmalıdır (109, 110). Yaygın olarak kullanılmasına rağmen, önemli bir yararı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır. Literatürde yer alan iki farklı Cochrane derlemesine göre bu artroskopik prosedürlerin mekanik veya inflamatuardan kaynaklı diz OA'sı için hiçbir faydası bulunmamaktadır (111, 112). Sadece iyi seçilmiş hastalarda ağrıyı azaltmak için yardımcı bir araç olarak nitelendirilebilir.

Kıkırdak Tamiri

Dejenere eklem kıkırdağının iyileşme kapasitesi sınırlıdır veya yoktur (113). Bu nedenle kıkırdak yüzeyinin onarımı OA tedavisi amacıyla önerilen cerrahi teknikler arasında önemli yer tutmaktadır. Ancak kıkırdak onarımı sadece OA'nın öncüsü olarak görülebilen fokal kıkırdak defektleri için endikedir. Eğer defekt boyutu genişlemiş ve yaygın kıkırdak dejenerasyonu söz konusu ise, onarım artık endike değildir. Abrazyon, drilleme veya mikrokirik gibi kemik iliği uyarıcı tekniklerin yanı sıra mozaikplasti veya osteokondral allogreft transplantasyonu gibi replasman teknikleri ve periost flep transplantasyonu ve otolog kondrosit implantasyonu, otolog matriks kaynaklı kondrojenez gibi aşılama ve kombine teknikler kıkırdak tamiri amacıyla kullanılabilir. Kıkırdak onarım teknikleri için ana endikasyonlar ise özellikle

genç ve aktif hastalarda, sınırlı boyutta kıkırdak lezyonlarıdır. Kıkırdak hasarı osteoartritik bir lezyona yöneliyorsa, kıkırdak onarım prosedürleri endike değildir (108).

Diz Çevresi Osteotomileri

Diz çevresinde osteotomiler, ilişkili varus veya valgus deformitesi ile birlikte tek kompartmanlı diz OA'sının tedavisi için kabul edilen bir yöntemdir. Artroplasti ile karşılaştırıldığında, osteotomi, çoğunlukla öngörülemeyen sonuçları olan zorlu bir prosedür olarak kabul edilir. Diz çevresindeki osteotomilere amaç alt ekstremitenin ağırlık taşıma eksenini değiştirmektir. Böylelikle ağrıyı azaltmak, dejeneratif süreci yavaşlatmak ve eklem replasmanını geciktirmek için hasarlı kompartmanı boşaltmak ve ağırlık yükünü etkilenen bölgelerden biraz fazla düzelterek bir valgus veya varus eksenine aktarmak amaçlanır (108, 114).

Artroplasti

Eklem artroplastisi prosedürleri, ilerlemiş diz OA tedavisi için kabul görmüş ve güvenli yöntemlerdir. Geri dönüşü olmadığından sadece diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu, ileri yaş ve/veya evredeki hastalara önerilir. Protez bileşenlerinin dayanıklılığı yaklaşık 15-20 yıl ile sınırlıdır. Bu nedenle altmış yaşından küçük hastalarda mümkün olduğunca artroplastiden kaçınılmalıdır. OA bir kompartmanla sınırlıysa, tek kompartmanlı diz artroplastisi veya boşaltma osteotomisi düşünülebilir; değilse patellar yüzeyin dahil olduğu veya patellar yüzeysiz total diz artroplastisi endikedir. Sonuç olarak ileri diz OA'lı yaşlı hastalarda total diz artroplastisi yaygın ve güvenli bir yöntemdir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, randomize kontrollü klinik çalışma türündeki bu araştırma, diz OA tanılı hastalarda PRP tedavisi ile birlikte uygulanan süpervize egzersiz programının etkinliğinin sadece PRP veya sadece egzersiz tedavilerini alan gruplarla karşılaştırılmalı olarak incelenmesi amacıyla planlandı. Çalışma metodolojisi “<https://clinicaltrials.gov/>” adresine NCT04697667 numarası (Clinical Trial Number) ile prospektif olarak kayıt edildi.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen çalışmamız İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü’nde ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği’nde yürütüldü (Proje No: TDK-2020-35062). Bu araştırma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 05.05.2020 tarihli toplantısında 59491012-604.01.02 dosya numarası ile onay alındı ve çalışma Helsinki Deklerasyonu’na uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya katılan hastalara çalışmanın amacı, süresi, uygulanacak tedaviler hakkında bilgi verildi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından belirlenen standartlara uygun olarak hazırlanan “Bilgilendirilmiş Olur Formu” ile onamları alındı.

3.1. Olgular

Çalışmamız kapsamında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde diz OA tanısı ile izlenen 117 hasta değerlendirildi; dahil edilme kriterlerine uygun olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 84 hasta ile Şubat 2020 – Kasım 2021 tarihleri arasında yürütüldü.

3.1.1. Olguların Seçimi

Olgular çalışmaya aşağıdaki kriterlere göre dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri

- Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre diz OA tanısı alan,
- Kellgren Lawrence radyolojik evrelendirme kriterlerine göre evre 2 veya 3’te olan,
- 40 ile 65 yaş aralığında olan,
- Vücut kitle indeksi 35 kg/m²’nin altında olan,

- Son 3 ayda hasta tarafından tanımlanan ağrı şiddeti NPRS'ye göre en az 10 üzerinden 3 olan,
- Egzersiz programına alınmasında herhangi bir engel bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma kriterleri

- Kellgren Lawrence radyolojik evrelendirme kriterlerine göre evre 4'te olmak,
- Hemoglobin düzeyi <11.5 g/dL
- Trombosit düzeyi <100,000/ μ L
- Trombositopeni, koagülopati, kristal artropatisi, hemofili veya hematolojik malignite,
- Aktif enfeksiyon veya tümör varlığı,
- Kronik antiagregan kullanımı veya immünosupresif tedavi alıyor olmak,
- Gebelik veya laktasyon,
- İlgili dizde son 3 ayda yapılan viskosuplementasyon veya steroid enjeksiyonu yapılmış olması ya da sistemik steroid kullanıyor olmak,
- İlgili diz için son 3 ayda fizyoterapi programı almış olmak,
- 15° üstünde valgus or varus deformitesine sahip olmak,
- Alt ekstremitte kas zayıflığına yol açan nörolojik hastalıklar ve / veya deformite varlığı,
- Egzersize engel olacak ciddi sistemik ve kardiyovasküler hastalıklara sahip olmak.

3.1.2. Randomizasyon ve örneklem büyüklüğü hesabı

Çalışmamız için örneklem büyüklüğü ve güç hesabı PS istatistik programı ile, primer sonuç ölçeği olarak seçilen NPRS'nin OA hastaları için literatürde belirtilen en küçük klinik anlamlı fark (MCID) değerine göre belirlendi. Hesaplamalar % 95 güven aralığında, MCID değeri 1,5 ve standart sapma değeri 1,6 olarak alındığında; %90 güç ve 0,05 anlamlılık seviyesinde yapıldı (115). Bu parametrelerle grup başına en az 24 olguluk bir örneklem oluşturulması gerektiği bulundu. Konservatif bir düşme oranı eklendiğinde her bir grup için 28 gönüllü olacak şekilde, araştırmaya katılması beklenen toplam gönüllü sayısı en az 84 olarak belirlendi. Bu bilgiler ışığında, dahil edilme kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bilgisayar

temelli e-randomizasyon programı kullanılarak randomize edildi ve 28 kişilik 3 gruba ayrıldı (<http://www.randomization.com>).

3.2. Değerlendirme

Çalışmamıza katılan tüm hastaların;

- Demografik ve klinik verileri olgu değerlendirme formu ile,
- Ağrı düzeyleri “Numaralandırılmış Ağrı Değerlendirme Skalası” ile,
- Eklem hareket açıklıkları gonyometrik ölçüm ile,
- Fonksiyonel performansları 10 metre yürüme testi ve 10 basamak çıkma testi süreleri ile,
- Hastanın fonksiyonel seviyeleri “WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) Osteoartrit İndeksi” ile,
- Yaşam kaliteleri “Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi SF-12 Ölçeği” ile,
- Hasta memnuniyeti ise “Likert tipi Global Değişim Ölçeği” ile değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastalar tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. ve 12. haftalarda değerlendirmeye alındı.

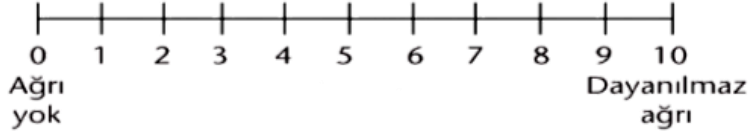
3.2.1. Olgu Değerlendirme Formu:

Hastaların kişisel bilgileri, demografik verileri ve hastalıkla ilgili özel bilgileri çalışma için önceden hazırlanmış olan hasta değerlendirme formu ile toplandı (Ek 2). Kullanılan hasta değerlendirme formu iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısım hastanın adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, etkilenen tarafı, tıbbi öz geçmişi ve tıbbi soy geçmişi hakkında bilgi verecek soruları içermektedir. Bu kısımdaki sorular hasta tarafından cevaplandı. Formun ikinci kısmı uygulanacak klinik değerlendirmelerin sonuçlarını kayıt etmek üzere ayrıldı. Hastaların ağrı düzeyleri, eklem hareket açıklıkları, çevre ölçümleri, fonksiyonel performans testlerine ait değerler ve hasta memnuniyetine ilişkin sorular yer aldı.

3.2.2. Ağrı Değerlendirmesi:

Numaralandırılmış Ağrı Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Pain Scale - NPRS), ağrının şiddetini ölçmede ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ağrı yokluğu 0 ile dayanılmaz ağrı 10 ya da 100 ile tanımlanır. Hastanın ağrısının şiddetini

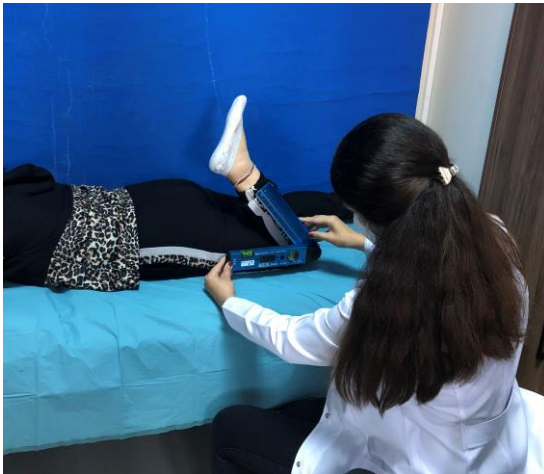
puanlaması istenir (116). Çalışmamızda hastalarımızın aktiviteyle ilişkili ağrı semptomlarını ve ağrının şiddetini değerlendirmek amacıyla NPRS'nin 0-10 biçimi kullanılmıştır.



Şekil 3-1: Numaralandırılmış ağrı değerlendirme skalası

3.2.3. Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirmesi:

Gonyometrik ölçüm eklem hareket açıklığı (EHA) değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan objektif bir yöntemdir (117, 118). Çalışmamızdaki tüm ölçümler için universal gonyometre kullanıldı. Ölçümler Kendall-Mc Creary kriterleri göz önüne alınarak yapıldı (119, 120). Tüm hastalarda her iki diz ekleminin fleksiyon ve ekstansiyon EHA ölçümleri yapıldı. Clarkson ve ark.'nın tanımladığı biçimde femur lateral kondilinin orta noktası gonyometrenin pivotu olarak belirlendi, gonyometrenin bir kolu femurun lateral çizgisine paralel tutulurken, diğeri fibulanın uzun eksenine paralel olacak şekilde lateral malleolun orta hattını takip etti (121). Ölçümler üçer defa tekrarlanarak aritmetik ortalama değerleri derece cinsinden kaydedildi.

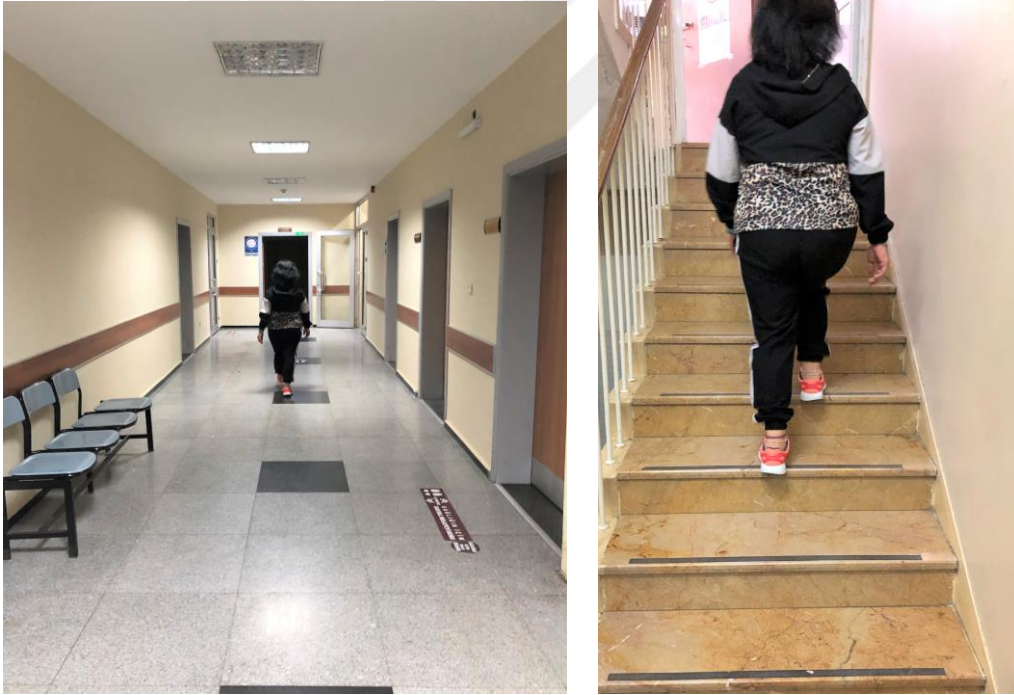


Şekil 3-2: Diz fleksiyonu eklem hareket açıklığı ölçümü

3.2.4. Fonksiyonel Performans Testleri:

Hastaların fonksiyonel performansları 10 metre yürüme testi (10MYT) ve 10 basamak çıkma testi (10BÇT) ile değerlendirildi. 10MYT’nde hastalardan düz ve sert bir zeminde, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yürümeleri istendi. Yürüme süresi kronometre ile saniye cinsinden ölçüldü. Test üç kez tekrarlandı ve sonuç değeri olarak bu ölçümlerin aritmetik ortalaması kaydedildi. Hastaların yaş aralığı göz önüne alınarak tekrar testleri arasında birer dakikalık dinlenme süresi tanınmıştır.

10BÇT’de hastalardan standart bir merdivende, önceden işaretlenen 10 adet basamağı mümkün olduğunca hızlı bir şekilde çıkması istendi. Test süresi kronometre ile saniye cinsinden ölçüldü. Test 3 kere tekrarlandı ve ortalama değer saniye cinsinden kaydedildi. Benzer şekilde bu değerlendirmede de testin 3 tekrarı arasında hastalara birer dakikalık dinlenme süresi verilmiştir.



Şekil 3-3: a. 10 metre yürüme testi b. 10 basamak çıkma testi

3.2.5. WOMAC Osteoartrit İndeksi

Hastaların fiziksel fonksiyon düzeylerinin kendi bildirimlerine dayalı olarak belirlenmesi amacıyla, 1982 yılında OA’ya özgün olarak geliştirilmiştir. Literatürde OA tanılı hastalarda günlük yaşama ilişkin fonksiyonel durum değerlendirilmesi amacıyla WOMAC skorunun sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (122). WOMAC

skorunun Türkçe'ye çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (123) (EK-3). Toplam 24 sorudan ve 3 alt bölümden oluşan skorda, birinci bölüm ağrıyı (5 soru), ikinci bölüm eklem sertliğini (2 soru), üçüncü bölüm ise fiziksel fonksiyonları yerine getirirken hastanın yaşadığı zorluk düzeyini (17 soru) değerlendirmektedir. Likert tipi sorular içeren ölçekte, seçenekler “Yok / Hafif / Orta Şiddetli / Şiddetli / Çok Şiddetli” şeklindedir. Puanlama “Yok” 0 puan, “Çok Şiddetli” 4 puan olacak şekilde 0-4 arasında yapılıp ve yüksek skor fonksiyonda kötüleşmeye işaret eder.

3.2.6. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi SF-12 Ölçeği

Çalışmamızda sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla Kısa Form 12 (Short Form 12 - SF-12) sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği kullanıldı. SF-12, SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğinin kısaltılmış versiyonudur ve kullanım kolaylığı bakımından sıklıkla tercih edilmektedir Fiziksel ve mental olmak üzere 2 komponenti bulunmaktadır. Fiziksel, sosyal ve mental sağlığı sorgulayan 12 sorudan oluşmaktadır. Skordan alınan yüksek puan sağlıkla ilişkili iyilik halini ve artmış yaşam kalitesini, azalması ise kötüleşmesini belirtmektedir (124-126). SF-12 ölçeğinin, diz OA sonrası artroplasti geçiren hastalarda kullanım için yeterli bir alternatif olduğu ve pratik ve kısa olması nedeniyle hem klinisyenler hem de hastalar için avantajlı olduğu bildirilmektedir (127).

3.2.7. Global Değişim Ölçeği (Global Rating Of Change Scale-GRC)

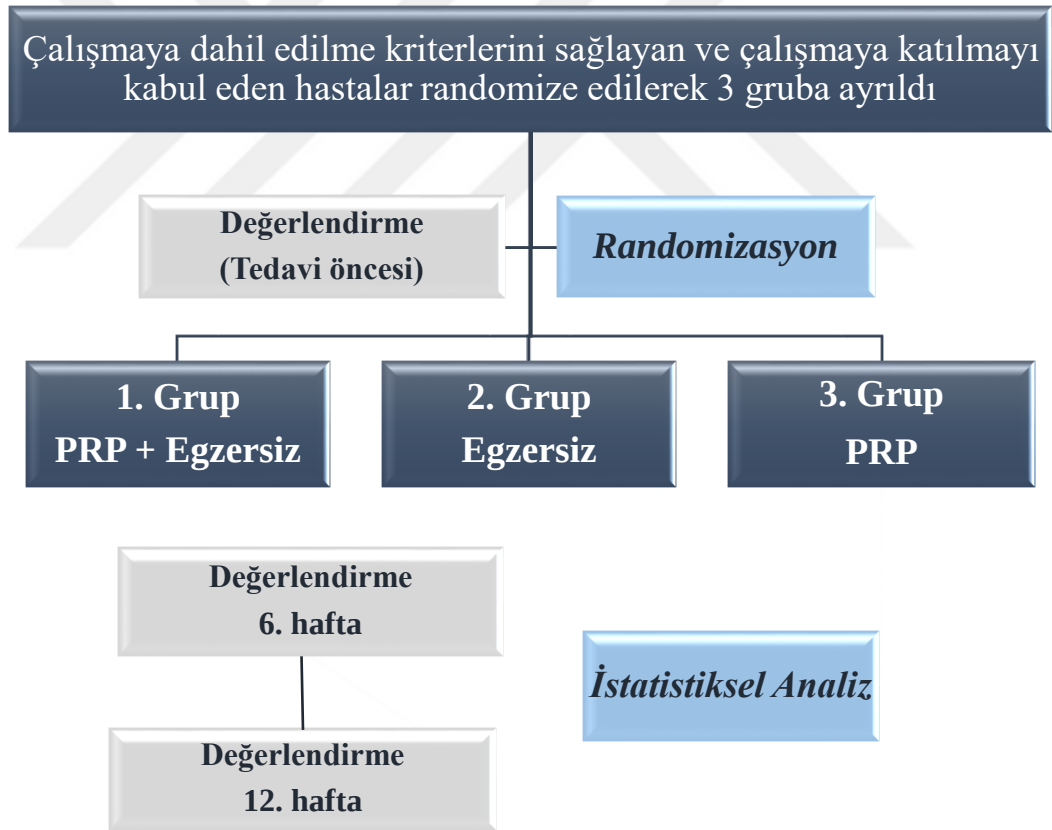
Çalışmamızda hasta memnuniyetinin değerlendirmek amacıyla Global Değişim Ölçeği (Global rating of change score-GRC) kullanıldı. Bu ölçek ortopedik klinik araştırmalarda hasta memnuniyetini değerlendirmek üzere sıklıkla kullanılmaktadır. Hastanın zaman içinde iyileşme ya da kötüleşme miktarını belirlemek üzere tasarlanmıştır. Çalışmamızda katılımcıların tedavi öncesi durumları ile, tedavi sonrası 12. haftadaki mevcut durumları arasındaki değişim sorgulandı. Likert tipi bir ölçek olan GRC’de artı ve eksi değer aralıklarındaki seçenekler ve bu derecelere atanan etiketler değişiklik gösterebilmektedir (128). Çalışmamızda -2 ve +2 değer aralıklarındaki 5 kademedan oluşan GRC (-2: çok daha kötüyüm, -1: daha kötüyüm, 0: aynıyım, 1: daha iyiyim, 2: çok daha iyiyim) tercih edildi.

3.3. Çalışma Planı ve Tedavi Uygulamaları

Hastalar İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı servislerinde tedaviye alındı. Tedavi öncesinde hastalarımızın tümüne hastalıkları, eklem koruyucu yaklaşımlar, yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavi programları hakkında bilgileri içeren hasta eğitimi verildi.

3.3.1. Çalışma Planı

Araştırma kapsamında planlanan tedavi grupları şu şekildedir: 1. Grup egzersiz ve PRP tedavilerinin kombinasyonu, 2. Grup sadece egzersiz tedavisi ve 3. Grup sadece PRP tedavisi. Randomize olarak üç gruba ayrılan hastalar ilk değerlendirme sonrasında, yerleştirildikleri gruba uygun olarak tedaviye alındılar. Çalışma kapsamında aktif tedavi süresi 6 hafta olarak belirlendi.



Şekil 3-4: Çalışma planını gösteren akış diyagramı

3.3.2. Tedavi Yöntemleri

3.3.2.1. Egzersiz Tedavisi

Çalışma kapsamında birinci grup (PRP + Egzersiz) ve ikinci gruptaki (Sadece Egzersiz) hastaların tedavilerinde aynı özelliklerdeki yapılandırılmış egzersiz programı yer aldı. Birinci gruptaki hastalar 3 doz PRP tedavisi ile birlikte, haftada 2 seans olmak üzere toplamda 6 hafta - 12 seans egzersiz programı ile tedavi edildi. PRP uygulamalarının devam ettiği ilk 3 hafta hastalar, her uygulama dozunu takip eden 4. gün itibarıyla iki seans egzersiz tedavisi aldı. Takip eden 3 haftada ise PRP uygulaması olmaksızın haftada 2 seans egzersiz tedavisine devam edildi. İkinci grupta yer alan hastalar ek bir müdahale olmaksızın, haftada 2 seans olmak üzere toplamda 6 hafta - 12 seans egzersiz programı ile tedavi edildi.

Egzersiz programının ilk 3 haftalık sürecinde eklem hareket açıklığı egzersizleri, diz ve kalça çevresi kaslar için izometrik ve izotonik kuvvetlendirme egzersizleri ve germe egzersizleri yer aldı. Takip eden 3 haftalık süreçte ise dirençli kuvvetlendirme egzersizleri ve kapalı kinetik zincir egzersizleri egzersiz programına eklendi. Egzersizler her iki grup için araştırmacı fizyoterapist tarafından haftada 2 gün olmak üzere, 6 hafta süreyle uygulandı. Her bir egzersiz seansı 30-40 dakika sürdü. Bu gruplarda yer alan hastalara için planlanan yapılandırılmış egzersiz programı Tablo 3-1'de yer almaktadır.



Şekil 3-5: a. Kalça – diz fleksiyon egzersizi

b. Açık kinetik zincirde diz kilidi, düz bacak kaldırma egzersizi



Şekil 3-6: Quadriceps kuvvetlendirme ve terminal diz ekstansiyonu egzersizleri



Şekil 3-7: a. Köprü egzersizi b. Gastroknemius germe egzersizi

Tablo 3.1: Yapılandırılmış egzersiz programı detayları

0-3. Hafta	
İzometrik quadriceps set egzersizi	10 tekrar / 2 set
Aktif / aktif asistif kalça-diz fleksiyon egzersizi	10 tekrar / 2 set
Terminal diz ekstansiyonu	10 tekrar / 2 set
Eklem mobilizasyonu: Patellar mobilizasyon	2 dk
Gluteal kuvvetlendirme: Düz bacak kaldırma flex/abd,	10 tekrar / 2 set
Köprü egzersizi	10 tekrar / 2 set
Midye egzersizi	10 tekrar / 2 set
Kalça addüktör kuvvetlendirme	10 tekrar / 2 set
Hamstring / Gastroknemius germe	30 sn / 5 tekrar

3-6. Hafta	
Dirençli kalça-diz fleksiyon egzersizi (Egzersiz lastiği ile)	10 tekrar / 2 set
Dirençli quadriceps kuvvetlendirme egzersizi (Egzersiz lastiği ile)	10 tekrar / 2 set
Sandalye arkasında terminal diz ekstansiyonu (Egzersiz lastiği ile)	10 tekrar / 2 set
Eklem mobilizasyonu: Patellar mobilizasyon	2 dk
Mini squat egzersizi	10 tekrar / 2 set
Ayakta kalça çevresi kuvvetlendirme egzersizleri	10 tekrar / 2 set
Hamstring / Gastroknemius germe	30 sn / 5 tekrar
Haftada 2 kez, fizyoterapist gözetiminde	



Şekil 3-8: Diz çevresi kuvvetlendirme egzersizleri



Şekil 3-9: Kalça çevresi kuvvetlendirme egzersizleri



Şekil 3-10: Ayakta kalça çevresi kuvvetlendirme egzersizleri

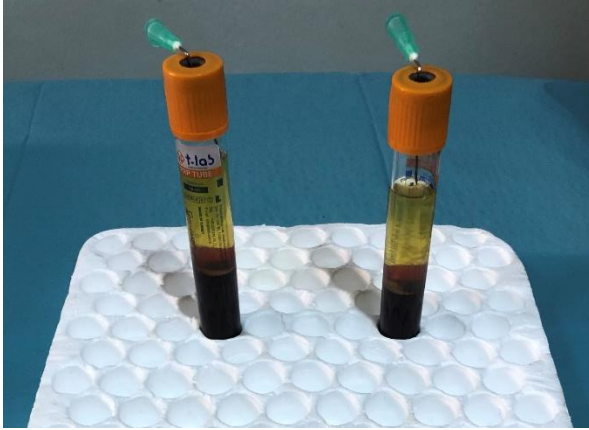
3.3.2.2. PRP Tedavisi

Çalışma kapsamında birinci grup (PRP + Egzersiz) ve üçüncü gruptaki (Sadece PRP) hastaların tedavisinde aynı özelliklerde PRP prosedürü kullanıldı. PRP uygulaması proje kapsamında temin edilen kitler (T-Lab, T-Biotechnology, İstanbul, Türkiye) kullanılarak, araştırma ekibinde yer alan ortopedi ve travmatoloji uzmanı hekim tarafından hazırlandı. PRP hazırlama prosedürü ve uygulamalar İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. PRP üretim prosedürü için venöz kan almak üzere, kontaminasyon riski bulunmayan

özel kitler içerisindeki gama steril vakumlu tüpler ve kan alma seti kullanıldı. Her bir hastadan içinde 0.9 ml %3,2'lik sodyum sitrat bulunan tüplere 8'er ml kan alındı. Tüpler karşılıklı gelecek şekilde swing-out rotor (açılır-salınacak tipi) santrifüje yerleştirildi, santrifüj ayarı 830 G (rcf) ve 4 dakika olarak ayarlandı. Santrifüj işlemi sonrasında her bir tüpten 2,5 cc PRP ürünü toplandı ve elde edilen PRP steril koşullar altında enjeksiyon yoluyla hastalara uygulandı. Her iki gruptaki hastalara dozlar arasında birer hafta süre olacak şekilde, toplam 3 doz uygulama yapıldı.



Şekil 3-11: Çalışma kapsamında kullanılan PRP kiti



Şekil 3-12: Santrifüj işlemi sonrası elde edilen PRP ürünü

Bu protokol ile yüksek platelet kurtarma oranı ve yüksek saflıkta PRP elde edilmesi amaçlanmıştır ve santrifüj işlemi sonrasında “buffy coat” tabakası oluşmaz. Elde edilen ürünün kalitesi ve standardizasyonu bakımından uygulama öncesinde hastalardan alınan kan örneği ve santrifüj işlemi sonrası elde edilen PRP ürünü örneği

analiz edildi. PRP ürünlerinin sınıflandırılması amacıyla literatürde önerilen DEPA sınıflandırması dört farklı bileşene dayanmaktadır: (1) Enjekte edilen trombositlerin dozu (D-Dose), (2) Üretimin verimliliği (E- Efficiency), (3) Elde edilen PRP'nin saflığı (P-Purity), (4) Aktivasyon süreci (A-Activation). Bu parametrelerin hesaplanması için hem tam kan hem de PRP için alınan kan ve enjekte edilen PRP ürünü verileriyle ilişkili tam hücre sayımları yapılması gerekmektedir (129). Bu çalışma kapsamında hastalara DEPA analizi uygulanmış olup, ilgili sonuçlar Tablo 3.2'de sunulmaktadır. Elde edilen sonuçlar elde edilen PRP ürünün genel olarak orta dozda, düşük verimlilikte ve çok yüksek saflıkta olduğunu göstermektedir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Çalışma kapsamında yapılan DEPA analizi sonuçları

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
D - Enjeksiyon Dozu	B	C	C	B	B	C	B	C	C	C
E - Verimlilik	C	C	C	C	B	B	C	C	C	C
P - Saflık	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
A - Aktivasyon	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

DEPA classification								
Dose of injected platelets (billions)			Efficiency of the process (platelet recovery rate %)			Purity of the PRP (relative composition in platelets %)		
A	>5	Very high dose	A	>90	High	A	>90	Very pure PRP
B	3–5	High dose	B	70–90	Medium	B	70–90	Pure PRP
C	1–3	Medium dose	C	30–70	Low	C	30–70	Heterogeneous PRP
D	<1	Low dose	D	<30	Poor	D	<30	Whole blood PRP

Uygulama öncesinde hasta eğitimi verilerek doğru istirahat pozisyonu öğretildi. PRP uygulaması sonrasında tüm hastalardan ilk 7 gün diz eklemi üzerine doğrudan ve aşırı yüklenmelerden kaçınmaları önerildi. Birinci gruptaki hastalar PRP uygulamasına ek olarak Tablo 3-1'de sunulan yapılandırılmış egzersiz programı ile tedavi edildiler. Bu gruptaki hastalar uygulama sonrası 0-3 gün egzersiz yapmayıp, uygulamayı takip eden 4. gün itibarıyla egzersiz programına katıldılar. Üçüncü gruptaki hastalar ise herhangi bir egzersiz müdahalesi almaksızın, dozlar arasında birer hafta süre olacak şekilde, toplam 3 doz PRP uygulaması ile tedavi edildi.

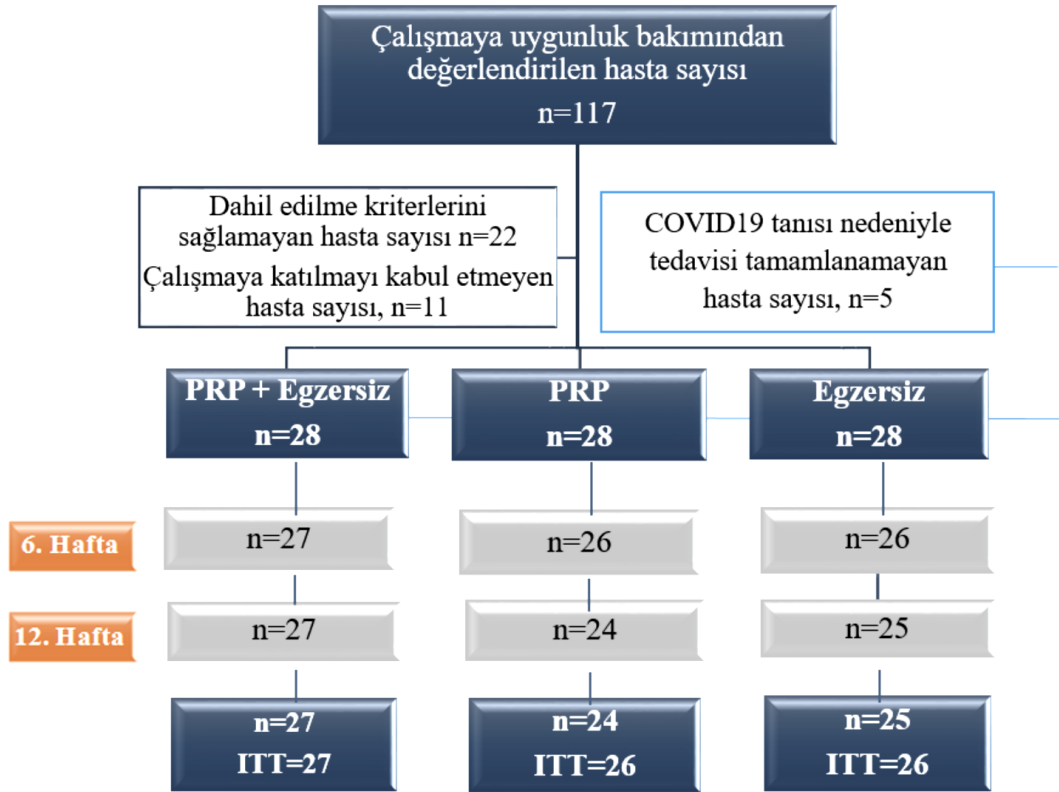
3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 bilgisayar programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro Wilk Testi” ile analiz edildi. Analiz sonuçları skewness, kurtosis değerleri kullanılarak yorumlandı (130, 131). Tüm veriler normal dağılıma uyduğundan analizlerde parametrik testler kullanıldı. İstatistiksel olarak analiz edilen değişkenler ortalama (ort) ve standart sapma (ss) değerleri ile tanımlandı. Kategorik veriler ise yüzde (%) ve kişi sayısı (n) olarak ifade edildi.

Her iki grupta yer alan hastaların başlangıçtaki demografik özellikleri “One way ANOVA” testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farkının karşılaştırılması için “pearson ki-kare testi” kullanıldı. Değerlendirme parametrelerinin karşılaştırılmasında ana faktörler, grup (PRP+Egz, PRP, Egz) ve zaman (tedavi öncesi, 6. hafta, 12. hafta) olmak üzere “3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA” testi kullanıldı. Post hoc testlere ihtiyaç duyulduğunda Tukey analizi kullanıldı. Eksik veriler için “Intention to Treat (ITT)” analizi 5 olasılık üzerinden yapıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 117 olgu değerlendirilmiş; dahil edilme kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 84 hasta tedaviye alınmış ve sonuçları istatistiksel analizlerde kullanılmıştır. Gönüllüler randomize olarak gruplara tahsis edildikten ve tedavi süreci başladıktan sonra 5 hasta (Egz ve PRP gruplarından 2şer, PRP+Egz grubundan 1 hasta) COVID19 tanısı alarak tedavi sürecini tamamlamadan çalışmadan ayrıldı ve 79 hastanın tedavisi tamamlandı. Tedavi sonrası 12. hafta izleminde değerlendirmeye gelmeyen 3 hasta (PRP grubu 2 hasta, Egz grubu 1 hasta) çalışmadan düştü ve 76 hasta ile çalışma tamamlandı (Şekil 4-1).



Şekil 4-1: Hasta akış diyagramı

4.1. Başlangıç Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Grupların başlangıç demografik özelliklerinin dağılımları ve karşılaştırmaları Tablo 4.1’de, başlangıç klinik özelliklerinin dağılımları ve karşılaştırmaları ise Tablo 4.2’de ve Tablo 4.3’de sunulmaktadır. Grupların başlangıç demografik özellikleri ve klinik özellikleri bakımından benzer özellikte oldukları bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.1: Grupların Başlangıç Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PRP+Egz ort $\pm$ ss (min-maks)	PRP ort $\pm$ ss (min-maks)	Egz ort $\pm$ ss (min-maks)	P
Yaş, yıl	54,48 $\pm$ 7,27 (43-75)	55,46 $\pm$ 6,89 (44-73)	57,81 $\pm$ 9,26 (40-72)	0,26
Boy, m	1,63 $\pm$ 0,07 (1,51-1,81)	1,64 $\pm$ 0,09 (1,45-1,94)	1,61 $\pm$ 0,07 (1,50-1,80)	0,45
Kilo, kg	74,85 $\pm$ 11,32 (55-100)	80,96 $\pm$ 9,22 (65-105)	71,58 $\pm$ 10,47 (54-96)	0,29
Vücut Kitle İndeksi	27,99 $\pm$ 3,72 (22,31-34,56)	29,10 $\pm$ 3,60 (23,17-34,09)	27,46 $\pm$ 3,98 (22,48-34,46)	0,31

Tablo 4.2: Grupların Klinik Özelliklerinin Dağılımı

	PRP+Egz (n=28)	PRP (n=28)	Egz (n=28)
Cinsiyet <i>Kadın/Erkek</i>	22/6	20/8	22/6
Etkilenen Taraf <i>Sağ/Sol</i>	12/16	13/15	15/13
Ek Kronik Hastalık			
<i>Yok</i>	12	10	13
<i>Hipertansiyon</i>	4	2	2
<i>Diabet</i>	1	2	1
<i>Kalp Hastalığı</i>	3	2	0
<i>Diğer</i>	2	2	1
<i>Birden çok</i>	6	10	11
Sigara			
<i>Evet/Hayır</i>	7/21	9/19	6/22

Tablo 4.3: Grupların Başlangıç Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PRP+Egz ort±ss	PRP ort±ss	Egz ort±ss	P
NPRS	6,97±0,98	6,88±1,21	6,77±0,99	0,77
Diz Fleksiyonu, °	130,76±8,85	131,15±5,71	130,69±5,87	0,56
Diz Ekstansiyonu, °	-0,76±2,21	-0,96±2,83	-0,38±1,359	0,63
10 m Yürüme Testi Süresi, sn	11,63±2,76	12,01±3,32	11,59±2,17	0,83
10 Basamak Testi Süresi, sn	28,72±6,38	29,75±10,05	26,74±7,38	0,38
WOMAC Total Skoru	42,35±16,98	46,15±14,43	41,91±11,98	0,51
SF-12 Fiziksel Skoru	38,55±9,02	34,41±7,91	35,33±7,04	0,12
SF-12 Mental Skoru	38,40±10,21	37,60±10,52	38,47±11,09	0,94

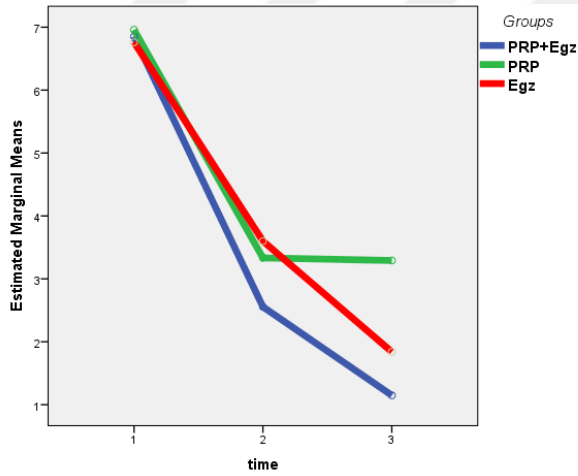
4.2. Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

4.2.1. Ağrı

Hastaların ağrı değişimlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.4'te ve Şekil 4.2'de gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre zaman ana etkisi ($p<0,0001$) ve grup x zaman interaksyonu ($p<0,0001$) anlamlı olarak farklı bulundu. Post hoc test sonuçlarına göre ise PRP+Egz grubu, PRP grubundan ($p=0,001$) anlamlı olarak üstün idi.

Tablo 4.4: Ağrı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Ağrı NPRS (0-10)	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	Etki Büyüklüğü		3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				d	r	P (Grup içi)	P (İteraksiyon)
PRP+Egz	6,85±0,90	2,56±1,57	1,15±0,94	6,19	0,95	0,0001*	0,0001*
PRP	6,96±1,23	3,33±1,30	3,29±1,60	2,57	0,78		
Egz	6,76±1,01	3,60±0,86	1,84±1,10	4,65	0,91		
One way ANOVA	p=0,91	p=0,001*	p=0,0001*				



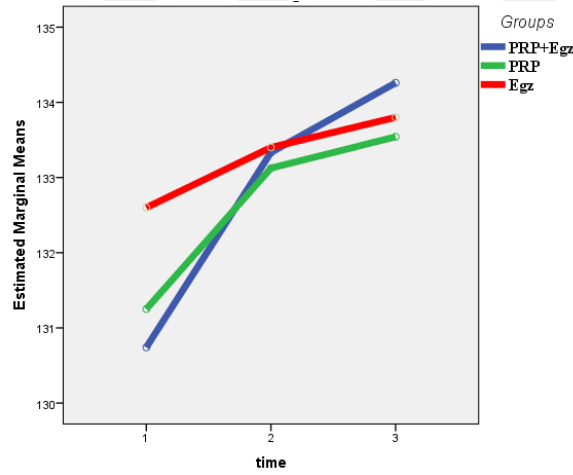
Şekil 4-2: Ağrı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

4.2.2. Eklem Hareket Açıklığı

Hastaların fleksiyon eklem hareket açıklığı değişimlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.5'te ve Şekil 4.3'te gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre zaman ana etkisi ($p=0,002$) anlamlı iken; grup x zaman interaksiyonu anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Fleksiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

EHA o Fleksiyon	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				P (Grup içi)	P (İnteraksiyon)
PRP+Egz	130,76±8,85	133,33±3,66	134,26±3,01	0,002*	0,63
PRP	131,15±5,71	133,13±4,61	133,54±4,29		
Egz	132,69±5,87	133,40±4,26	133,80±2,98		
One way ANOVA	p=0,59	p=0,97	p=0,75		

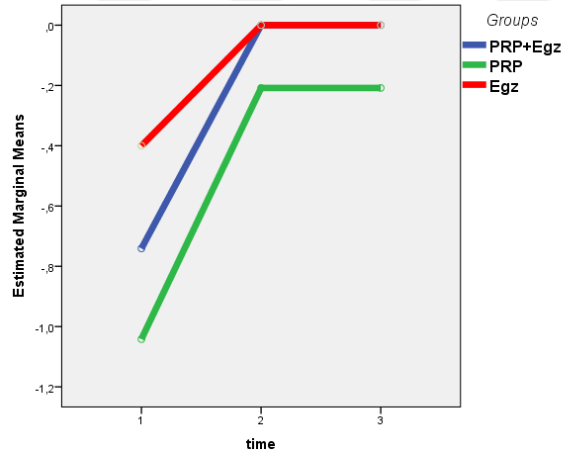


Şekil 4-3: Fleksiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Grupların ekstansiyon eklem hareket açıklığı değişimlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.6’da ve Şekil 4.4’te gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre zaman ana etkisi ($p=0,01$) anlamlı iken; grup x zaman interaksiyonu anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 4.6: Ekstansiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

EHA o Ekstansiyon	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				P (Grup içi)	P (İnteraksiyon)
PRP+Egz	-0,74±2,28	0,00±0,00	0,00±0,00	0,01*	0,77
PRP	-1,04±2,94	-0,21±1,02	-0,21±1,02		
Egz	-0,40±1,38	0,00±0,00	0,00±0,00		
One way ANOVA	p=0,64	p=0,34	p=0,34		



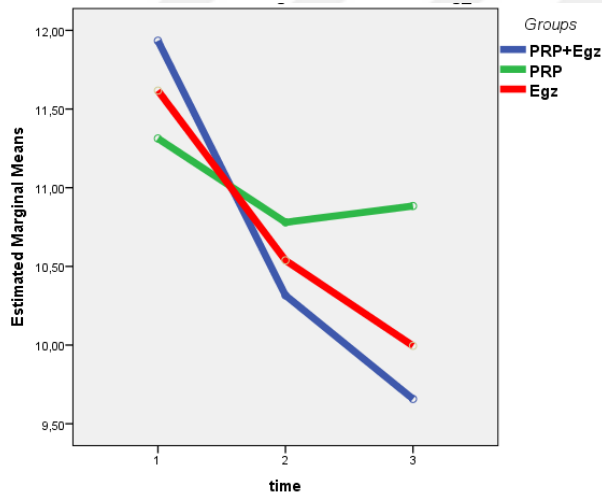
Şekil 4-4: Ekstansiyon eklem hareket açıklığı sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

4.2.3. Fonksiyonel Performans Testleri

Fonksiyonel Performans Testleri olarak 10 metre yürüme testi süresi ve 10 basamak çıkma testi süresi kullanıldı. Hastaların 10 metre yürüme testi süresi değişimlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.7’de ve Şekil 4.5’te gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre zaman ana etkisi ($p<0,0001$) ve grup x zaman interaksiyonu ($p<0,0001$) anlamlı olarak farklı bulundu.

Tablo 4.7: 10 metre yürüme testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Fonksiyonel Performans Testi 10mYT, sn	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	Etki Büyüklüğü		3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				D	r	P (Grup içi)	P (İnteraksiyon)
PRP+Egz	11,93±2,91	10,31±1,86	9,65±1,75	0,94	0,42	0,0001*	0,0001*
PRP	11,31±1,88	10,78±1,78	10,88±1,56	0,24	0,12		
Egz	11,63±2,21	10,53±1,94	9,99±1,66	0,83	0,38		
One way ANOVA	p=0,84	p=0,57	p=0,02*				

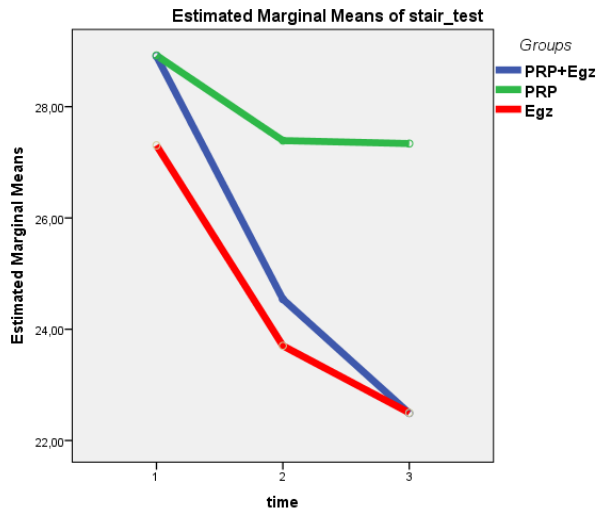


Şekil 4-5: 10 metre yürüme testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların 10 basamak çıkma testi süresi değişimlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.8’de ve Şekil 4.6’da gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre zaman ana etkisi ($p<0,0001$) ve grup x zaman interaksiyonu ($p<0,0001$) anlamlı olarak farklı bulundu.

Tablo 4.8: 10 basamak çıkma testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Fonksiyonel Performans Testi 10BÇT, sn	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	Etki Büyüklüğü		3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				d	r	P (Grup içi)	P (İnteraksiyon)
PRP+Egz	28,90±6,28	24,54±4,51	22,49±4,01	1,21	0,51	0,0001*	0,0001*
PRP	28,92±7,17	27,39±7,07	27,33±6,23	0,23	0,11		
Egz	27,30±7,17	23,70±6,98	22,42±7,83	0,65	0,30		
One way ANOVA	p=0,57	p=0,28	p=0,02*				



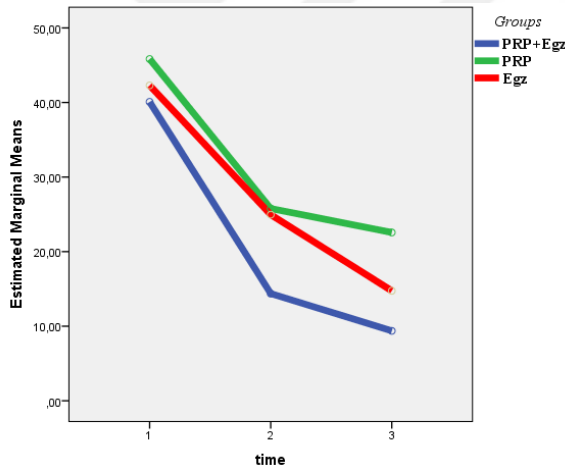
Şekil 4-6: 10 basamak çıkma testi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

4.2.4. WOMAC Osteoartrit İndeksi

Grupların WOMAC Osteoartrit İndeksi değişimlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.9’da ve Şekil 4.7’de gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre zaman ana etkisi ($p<0,0001$) ve grup x zaman interaksiyonu ($p=0,009$) anlamlı olarak farklı bulundu. Post hoc test sonuçlarına göre ise PRP+Egz grubu PRP grubundan anlamlı olarak üstün bulundu ($p=0,006$).

Tablo 4.9: WOMAC Osteoartrit İndeksi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Fonksiyon WOMAC	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	Etki Büyüklüğü		3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				d	r	P (Grup içi)	P (İnteraksiy on)
PRP+Egz	40,08±17,03	14,37±10,11	9,37±6,57	2,37	0,76	0,0001*	0,009*
PRP	45,83±15,01	25,78±17,11	22,56±16,77	1,46	0,59		
Egz	42,29±12,07	24,95±9,91	14,75±7,97	2,69	0,80		
One way ANOVA	p=0,42	p=0,01*	p=0,001*				



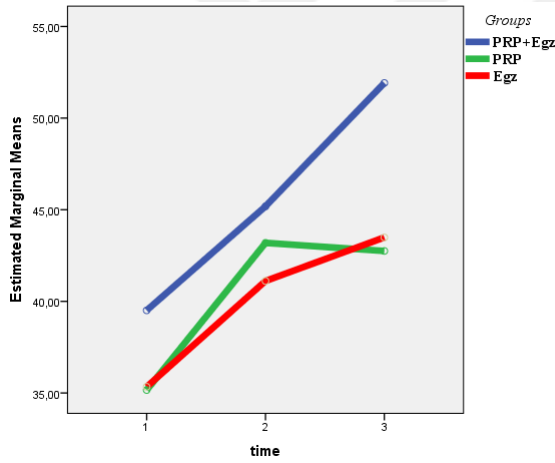
Şekil 4-7: WOMAC Osteoartrit İndeksi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

4.2.5. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi SF-12 Ölçeği

Hastaların SF12 PCS değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.10'da ve Şekil 4.8'de gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre zaman ana etkisi ($p<0,0001$) ve grup x zaman interaksiyonu ($p=0,001$) anlamlı olarak farklı bulundu. Post hoc test sonuçlarına göre ise PRP+Egz grubu hem PRP grubundan ($p=0,01$) hem de Egz grubundan ($p=0,02$) anlamlı olarak farklı bulundu.

Tablo 4.10: SF12 PCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Yaşam Kalitesi SF12 PCS	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	Etki Büyüklüğü		3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				d	r	P (Grup içi)	P (İnteraksiyon)
PRP+Egz	39,51±8,85	45,18±5,90	51,91±6,63	1,58	0,62	0,0001*	0,001*
PRP	35,16±7,65	43,19±9,03	42,74±7,82	0,97	0,43		
Egz	35,33±7,04	41,11±7,87	43,48±7,06	1,15	0,50		
One way ANOVA	p=0,18	p=0,20	p=0,0001*				

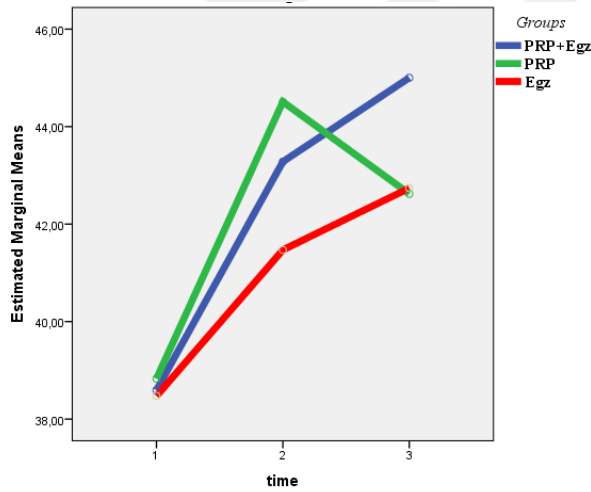


Şekil 4-8: SF12 PCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Grupların SF12 MCS değişimlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.11’de ve Şekil 4.9’da gösterildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre grup ana etkisi ve grup x zaman interaksiyonu anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 4.11: SF12 MCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Yaşam Kalitesi SF12 MCS	Başlangıç	6. Hafta	12. Hafta	3x3 Mixed Model Repeated Measures ANOVA	
				P (Grup içi)	P (İnteraksiyon)
PRP+Egz	38,59±11,16	43,28±8,73	45,00±10,31	0,0001*	0,45
PRP	38,82±10,04	44,50±8,67	42,62±9,79		
Egz	38,47±11,09	41,46±10,26	42,73±8,67		
One way ANOVA	<i>p=0,94</i>	<i>p=0,51</i>	<i>p=0,62</i>		

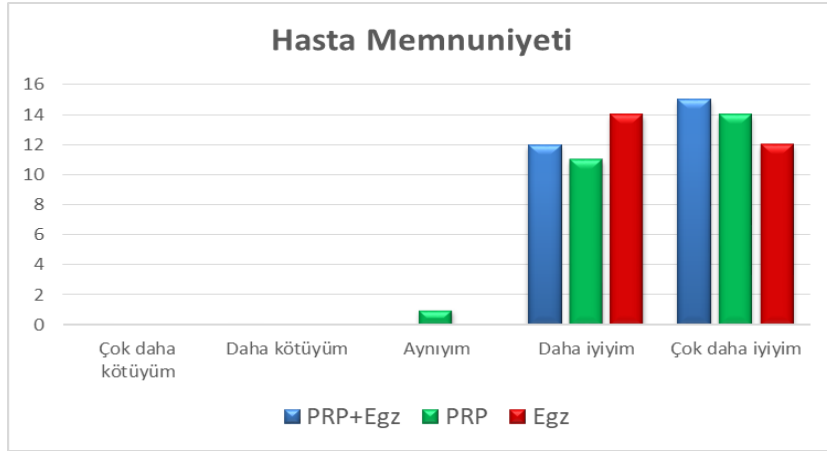


Şekil 4-9: SF12 MCS sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

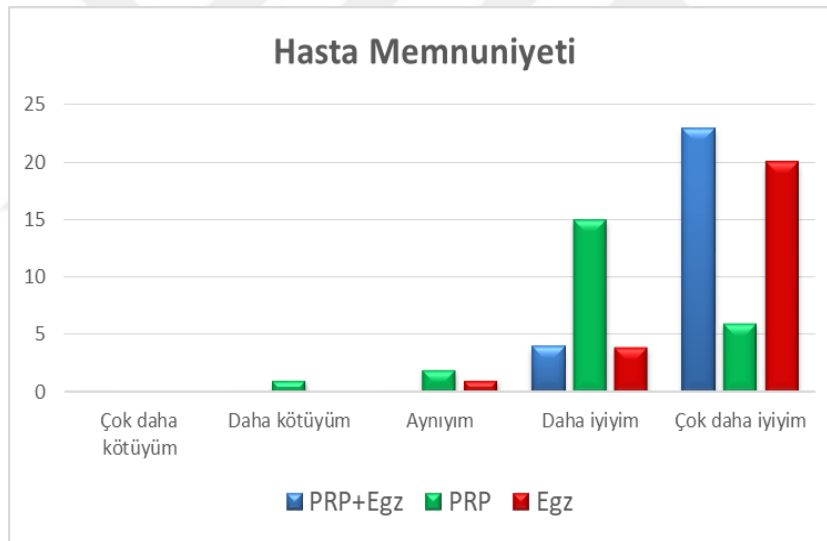
4.2.6. Global Değişim Ölçeği (Global Rating of Change Scale-GRC)

Hasta memnuniyetini ölçmek için 6. ve 12. haftada uygulanan GRC'ye verilen yanıtlar analiz edildi. Altıncı haftada grupların memnuniyet bakımından benzer olduğu ($\chi^2=2,72$; $p=0,60$); 12. haftada ise gruplar arasındaki farkın egzersiz içeren gruplar lehinde anlamlı olduğu bulundu ($\chi^2=24,38$; $p=0,001$). PRP+Egz grubunun %84,6'sı ve Egz grubunun %80'i "çok daha iyiyim" yanıtını verirken, PRP grubunda bu yanıtı

verenlerin oranının %25’de kaldığı görüldü. PRP grubunun çoğunluğunun (%62,5) daha iyiyim yanıtını verdiği görüldü (Şekil 4-10).



Şekil 4-10: Hasta memnuniyeti bakımından grupların 6. haftadaki dağılımı



Şekil 4-11: Hasta memnuniyeti bakımından grupların 12. haftadaki dağılımı

4.2.7. Yan Etki

Hiçbir katılımcıda ciddi yan etki görülmedi; bildirilen yan etkiler minör ve geçici idi. Enjeksiyon sonrası hafif ağrı (PRP+Egz grubu, n=4; PRP grubu, n=7) ve sertlik hissi (PRP+Egz grubu, n=3; PRP grubu, n=5) bildirildi.

5. TARTIŞMA

Diz OA tedavisinde PRP ve süpervize egzersiz uygulamalarının birlikte kullanımının klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amacıyla yürütülen bu tez çalışmasında, evre II ve III OA tanılı hastalar PRP ve egzersiz, sadece PRP ve sadece egzersiz gruplarına ayrılarak tedavileri ve takipleri yapıldı. Randomize, kontrollü ve tek kör klinik çalışma olarak planlan bu araştırmada grupların ağrı, eklem hareket açıklığı, fonksiyonel durum, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti bakımından tedavi öncesi, 6. hafta ve 12. haftalardaki farklılıkları rapor edildi. Çalışma sonuçları incelendiğinde gruplar arasında ağrı, 10 metre yürüme testi ve 10 basamak çıkma testi sürelerinde, WOMAC skorunda ve SF12 fiziksel komponentinde anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. İleri analiz sonuçları incelendiğinde ise ağrı, WOMAC skoru ve hasta memnuniyeti bakımından PRP+Egz grubunun, PRP grubundan anlamlı şekilde üstün olduğu; SF12 fiziksel komponenti bakımından ise PRP+Egz grubunun hem PRP grubundan hem de Egz grubundan anlamlı şekilde üstün olduğu görüldü.

OA için hastalık etkilerini geriye döndüren kesin bir tedavi olmamakla birlikte, önerilen mevcut tedavilerin büyük kısmı kısa vadeli klinik etkiler oluşturmaktadır. Bu tedaviler çoğunlukla hastalık sürecini yavaşlatmaya odaklanarak; ağrıyı kontrol etmek/azaltmak, eklem hareket açıklığını korumak ve fonksiyonel limitasyonları önlemek gibi semptomatik faydalar sağlamaktadır (7, 8). Diz osteoartritinin tedavisi multimodaldır ve farmakolojik ya da farmakolojik olmayan yaklaşımların birlikte kullanıldığı kombine tedavilerin daha fazla yarar sağladığı bildirilmektedir (22, 110). Çalışmamızda nonfarmakolojik yöntemlerin başında gelen egzersiz tedavisi ile intra-artiküler enjeksiyon uygulamaları arasından, popülerliği gün geçtikçe artan PRP tedavisinin birlikte uygulanmasının etkinliği incelendi. Bu çalışmada günümüzde sıklıkla uygulanan PRP prosedürünün, literatürde önerildiği şekilde denetimli egzersiz tedavisi ile birlikte kombine tedavi olarak uygulanmasının etkinliği araştırıldı.

Literatürde yer alan klinik rehberlerde, yapılandırılmış egzersiz programları OA için temel tedaviler arasında yer almaktadır (9, 10). Kırk dört randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir cochrane derlemesinde, diz osteoartriti olan kişilerde, kara temelli terapötik egzersizlerin ağrıyı önemli ölçüde azalttığı ve fiziksel fonksiyonu ve

yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada egzersizin ağrı ve fonksiyon üzerindeki yararlarının, tedavinin tamamlanmasından sonra en az 2 ila 6 ay kadar devam ettiği bildirilmiştir (3). Egzersiz tedavisinin, ciddi yan etkiler olmaksızın en az farmakolojik ağrı kesici ilaçlar kadar etkili ağrı kontrolü sağladığı; ayrıca, bu terapötik etkilerin başlangıçtaki ağrı yoğunluğundan ve radyografik OA şiddetinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (71). Egzersiz tedavisi hastanın tercihlerine ve ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir, ancak literatürde yeterli klinik faydanın elde edilmesi için en az haftada 2 seans ve 6 hafta süreyle yapılması gerektiği bildirilmiştir (71). Çalışmamızda literatüre uygun olarak, hem PRP+Egz grubunda hem de Egz grubunda yer alan hastalar 6 hafta süreyle, haftada 2 seans olmak üzere 12 denetimli seans egzersiz tedavisi aldılar. Uluslararası klinik rehberlerde önerildiği şekilde, kor tedavi olarak önerilen kara temelli egzersizler seçilerek yapılandırılmış, süpervize egzersiz programı her iki gruba uygulandı. Egzersizlerin seçiminde uluslararası klinik rehberlerin önerileri, klinikte en çok uygulanan egzersiz türleri ve hasta popülasyonumuzun demografik ve sosyokültürel özellikleri göz önüne alınmıştır.

OA patogenezinde ve semptomlarında rol oynayan biyolojik süreçleri değiştirme potansiyeline sahip, yüksek seviyelerde büyüme faktörleri ve sitokinler içeren güvenli bir otolog kan ürünü olan PRP diz OA tedavisinde umut vaat eden yöntemlerden biri olarak nitelendirilmektedir (1, 9). Biyoaktif proteinler ve büyüme faktörleri açısından zengin olan PRP, eklem içi ortamı değiştirerek hücre bazında iyileşmeyi, dokusal rejenerasyonu ve kondrojenезisi stimüle eder (132). Diz OA'sını tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmasına rağmen, PRP'nin klinik faydalarını destekleyen kanıtlar hala sınırlıdır. Bazı sistematik derleme çalışmaları, saline veya hyaluronik asit ile karşılaştırıldığında ağrı ve fonksiyon sonuçlarında PRP lehine olumlu farklılıklar bildirmektedir (133, 134). Aynı yayınlarda hafif ila orta derecede etkilenimi olan (Eyre II-III) hastalarda yararın en yüksek olduğunu öne sürülmektedir. Bununla birlikte, mevcut klinik kanıtlar yüksek biyas riski ve PRP üretim prosedüründeki standardizasyon eksikliği nedeniyle sınırlandırılmıştır. PRP'nin eklem yapısını etkileyip etkilemediği belirsizdir. Amerikan Romatoloji Koleji ve diğer önemli OA klinik kılavuzları, kesinliği çok düşük kanıtlar nedeniyle PRP'ye karşıt tavsiye bildirmekte ve kanıt düzeyi yüksek çalışmalara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (1, 9).

PRP çalışmalarına ait kanıtlarla ilgili en büyük sınırlama, çalışmalardaki PRP üretim prosedürünün standardize olmaması nedeniyle ulaşılan sonuçların farklı yöntemlerle elde edilen PRP ürünleri için geçerli olmamasıdır. PRP'nin gerçek etkinliğinin araştırılmasının önündeki bu bariyerin aşılması amacıyla literatürde çeşitli sistem ve sınıflamalar önerilmiştir (129, 135-138). DEPA sistemi önceki sınıflamalarda bulunmayan iki yeni kavram da (verimlilik ve saflık) içerdiğinden çalışmamızdaki PRP prosedürü ve elde edilen PRP'nin analizi yapılarak, bu sisteme göre sınıflandırıldı. Analizler sonucunda kullanılan PRP ürünün genel olarak orta dozda, düşük verimlilikte ve çok yüksek saflıkta olduğunu göstermektedir. Magalon, J. ve ark., piyasada bulunan mevcut PRP kitleri ile elde edilen ürünler için DEPA analizi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre PRP ürünlerinin “düşük doz, çok düşük verimlilik ve orta saflık” ile “çok yüksek doz, düşük verimlilik ve heterojen PRP” arasında değiştiği görüldü (129). Çalışma sonucunda elde edilen sonuçların genellenebilir olması ve prosedürün tekrarlanabilir olması bakımından DEPA analizi yapılmasının bu çalışmanın önemli bir üstünlüğü olduğu görüşündeyiz.

Meta-analiz çalışmalarının incelendiği bir sistematik derlemede PRP uygulamasına ilişkin dozlar arası süre, doz sayısı, çift santrifüj tekniğinin veya aktive edici ajanların kullanımının daha iyi sonuçlara yol açıp açmadığı net değildir (22). Ancak literatürde yeni katkılar sağlayan güncel çalışmalar bu konuda kanıtlar sunmaya başlamıştır. Diz OA tanılı hastalarda 3 doz PRP ve tek doz PRP uygulamasının karşılaştırıldığı güncel bir randomize kontrollü çalışmada, çoklu doz uygulamanın ağrı, fonksiyon ve EHA bakımından daha etkili olduğu rapor edilmiştir (139). Benzer şekilde Simental-Mendía ve ark., diz OA tanılı hastalarda 3 doz PRP uygulaması ile tek doz PRP uygulamasını karşılaştırmışlar ve 48 haftalık takip süresi sonunda 3 doz PRP uygulamasının daha etkili olduğunu bulmuşlardır (140). Yine güncel bir randomize kontrollü çalışmaya göre üç doz PRP uygulaması, bir yıllık takip sonunda tek ve çift doz uygulamaya göre anlamlı şekilde daha üstündür. Ayrıca yazarlar bir yılda elde edilen faydayı sürdürmek için muhtemelen tekrar dozlara ihtiyaç olacağını belirtmektedirler (141). Çalışmamızda literatürde önerildiği şekilde 3 doz PRP uygulaması tercih edilmiştir.

Bu tez projesi kapsamında gerçekleştirdiğimiz sistematik derleme çalışması ile PRP tedavisinden sonraki egzersiz ve diğer rehabilitasyon uygulamaları için literatürde

yer alan kanıtların incelenmesini amaçladık (PROSPERO, Registration number: CRD42021273290). Bu kapsamda Medline (PubMed), PEDro, Cochrane Library ve Web of Science veri tabanları, PRISMA rehberine uygun şekilde sistematik olarak tarandı. Elektronik veri tabanlarının taranması sonucunda, potansiyel olarak ilgili 886 çalışma bulundu. Duplikasyonlar kaldırıldıktan ve eleme süreci tamamlandıktan sonra dahil edilme kriterlerini karşılayan 76 çalışma analiz edildi. Çalışmaların çoğunun (n=51) PRP işleminden sonra bir egzersiz programı bildirmediği görüldü. Bunların yarısından azı dinlenme, buz, NSAII veya aktivite kısıtlaması gibi sadece işlem sonrası önerilerde bulunurken, çalışmaların önemli bir kısmının spesifik bir öneri veya egzersiz tanımlamadığı bulundu. Çalışmaların %32,89'unda ev egzersiz programları önerilmekte, ancak verilen programların detaylandırılmaması dikkat çekmektedir. Bu çalışmalarda ev egzersiz programlarının germe, kuvvetlendirme ve hareket açıklığı egzersizlerini içerdiği, ilerleyici bir özellik taşımadığı görüldü. OA yönetiminde egzersizin kanıtlanmış önemine rağmen, diz OA tanılı hastaların tedavisinde PRP uygulamasından sonra öneriler ve egzersiz protokolü hakkında kanıt eksikliği olduğu görüldü. Klinisyenlere rehberlik edecek geçerli ve tutarlı programların ortaya çıkarılmasına açık bir ihtiyaç olduğu bulundu. Bu sonuçlar göz önüne alındığında bu çalışmanın literatürdeki önemli bir eksikliği doldurabilme potansiyeline sahip olduğu görüşündeyiz.

Ağrı, osteoartritte hastayı tıbbi yardım aramaya yönlendiren en belirgin semptomdur ve mevcut tedaviler çoğunlukla ağrının giderilmesine odaklanır (142). Ağrı kontrolünün sağlanması hastanın günlük yaşam aktivitelerine devam edebilmesi ve yaşam kalitesinin artması açısından önemli olmakla birlikte, total diz artroplastisi gibi cerrahi yöntemlere duyulan ihtiyacı azaltmak açısından önemlidir. Çalışmamızda katılımcılar ağrı semptomu bakımından incelendiğinde, tüm grupların iyileşme yönünde değişim gösterdiği; gruplar karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark olduğu bulundu. Gruplar arasındaki bu farklılığın PRP+Egz grubunun PRP grubundan üstün olmasından kaynaklandığı ortaya konuldu. İki grup arasındaki ortalama farkın ise 2,14 olduğu görüldü. Literatürde NPRS'nin diz OA için tanımlanmış MCID değeri 1.5'dur (115). Bu bilgi eşliğinde PRP'nin egzersiz ile birlikte uygulanmasının, PRP'nin tek başına uygulanmasına kıyasla hem istatistik olarak hem de klinik olarak anlamlı olduğu ortaya konuldu. Diz OA tedavisinde egzersizin ağrı kontrolünde etkili olduğu yüksek kanıt düzeyinde bildirilmiş olup, klinik rehberlerde önerilmektedir (9, 74, 110). Bu nedenle birlikte uygulanan PRP ve egzersiz tedavisinin ortaya çıkardığı bu iyileşmenin

egzersizin etkinliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu sonuçlar ayrıca, PRP uygulamasının etkisini arttırması bakımından OA tedavisinde egzersizin öneminin altını çizmektedir.

Literatürde sadece PRP uygulamasının saline veya hyaluronik asit ile karşılaştırıldığında diz OA yönetiminde ağrıyı azaltmada özellikle kısa dönemde daha etkili olduğunu savunan çalışmalar bulunmaktadır (22, 133, 134, 143-146). Laudy ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analiz çalışmasında bu üstünlük bildirilirken, mevcut kanıtların yüksek yanlışlık riskinden dolayı bu sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiği bildirilmiştir (11, 147). Diğer yandan Amerikan Romatoloji Koleji ve diğer önemli OA klinik kılavuzları kesinliği olmayan, düşük düzeydeki kanıtlar nedeniyle PRP'ye karşıt tavsiye bildirmektedir (1, 9). Geniş katılımlı, güncel bir randomize kontrollü klinik çalışmada diz OA tanılı hastalarda sadece PRP uygulamasının saline uygulamasına göre ağrıyı azaltmada anlamlı bir fark ortaya koymadığı bildirilmiştir (148). Bu çalışmada 12. ayda gruplar arasındaki ortalama farklar kıyaslandığında ağrıyı azaltmada PRP grubunun saline grubuna göre -0,4/10 fark oluşturduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ağrı bakımından sadece PRP grubuna kıyasla sadece egzersiz uygulanan grubun -1,45/10 fark ortaya koyduğu bulundu. Bu bakımdan sadece PRP uygulamasının ağrı kontrolünde yeterli ve anlamlı etki ortaya çıkarmadığı görülmektedir.

Badr ve ark., PRP uygulamasına ek olarak hastalara ev egzersiz programı vermişler ve bu grubu sadece PRP ve sadece ev egzersiz programı grupları ile karşılaştırmışlardır (149). Bu çalışmada PRP ve ev egzersiz programının diğer iki gruba göre 1. ve 6. aylarda ağrıyı anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir. Hamstring, quadriceps ve kalf kaslarına germe ve kuvvetlendirme egzersizleri içeren bu ev egzersiz programının detayları sunulmamış olup, ne sıklıkla uygulandığı veya herhangi bir şekilde kontrolünün sağlanıp sağlanmadığı belli değildir. Çalışma sonuçlarının bizim sonuçlarımıza benzer olmasına karşın, sonuçların tam olarak kıyaslanması mümkün değildir. Bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda egzersizin kademeli ve yapılandırılmış bir program şeklinde, fizyoterapist gözetiminde ve kontrollü bir şekilde uygulanmış olması çalışmamızın üstün yanlarıdır. Angoorani ve ark., diz OA tanılı hastaları iki gruba ayırmış, 4 hafta arayla uygulanan 2 doz PRP ile 10 seans TENS (Transkutenöz Elektrik Stimülasyonu) ve egzersizin etkinliklerini karşılaştırmışlardır

(150). VAS aracılığıyla değerlendirilen ağrı skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir. PRP'ye ek olarak 2 haftalık ev egzersiz programı önerilen 2 hastanın sunulduğu bir vaka raporunda ise tek doz PRP ve ev egzersiz programının hastaların ağrılarını azalttığı bildirilmiştir (151). Semptomatik diz OA tanılı dört hastanın alındığı başka bir vaka serisinde ise hastalara lipo aspirasyon yöntemi ile elde edilen stromal vasküler fraksiyon hücreleri ve tek doz PRP intraartiküler olarak uygulanmış ve ek olarak su ve kara temelli egzersizlerden oluşan program verilmiştir (152). Uygulanan kombine tedavi ile hastaların ağrı değerlerinin azaldığı bildirilmiştir; ancak sonuçların hangi tedavinin etkisinden kaynaklandığı belirsizdir. Bozgeyik ve ark., tarafından yapılan pilot çalışmada evre I-III arası diz OA tanılı 11 kadına tek doz PRP enjeksiyonu yapılmış, enjeksiyonu takiben manuel terapi ve kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşan program uygulanmıştır. Çalışma sonucunda PRP'nin ağrıyı azaltmada etkili olduğu bildirilmiş olsa da, hastaların enjeksiyon öncesi değerlerinin sunulmamış olması ve herhangi bir karşılaştırma grubu bulunmaması sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (153). Çakmak ve ark., ise tek doz PRP uygulanan hastaları iki gruba ayırmış, bir gruba egzersiz uygularken diğer gruba herhangi bir müdahalede bulunmamışlardır (154). Gruplar karşılaştırıldığında istirahat sırasındaki ağrı değerleri bakımından fark olduğu, aktivite sırasındaki ağrı değerleri arasında ise fark olmadığı görülmüştür. Çalışmada istirahat ve aktivite sırasındaki bu farklılığın yorumlanmaması, başlangıç değerleri olarak PRP sonrası ölçümlerin kullanılması ve sadece 4 haftalık tedavi sonucunun rapor edilmesi bulguların dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir. Literatürde PRP ile egzersizin etkinliklerini karşılaştıran kaliteli kanıtlar bulunmaması çalışma sonuçlarının kıyaslanmasını güçleştirmekle birlikte, bu çalışmanın literatürdeki boşluğu giderme bakımından önemini ortaya koymaktadır.

Literatürde PRP'nin EHA üzerinde etkinliğini araştıran sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Yurtbay ve ark., PRP'yi saline uygulamasıyla karşılaştırmışlar; EHA kazanımında PRP'nin evre 3 OA hastalarında anlamlı fark oluşturduğunu rapor etmişlerdir (139). Badr ve ark., ortalama 31.8 derece diz fleksiyon limitasyonu bulunan diz OA tanılı hasta grubunda yaptıkları çalışmada, PRP ile birlikte ev egzersiz programı uygulanan grupta ve sadece ev egzersiz programı grubunda sadece PRP grubuna kıyasla anlamlı şekilde ROM kazanımı olduğunu bildirmişlerdir (149). Filardo ve ark., PRP ile hyalüronik asit uygulamalarını; Frogh ve ark., PRP ve kortikosteroid uygulamalarını diz

OA tanılı hastaların EHA artışı bakımından karşılaştırmışlardır (155, 156). Her iki çalışmada da EHA'yı artırdığını ancak gruplar arasında üstünlük bulunmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda EHA sonuçları bakımından gruplar arasında fark olmadığı bulundu, elde edilen sonuçlar bu yönüyle literatürle benzerlik gösterse de literatürdeki eksiklik eklem hareket açıklığı sonuçlarının karşılaştırılması bakımından da dikkat çekmektedir.

OA tanılı bireylerde görülen fonksiyon kayıpları morbidite nedenidir ve hastaların günlük yaşamlarını ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (2, 9). Bu nedenle diz OA tedavisinin önemli amaçlarından biri de bireyin fonksiyonel durumunu geliştirmek ve günlük yaşama katılımlarını normal seviyeye getirmektir. Fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi, çok boyutlu yapıları temsil ettiğinden karmaşıktır (157, 158). Bu nedenle fonksiyon değerlendirilmesinde hem hasta tarafından bildirilen hem de performansa dayalı sonuç ölçütleri kullanılmaktadır, ancak şu anda OA'lı kişiler için altın standart bir değerlendirme bulunmamaktadır. Bununla birlikte OA'lı kişilerde fonksiyonel sonuçları değerlendirirken hasta tarafından bildirilen ve performansa dayalı ölçümlerin her ikisinin tamamlayıcı olarak kullanılması önerilmektedir (159). Diz OA literatüründe en sık kullanılan hasta bildirimine dayalı ölçeklerden biri WOMAC skorudur. Çalışmamızda da fiziksel fonksiyon değerlendirmesi amacıyla WOMAC skoru kullanılmıştır. WOMAC skorunun diz OA tanılı hastalarda tanımlanan MCID değeri Williams ve ark. tarafından 8,8; Tubach ve ark tarafından 7,9 olarak rapor edilmiştir (160, 161). Çalışmamızda katılımcılar WOMAC skorları bakımından incelendiğinde, grupların zaman içerisindeki değişimleri arasında anlamlı fark olduğu bulundu. Gruplar arasındaki bu farklılığın PRP+Egz grubunun PRP grubundan üstün olmasından kaynaklandığı görüldü. İki grup arasındaki ortalama farkın ise 13,19 olduğu bulundu. Literatürde WOMAC skoru için bildirilen MCID değeri de göz önüne alındığında egzersiz ile birlikte uygulanan PRP'nin ortaya çıkardığı etkinin, tek başına uygulanan PRP'ye kıyasla hem istatistik olarak hem de klinik olarak anlamlı şekilde üstün olduğu bulundu. PRP+Egz grubunun Egz grubundan üstün olmaması ve Egz grubu ile PRP grubunun 12. haftadaki ortalama farkları kıyaslandığında Egz grubu lehine 7,81 puan fark olması dikkat çekicidir. Bu bulgu PRP+Egz grubunun PRP grubuna üstünlüğünün daha çok egzersizin etkisi ile oluştuğunu düşündürmektedir.

Diz OA tedavisinde PRP'nin etkinliğini araştıran sistematik derleme ve metaanaliz çalışmalarının çoğunlukla PRP ile saline veya diğer intraartiküler enjeksiyonları karşılaştıracak şekilde dizayn edildiği ve ayrıca fonksiyon değerlendirmesi amacıyla en sık kullanılan ölçeğin WOMAC skoru olduğu görüldü (11, 22, 133, 134, 146, 147). Bu çalışmalara göre PRP fonksiyon skoru bakımından diğer intraartiküler enjeksiyonlardan ya da saline uygulamasından daha üstündür. Ancak bu sonuçların yanlılık riski ve heterojenite nedeniyle dikkatli yorumlanması gerektiği önerilmiş ve yüksek kalitede yeni klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (147).

Literatürde sınırlı sayıda yer alan, PRP ve egzersizi karşılaştıran veya birlikte uygulayan çalışmalar incelendiğinde ise sonuçların bizim bulgularımızla benzer olduğu gözlenmiştir. Gilani ve ark., grade 3 diz OA tanılı 29 hastaya tek doz PRP'ye ek olarak diz için ROM, germe ve izometrik egzersizleri uygulamışlar, uygulama öncesi ve sonrası WOMAC skoru değerlendirme sonuçlarını analiz etmişlerdir (162). Yazarlar egzersiz ile birlikte uygulanan PRP'nin etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma herhangi bir karşılaştırma grubu içermemesi ve metodolojik zayıflıkları nedeniyle sonuçlarının çalışmamızın sonuçlarıyla kıyaslanması bakımından yeterli değildir. Badr ve ark., PRP uygulamasıyla birlikte ev egzersiz programı vermişler ve bu grubu sadece PRP ve sadece ev egzersiz programı grupları ile karşılaştırmışlardır (149). Bu çalışmada PRP ile birlikte verilen ev egzersiz programının diğer iki gruba göre 1. ve 6. aylarda WOMAC skorunda anlamlı değişim ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Evre I-III arası diz OA tanılı 11 kadının alındığı pilot çalışmada tek doz PRP enjeksiyonunu takiben manuel terapi ve kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşan program uygulanmıştır. Çalışma sonucunda WOMAC skorunda anlamlı gelişme olduğu bildirilmiş olsa da, çalışma sınırlılıkları bakımından sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir (153). Tek doz PRP uygulanan hastalara ek olarak egzersiz uygulamasının PRP sonrası uygulama yapılmayan grupla karşılaştırıldığı bir çalışmada, 4. haftada grupların WOMAC bakımından birbirine üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir (154). Takip ve uzun süreli değerlendirme sonuçlarının olmaması bu çalışmanın bulgularını sınırlandırmaktadır.

OA ile birlikte gelen ilerleyici fonksiyon kayıpları, hastaları en çok yürüme, merdiven inme ve çıkma, yokuş inme ve çıkma, yumuşak yerlere veya alçak yükseklikteki zeminlere oturma ve çömelme gibi günlük yaşamda sıklıkla kullanılan

hareketler sırasında kendini göstermektedir (2, 50). Diz OA literatüründe fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla WOMAC gibi hasta tarafından cevaplanan skorların yanı sıra fonksiyonel performans testlerinin de kullanıldığı görülmektedir (159, 163). Performansa dayalı fiziksel fonksiyon testleri tekrar, zaman veya mesafe açısından ölçülerek değerlendirilir (158). OARSI süreli performans testlerinin hasta tarafından bildirilen ölçekleri tamamlayıcı nitelikte olduğunu bildirmekte ve hem OA araştırmalarında ileriye dönük sonuç ölçütleri olarak ve hem de klinik uygulamada karar vermeye yardımcı olarak kullanılmalarını önermektedir (159). Çalışmamızda OARSI'nin tanımladığı fonksiyonel performans testlerinden süreli 10 m yürüme testi ve basamak testi kullanılmıştır. Çalışmamızın bulguları hem 10mYT süresi hem de basamak testi süresi bakımından gruplar arasında fark olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca test sürelerindeki en fazla gelişmenin PRP+Egz grubunda; en az gelişmenin ise PRP grubunda olması dikkat çekmektedir. Bu bakımdan fonksiyonel performans testlerinin sonuçları, çalışmamızdaki hem ağrı hem de WOMAC sonuçları ile tutarlılık göstermektedir.

Literatürde egzersiz tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmaların fonksiyonel performans testlerini sıklıkla kullandığı görülse de, PRP'nin etkinliğini araştıran çalışmalarda fonksiyonel performans testlerinin değerlendirilmesi ve raporlanması sınırlıdır (164-166). Dorio ve ark., diz OA tanılı hasta grubunda yaptıkları randomize kontrollü çalışmada PRP ile normal plazma ve saline enjeksiyonlarını 6. ve 12. haftalarda karşılaştırmışlar; zamanlı kalk ve yürü testi bakımından gruplar arasında fark bulamamışlardır (167). Bansal ve ark., diz OA tanılı hastaları PRP veya hyalüronik asit grubuna ayırarak 1 yıllık takip ile 6 dakika yürüme mesafesi bakımından incelemişlerdir (168). Elde edilen bulgulara göre PRP'nin hyalüronik asit grubuna göre 6 dakika yürüme testindeki ağrısız yürüme mesafeleri 1. yılda anlamlı şekilde daha üstün idi. Yazarlar ek olarak PRP grubundaki hastaların %24'ünün, hyalüronik asit grubundaki hastaların ise %11'inin üç ayda 30 m mesafesini kat etmede iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Forogh ve ark., ise PRP ile kortikosteroid enjeksiyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında 20 m yürüme süresi bakımından PRP'nin daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir (156). Lipo-aspirasyon yöntemi ile elde edilen stromal vasküler fraksiyon hücreleri ve tek doz PRP'nin intraartiküler olarak uygulandığı ve ek olarak egzersiz tedavisinden oluşan program ile semptomatik diz OA tanılı dört hastanın değerlendirildiği bir vaka serisinde hastaların süreli kalk ve yürü testi ve merdiven

çıkma testlerinde algılanan yorgunluk değerleri incelenmiştir (152). Çalışmada hastaların testler sırasındaki algılanan yorgunluk değerlerinin 6. ayda sifıra ulaştığı rapor edilmiştir. Bozgeyik ve ark., tarafından yapılan pilot çalışmada ise PRP sonrası manuel terapi ve egzersiz uygulanan 11 katılımcıda süreli kalk yürü testinde %16, basamak testi süresinde ise %31 gelişme olduğu ve ilk değerlere göre bu değişimin anlamlı olduğu rapor edilmiştir (153).

Günümüzde yaşam kalitesi sıklıkla üzerinde durulan önemli bir konudur. OA tanılı hastalarda görülen ağrı, eklem hareket açıklığı limitasyonları ve fiziksel fonksiyon kayıpları bireyin günlük yaşamını, aktivitelere katılımını ve toplumsal rollerini gerçekleştirmesini engellemektedir (169). Literatürde sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında OA tanılı bireylerde yaşam kalitesi skorlarının daha düşük olduğu ve fiziksel komponentin mental komponente göre daha çok etkilendiği bildirilmiştir (170). Diz OA semptomları hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürerek sosyal ilişkileri ve duygusal refahı olumsuz etkiler. Diz OA hastalarında yaşam kalitesini iyileştiren müdahalelerin belirlenmesi, bu hastalığın klinik, ekonomik ve sosyal yükünü hafifletebilir (169). Çalışmamızda hastalarımızın yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla SF-12 sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği tercih edildi. SF-12 ölçeğinin, diz OA sonrası artroplasti geçiren hastalarda kullanım için yeterli bir alternatif olduğu ve pratik ve kısa olması nedeniyle hem klinisyenler hem de hastalar için avantajlı olduğu bildirilmektedir (127). Çalışmamızda grupların yaşam kalitesinin mental komponenti bakımından istatistiksel olarak farklı olmadığı; fiziksel komponenti bakımından ise anlamlı farklılık olduğu bulundu. İleri analizler yaşam kalitesinin fiziksel komponentindeki bu farkın PRP+Egz grubundan kaynaklandığını; bu grubun diğer iki gruptan üstün olduğunu gösterdi.

PRP ile hyalüronik asit karşılaştırması yapan bir metaanaliz çalışmasında PRP'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkinliğini yorumlamak için yeterli veri olmadığı bildirilmiştir (171). Bennel ve ark., PRP ile saline uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında yaşam kalitesi bakımından PRP'nin herhangi bir üstünlüğü olmadığını rapor etmişlerdir (148). Şen ve ark., PRP uygulaması öncesi ve sonrası değerlendirdikleri 71 diz OA tanılı hastanın verilerine göre, PRP uygulamasının yaşam kalitesinin fiziksel kısmında anlamlı fark bulunurken mental kısmında anlamlı değişim olmadığını rapor etmişlerdir. Çakmak ve ark., tek doz PRP uygulanan hastaları iki gruba ayırmış, bir gruba egzersiz uygularken diğer gruba müdahalede bulunmamışlar ve 4. haftada grupları karşılaştırmışlardır (154). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde

gruplar arasında SF-12 fiziksel komponentinde anlamlı farklılık bulunurken, mental komponentte anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Fiziksel komponentte farklılık ortaya çıkarken mental komponentte fark olmamasının sebebinin tedavi programında sosyal destek, mental ve duygusal odaklanan uygulamaların yer almamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu tedavi yönlerini de içeren programların etkilerinin araştırıldığı çalışmaların planlanması faydalı olabilir.

Hasta memnuniyetinin tedavi başarısı açısından önemli bir sonuç ölçütü olduğu düşünülmektedir (128, 172). Çalışmamızda 6. ve 12. haftalarda hasta memnuniyetini değerlendirmek amacıyla global değişim ölçeği kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu ve en yüksek memnuniyet oranlarının sırasıyla PRP+Egz (%84,6) ve Egz (%80) gruplarında olduğu bulundu. PRP grubunda ise bu oranın %25 olduğu görüldü. Bununla birlikte hasta memnuniyeti bakımından en çok dikkat çeken sonuç 6. Haftada grupların memnuniyet düzeyleri benzerken; 12. haftada gruplar arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmasıdır. 12. haftada PRP grubunda memnuniyet düzeylerinin düştüğü ve egzersiz içeren gruplara göre etkinin daha kısa sürdüğü ortaya konulmuştur. Bennell ve ark., 2. ayda PRP grubunun memnuniyet oranının saline grubuna kıyasla anlamlı şekilde üstün olduğunu; ancak 12. ayda bu farkın ortadan kalktığını bildirmişlerdir (148). Patel ve ark., ise 6. Ayda PRP grubundaki memnuniyet oranını %67,3, saline grubundaki memnuniyet oranını %4.3 olarak rapor etmişlerdir (143). Tan ve ark., tarafından yayınlanan ve PRP ile hyalüronik asidi karşılaştıran sistematik derlemede ise 4 çalışmada hasta memnuniyetinin analiz edildiği, bu çalışmalara göre gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (171).

Çalışmamızda PRP ile egzersiz tedavilerinin birlikte uygulanmasının etkinliği araştırılırken, karşılaştırma grubu olarak hem sadece egzersiz hem de sadece PRP gruplarının bulunması çalışmanın güçlü yanlarından biridir. Çalışma sürecinde tüm hastaların egzersizlerinin aynı fizyoterapist gözetiminde; PRP enjeksiyonlarının aynı ortopedist tarafından ve aynı marka PRP kiti kullanılarak yapılmış olması tedavinin hastalar arasındaki standardizasyonunun sağlanması açısından önemlidir. Çalışmanın önemli güçlü yanlarından bir diğeri, PRP hazırlama prosedürü sonrası elde edilen ürünün kalite analizinin yapılması amacıyla DEPA sınıflandırmasının kullanılması ve böylelikle enjekte edilen ürünün standardizasyonunu açısından kontrolünün sağlanmasıdır. Egzersizlerin fizyoterapist gözetiminde yapılması ile olası hataların veya

eksikliklerin önlenmesi, hastaların katılım ve motivasyonlarının artırılması ve böylelikle egzersiz tedavisinin standardizasyonunun sağlanması, çalışmanın bir diğer güçlü yanıdır. Çalışmaya katılan hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. hafta ve tedavi sonrası 12. haftalarda, ağrı, eklem hareket açıklığı, fiziksel fonksiyon, yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti bakımından değerlendirilmişlerdir. Fiziksel fonksiyon değerlendirmesinde hem hasta bildirimine dayalı ölçek hem de sürekli fiziksel performans testleri tamamlayıcı şekilde kullanılmıştır. Değerlendirmede OARSI tarafından önerilen sonuç ölçümlerinin kullanılması güçlü yanlar arasında yer almaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk sırada çift körlüğün sağlanamaması yer almaktadır. Egzersiz uygulamasının doğası gereği hastaların ve terapistin körlüğünün sağlanması mümkün olmamaktadır. İkincisi, literatürde PRP hazırlama prosedürü için standardizasyon sağlanmadığından bu çalışmadan elde edilen sonuçlar diğer PRP prosedürleri için geçerli olmayabilir. Bu limitasyonun giderilmesi amacıyla dünyada olduğu gibi ülkemizde sıklıkla kullanılan hazır PRP kitleri kullanıldı ve elde edilen ürünün analizi için DEPA analizi yapıldı. Üçüncü olarak, bu çalışmada literatürde PRP'den daha fazla yarar gördüğü bildirilen hafif ve orta evreli diz OA hastaları tedaviye alındığı için elde edilen sonuçlar şiddetli OA durumunda geçerli olmayabilir. Son olarak, bu çalışmanın sonuçları metod bölümünde detaylı şekilde açıklanan egzersiz protokolü için geçerli olup, farklı türdeki egzersizleri içeren ve daha uzun süre ve sıklıkta uygulanan programlar için geçerli olmayabilir. Çalışmamızda literatürde kor tedavi olarak önerilen kara temelli egzersizler yapılandırılarak, 6 hafta boyunca haftada 2 seans şeklinde uygulandı. Egzersizlerin seçiminde uluslararası klinik rehberlerin önerileri, klinikte uygulanabilirliği yüksek egzersiz türleri ve hasta popülasyonumuzun demografik ve sosyokültürel özellikleri göz önüne alınmıştır.

Sonuç

Diz OA tedavisinde popülaritesi ve kullanımı giderek artan PRP enjeksiyonlarının tek başına uygulandığında ağrı, fonksiyon, yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti bakımından egzersiz tedavisine kıyasla hiçbir parametrede üstünlüğü olmadığı; etki büyüklükleri değerlendirildiğinde ise egzersiz uygulanan grupta bu parametrelerde daha fazla gelişim olduğu bulundu. Diğer yandan PRP enjeksiyonları

egzersiz programı ile birlikte uygulandığında OA hastalarının en önemli şikayetleri olan ağrı ve fonksiyon kayıpları bakımından etkisinin hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlı şekilde üstün olduğu görüldü. Egzersiz uygulanmasının ortaya çıkardığı bu farkın OA tedavisinin başarısını arttırmak bakımından oldukça önemli olduğu görüşündeyiz. Benzer şekilde yaşam kalitesi bakımından da egzersizle birlikte uygulanan PRP tedavisi, bu yöntemlerin ayrı ayrı uygulanmasından daha başarılıydı. Tedavi sürecinin en önemli çıktılarından olan hasta memnuniyeti özelinde bakıldığında ise 12. haftada en yüksek hasta memnuniyetinin egzersiz alan gruplarda olması; PRP grubundaki memnuniyetin ise zaman içinde azalma eğiliminde olması dikkat çekmektedir. PRP uygulamasının girişimsel prosedürü göz önüne alındığında ve elde edilen olumlu sonuçların daha uzun süreyle korunması bakımından diz OA tedavisinde egzersizin tercih edilmesi daha avantajlıdır. PRP uygulaması tercih edilecekse, tedavi başarısını ve etkinliğini arttırmak amacıyla bu uygulamanın egzersiz programıyla birlikte uygulanmasının önemi açıkça ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis care & research*. 2020;72(2):149-62.
2. Busija L, Bridgett L, Williams SRM, Osborne RH, Buchbinder R, March L, et al. Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010;24(6):757-68.
3. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *British journal of sports medicine*. 2015;49(24):1554-7.
4. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1323-30.
5. Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *The New England journal of medicine*. 2021;384(1):51-9.
6. Hsu H, Siwiec RM. Knee Osteoarthritis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
7. Schlenk EA, Xiaojun Shi B. osteoarthritis management.
8. Collins NJ, Hart HF, Mills KAG. Osteoarthritis year in review 2018: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and cartilage*. 2019;27(3):378-91.
9. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot E, Arden N, Bennell K, Bierma-Zeinstra S, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2019;27(11):1578-89.
10. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al., editors. An updated algorithm recommendation for the management of knee

osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2019: Elsevier.

11. Singh H, Knapik DM, Polce EM, Eikani CK, Bjornstad AH, Gursoy S, et al. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2021;03635465211029659.

12. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *International orthopaedics*. 2010;34(4):589-97.

13. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2014;42(1):35-41.

14. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(11):1627-37.

15. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR, et al. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2017;99(20):1769-79.

16. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(5):471-8.

17. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *BioMed research international*. 2013;2013:284873.

18. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7(1):33-42.

19. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011;39(10):2135-40.
20. Cerza F, Carnì S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012;40(12):2822-7.
21. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.* 2012;28(8):1070-8.
22. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR, Jr., et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.* 2015;31(11):2213-21.
23. Dold AP, Zywielski MG, Taylor DW, Dwyer T, Theodoropoulos J. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine.* 2014;24(1):31-43.
24. Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, Gregory AJ, Dunn WR, Spindler KP. The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2009;17(10):638-46.
25. Trigkilidas D, Anand A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2013;95(8):545-51.

26. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the world health organization*. 2003;81:646-56.
27. Gill TM. Do the tenets of late-life disability apply to middle age? *Annals of internal medicine*. 2017;167(11):818.
28. Woolf AD, Erwin J, March L. The need to address the burden of musculoskeletal conditions. Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2012;26(2):183-224.
29. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arıkan V, Dündar U, Oksüz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatology international*. 2005;25(3):201-4.
30. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(9):152.
31. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(1):26-35.
32. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2015;386(9991):376-87.
33. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan K. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(1):24-33.
34. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(9):769-81.
35. Consortium a, Collaborators a. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *The Lancet*. 2012;380(9844):815-23.
36. Hochberg MC, Yerges-Armstrong L, Yau M, Mitchell BD. Genetic epidemiology of osteoarthritis: recent developments and future directions. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(2):192.

37. Messina OD, Vidal Wilman M, Vidal Neira LF. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. *Aging clinical and experimental research*. 2019;31(6):807-13.
38. Barbour K, Hootman J, Helmick C, Murphy L, Theis KA, Schwartz T, et al. Meeting physical activity guidelines and the risk of incident knee osteoarthritis: A population-based prospective cohort study. *Arthritis care & research*. 2014;66(1):139-46.
39. Felson DT, Niu J, Clancy M, Sack B, Aliabadi P, Zhang Y. Effect of recreational physical activities on the development of knee osteoarthritis in older adults of different weights: the Framingham Study. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;57(1):6-12.
40. Zhang Y, Niu J, Felson DT, Choi HK, Nevitt M, Neogi T. Methodological challenges in studying risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Arthritis care & research*. 2010;62(11):1527.
41. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis*. 2011;2011.
42. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TIL. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(8):678-83.
43. Muthuri S, McWilliams D, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(11):1286-93.
44. Neogi T, Bowes MA, Niu J, De Souza KM, Vincent GR, Goggins J, et al. Magnetic resonance imaging-based three-dimensional bone shape of the knee predicts onset of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(8):2048-58.
45. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Felson D, Guermazi A, Roemer F, et al. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the MOST study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):235-40.

46. Felson DT, Niu J, Gross KD, Englund M, Sharma L, Cooke TDV, et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(2):355-62.
47. Harvey WF, Yang M, Cooke TD, Segal NA, Lane N, Lewis CE, et al. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2010;152(5):287-95.
48. Wang Y, Wluka AE, Berry PA, Siew T, Teichtahl AJ, Urquhart DM, et al. Increase in vastus medialis cross-sectional area is associated with reduced pain, cartilage loss, and joint replacement risk in knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(12):3917-25.
49. Vincent TL. Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix. *Current opinion in pharmacology*. 2013;13(3):449-54.
50. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instructional Course Lectures-American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;54:465.
51. Kim HA, Cho ML, Choi HY, Yoon CS, Jhun JY, Oh HJ, et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(7):2152-63.
52. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Chondrocyte innate immune myeloid differentiation factor 88-dependent signaling drives procatabolic effects of the endogenous toll-like receptor 2/toll-like receptor 4 ligands low molecular weight hyaluronan and high mobility group box chromosomal protein 1 in mice. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(7):2004-12.
53. Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, Chen H, Cole A, Im HJ, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: potential role in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(8):2376-85.
54. Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced

glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology*. 2011;50(5):838-51.

55. Cox L, Van Donkelaar C, Van Rietbergen B, Emans P, Ito K. Decreased bone tissue mineralization can partly explain subchondral sclerosis observed in osteoarthritis. *Bone*. 2012;50(5):1152-61.

56. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, Gmitro AF, Krupinski EA, Schwartz SA, et al. Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology. *Skeletal radiology*. 2008;37(5):423-31.

57. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57.

58. Bastow E, Byers S, Golub S, Clarkin C, Pitsillides A, Fosang A. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(3):395-413.

59. Ludwig TE, McAllister JR, Lun V, Wiley JP, Schmidt TA. Diminished cartilage-lubricating ability of human osteoarthritic synovial fluid deficient in proteoglycan 4: Restoration through proteoglycan 4 supplementation. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(12):3963-71.

60. Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, Neogi T, Niu J, Yang T, et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):74-81.

61. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):703-10.

62. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(8):1039-49.

63. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502.
64. Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology*. 2011;260(2):332-54.
65. Moskowitz RW. The burden of osteoarthritis: clinical and quality-of-life issues. *The American journal of managed care*. 2009;15(8 Suppl):S223-9.
66. Gudbergesen H, Boesen M, Lohmander L, Christensen R, Henriksen M, Bartels E, et al. Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography. *Osteoarthritis and cartilage*. 2012;20(6):495-502.
67. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(1).
68. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(3):622-36.
69. Wang C, Schmid CH, Iversen MD, Harvey WF, Fielding RA, Driban JB, et al. Comparative effectiveness of Tai Chi versus physical therapy for knee osteoarthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2016;165(2):77-86.
70. Quicke J, Foster N, Thomas M, Holden M. Is long-term physical activity safe for older adults with knee pain?: a systematic review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22:S11-S2.
71. Skou ST, Roos EM. Physical therapy for patients with knee and hip osteoarthritis: supervised, active treatment is current best practice. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 120(5):112-7.
72. Ghazi C, Nyland J, Whaley R, Rogers T, Wera J, Henzman C. Social cognitive or learning theory use to improve self-efficacy in musculoskeletal rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy theory and practice*. 2018;34(7):495-504.

73. Dixon KE, Keefe FJ, Scipio CD, Perri LM, Abernethy AP. Psychological interventions for arthritis pain management in adults: a meta-analysis. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. 2007;26(3):241-50.
74. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(3):363-88.
75. Silva LE, Valim V, Pessanha AP, Oliveira LM, Myamoto S, Jones A, et al. Hydrotherapy versus conventional land-based exercise for the management of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Physical therapy*. 2008;88(1):12-21.
76. Hinman RS, Heywood SE, Day AR. Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: results of a single-blind randomized controlled trial. *Physical therapy*. 2007;87(1):32-43.
77. Fioravanti A, Karagülle M, Bender T, Karagülle MZ. Balneotherapy in osteoarthritis: facts, fiction and gaps in knowledge. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017;9:148-50.
78. Özkuk K, Gürdal H, Karagülle M, Barut Y, Eröksüz R, Karagülle MZ. Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? *International Journal of Biometeorology*. 2017;61(4):719-28.
79. Mennuni G, Fontana M, Perricone C, Nocchi S, Rosso R, Ceccarelli F, et al. A meta-analysis of the effectiveness of mud-bath therapy on knee osteoarthritis. *La Clinica terapeutica*. 2021;172(4):372-87.
80. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46-54.
81. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;2(2):Cd013273.

82. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909.
83. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2011;11(1):33-41.
84. Uchio Y, Enomoto H, Alev L, Kato Y, Ishihara H, Tsuji T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *Journal of pain research*. 2018;11:809-21.
85. Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, Lu N, Wei J, Choi HK, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *Jama*. 2019;321(10):969-82.
86. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *Journal of pain research*. 2018;11:2189-96.
87. Deyle GD, Allen CS, Allison SC, Gill NW, Hando BR, Petersen EJ, et al. Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1420-9.
88. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(19):1967-75.
89. Fusco G, Gambaro FM, Di Matteo B, Kon E. Injections in the osteoarthritic knee: a review of current treatment options. *EFORT open reviews*. 2021;6(6):501-9.
90. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(3):180-91.

91. Mun J-U, Cho HR, Choi YS, Kim YU. Effect of multiple intra-articular injections of polynucleotides on treatment of intractable knee osteoarthritis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9127.
92. Gennero L, Denysenko T, Calisti GF, Vercelli A, Vercelli CM, Amedeo S, et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell biochemistry and function*. 2013;31(3):214-27.
93. Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis. *Biomarker insights*. 2009;4:33-44.
94. Yoon S, Kang JJ, Kim J, Park S, Kim JM. Efficacy and Safety of Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid Combined With Polydeoxyribonucleotide in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Ann Rehabil Med*. 2019;43(2):204-14.
95. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi journal of biological sciences*. 2018;25(4):672-9.
96. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2017;25(2):485-92.
97. Sconza C, Respizzi S, Virelli L, Vandenbulcke F, Iacono F, Kon E, et al. Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2020;36(1):277-86.
98. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118(6):147e-59e.
99. Smith SE, Roukis TS. Bone and wound healing augmentation with platelet-rich plasma. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 2009;26(4):559-88.
100. Sun SF, Lin GC, Hsu CW, Lin HS, Liou IH, Wu SY. Comparing efficacy of intraarticular single crosslinked Hyaluronan (HYAJoint Plus) and platelet-

rich plasma (PRP) versus PRP alone for treating knee osteoarthritis. *Scientific reports*. 2021;11(1):140-.

101. Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;62(7-8):741-52.

102. Wu J, Huang JF, Qin XX, Hu F, Chen ZF, Zheng Y, et al. Platelet-rich plasma inhibits Wnt/ β -catenin signaling in rabbit cartilage cells activated by IL-1 β . *International immunopharmacology*. 2018;55:282-9.

103. De Santis M, Di Matteo B, Chisari E, Cincinelli G, Angele P, Lattermann C, et al. The Role of Wnt Pathway in the Pathogenesis of OA and Its Potential Therapeutic Implications in the Field of Regenerative Medicine. *BioMed research international*. 2018;2018:7402947-.

104. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012;13(1):229.

105. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis research & therapy*. 2012;14(4):219.

106. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *Journal of orthopaedic trauma*. 2008;22(6):432-8.

107. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2008;1(3-4):165-74.

108. Rönn K, Reischl N, Gautier E, Jacobi M. Current surgical treatment of knee osteoarthritis. *Arthritis*. 2011;2011:454873-.

109. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(4):476-99.

110. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(2):137-62.
111. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):Cd005118.
112. Reichenbach S, Rutjes AW, Nüesch E, Trelle S, Jüni P. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(5):Cd007320.
113. Widuchowski W, Lukasik P, Kwiatkowski G, Faltus R, Szyluk K, Widuchowski J, et al. Isolated full thickness chondral injuries. Prevalance and outcome of treatment. A retrospective study of 5233 knee arthroscopies. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*. 2008;75(5):382-6.
114. Maquet PG. *Biomechanics of the knee: with application to the pathogenesis and the surgical treatment of osteoarthritis*: Springer Science & Business Media; 2012.
115. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European journal of pain (London, England)*. 2004;8(4):283-91.
116. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care & research*. 2011;63(S11):S240-S52.
117. MacDermid JC, Chesworth BM, Patterson S, Roth JH. Validity of pain and motion indicators recorded on a movement diagram of shoulder lateral rotation. *The Australian journal of physiotherapy*. 1999;45(4):269-77.

118. Kuş G, Karabörklü Argut S. Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Kullanılan Araçların Tanıtımı. Fizyoterapi ve Rehabilitasyona Giriş. 1: İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul; 2016. p. ss.61-78.
119. Otman AS. Tedavi hareketlerinde temel değerlendirme prensipleri.
120. Carey MA, Laird DE, Murray KA, Stevenson JR. Reliability, validity, and clinical usability of a digital goniometer. *Work*. 2010;36(1):55-66.
121. Clarkson HM. Musculoskeletal assessment: joint range of motion and manual muscle strength: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
122. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Journal of rheumatology*. 1988.
123. Tüzün E, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(1):28-33.
124. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*. 1996;34(3):220-33.
125. Dunbar MJ, Robertsson O, Ryd L, Lidgren L. Appropriate questionnaires for knee arthroplasty. Results of a survey of 3600 patients from The Swedish Knee Arthroplasty Registry. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2001;83(3):339-44.
126. Çelik D, Çoban Ö. Short Form Health Survey version-2.0 Turkish (SF-36v2) is an efficient outcome parameter in musculoskeletal research. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2016;50(5):558-61.
127. Webster KE, Feller JA. Comparison of the short form-12 (SF-12) health status questionnaire with the SF-36 in patients with knee osteoarthritis who have replacement surgery. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016;24(8):2620-6.

128. Kamper SJ, Maher CG, Mackay G. Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design. *J Man Manip Ther.* 2009;17(3):163-70.
129. Magalon J, Chateau A, Bertrand B, Louis M, Silvestre A, Giraudo L, et al. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ open sport & exercise medicine.* 2016;2(1):e000060.
130. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB. Using multivariate statistics: Pearson Boston, MA; 2007.
131. George D. SPSS for windows step by step: A simple study guide and reference, 17.0 update, 10/e: Pearson Education India; 2011.
132. Kabiri A, Esfandiari E, Esmaeili A, Hashemibeni B, Pourazar A, Mardani M. Platelet-rich plasma application in chondrogenesis. *Advanced biomedical research.* 2014;3:138.
133. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie.* 2020;30(6):955-67.
134. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2017;12(1):16.
135. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, ligaments and tendons journal.* 2014;4(1):3-9.
136. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.* 2012;28(7):998-1009.

137. Mautner K, Malanga GA, Smith J, Shiple B, Ibrahim V, Sampson S, et al. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2015;7(4 Suppl):S53-s9.
138. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1185-95.
139. Yurtbay A, Say F, Çinka H, Ersoy A. Multiple platelet-rich plasma injections are superior to single PRP injections or saline in osteoarthritis of the knee: the 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2021.
140. Simental-Mendía M, Acosta-Olivo CA, Hernández-Rodríguez AN, Santos-Santos OR, de la Garza-Castro S, Peña-Martínez VM, et al. Intraarticular injection of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: single versus triple application approach. Pilot study. *Acta reumatologica portuguesa*. 2019;44(2):138-44.
141. Subramanyam K, Alguvelly R, Mundargi A, Khanchandani P. Single versus multi-dose intra-articular injection of platelet rich plasma in early stages of osteoarthritis of the knee: A single-blind, randomized, superiority trial. *Archives of rheumatology*. 2021;36(3):326-34.
142. Pan F, Jones G. Clinical Perspective on Pain and Pain Phenotypes in Osteoarthritis. *Current rheumatology reports*. 2018;20(12):79.
143. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41(2):356-64.
144. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017;45(2):339-46.
145. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016;24(5):1665-77.

146. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2017;33(3):659-70.e1.
147. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(10):657-72.
148. Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, et al. Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(20):2021-30.
149. Badr M, Hafez E, El-Ghaweet A, El-Sayed H. Intra-articular injection of platelet-rich plasma and therapeutic exercise in knee osteoarthritis. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2019;46:1.
150. Angoorani H, Mazaherinezhad A, Marjomaki O, Younespour S. Treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma in comparison with transcutaneous electrical nerve stimulation plus exercise: a randomized clinical trial. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 2015 Jun 27;29(223):Epub. 2015.
151. Negrini F, De Lucia F, Negrini S, Tornese D, Facchini F, Vecchio M, et al. Case Report: Rehabilitation After Platelet-Rich Growth Factors' Intra-Articular Injections for Knee Osteoarthritis: Two Case Reports of a Home-Based Protocol. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:718060.
152. Gibbs N, Diamond R, Sekyere EO, Thomas WD. Management of knee osteoarthritis by combined stromal vascular fraction cell therapy, platelet-rich plasma, and musculoskeletal exercises: a case series. *Journal of pain research*. 2015;8:799-806.
153. BOZGEYİK S, KARAÇOBAN L, KORKUSUZ F, ERDEN Z. Diz osteoartritli hastalarda plateletten zengin plazma enjeksiyonu sonrası fizyoterapinin ağrı, fiziksel fonksiyon ve fonksiyonel performans üzerine etkisinin incelenmesi: bir pilot çalışma. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*. 2021;8(1):1-9.

154. Cakmak O, Coskunsu DK, Oksuz H, Akbaba YA. Effectiveness of exercises performed after platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: randomized controlled study. *Sports Medicine Journal/Medicina Sportivâ*. 2021;17(2).
155. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports Medicine*. 2015;43(7):1575-82.
156. Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2016;56(7-8):901-8.
157. Terwee CB, Mokkink LB, Steultjens MP, Dekker J. Performance-based methods for measuring the physical function of patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of measurement properties. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(7):890-902.
158. Wright AA, Hegedus EJ, David Baxter G, Abbott JH. Measurement of function in hip osteoarthritis: Developing a standardized approach for physical performance measures. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2011;27(4):253-62.
159. Dobson F, Hinman RS, Roos EM, Abbott JH, Stratford P, Davis AM, et al. OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(8):1042-52.
160. Williams VJ, Piva SR, Irrgang JJ, Crossley C, Fitzgerald GK. Comparison of reliability and responsiveness of patient-reported clinical outcome measures in knee osteoarthritis rehabilitation. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(8):716-23.
161. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(1):29-33.

162. Gilani SS, Naeem M, Bukhari T. Use of platelet rich plasma with exercises in the treatment of knee osteoarthritis. RAWAL MEDICAL JOURNAL. 2017;42(4):534-6.
163. Bily W, Sarabon N, Löfler S, Franz C, Wakolbinger R, Kern H. Relationship Between Strength Parameters and Functional Performance Tests in Patients With Severe Knee Osteoarthritis. PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 2019;11(8):834-42.
164. Baker K, McAlindon T. Exercise for knee osteoarthritis. Current opinion in rheumatology. 2000;12(5):456-63.
165. Tognolo L, Maccarone MC, De Trane S, Scanu A, Masiero S, Fiore P. Therapeutic Exercise and Conservative Injection Treatment for Early Knee Osteoarthritis in Athletes: A Scoping Review. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2022;58(1).
166. Wang D, Wu T, Li Y, Jia L, Ren J, Yang L. A systematic review and meta-analysis of the effect of preoperative exercise intervention on rehabilitation after total knee arthroplasty. Annals of palliative medicine. 2021;10(10):10986-96.
167. Dório M, Pereira RMR, Luz AGB, Deveza LA, de Oliveira RM, Fuller R. Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. BMC Musculoskeletal Disorders. 2021;22(1):822.
168. Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. Sci Rep. 2021;11(1):3971.
169. Verges J, Vitaloni M, Bibas M, Sciortino R, Quintero M, Monfort J, et al. Global oa management begins with quality of life assessment in knee oa patients: a systematic review. Osteoarthritis and cartilage. 2019;27:S229-S30.
170. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu O. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. Modern rheumatology. 2014;24(1):166-71.

171. Tan J, Chen H, Zhao L, Huang W. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of 26 Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2021;37(1):309-25.
172. Beaton DE. Understanding the relevance of measured change through studies of responsiveness. *Spine*. 2000;25(24):3192-9.



FORMLAR

Oluşturulma Tarihi: 02.02.2020
Versiyon Numarası: 001

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

Ad-Soy ad:

Tel:

Yaş:

Cinsiyet:

(1) K

(2) E

Boy: cm

Kilo: kg

Sigara Kullanımı:

(1) Evet ... paket/yıl

(2) Hayır

Ek Kronik Rahatsızlık:

(1) Var :

(2) Yok

• ...

• ...

OA semptomlar ne zamandır devam ediyor?:

TEDAVİ EDİLEN Taraf: (1) Sağ

(2) Sol

(3) Her İki

Daha önce geçirilmiş diz ameliyat öyküsü:

(1) Evet

(2) Hayır

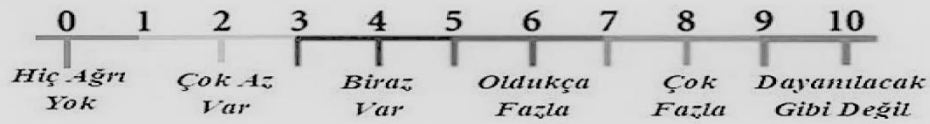


Evet ise belirtiniz:

NOT:

Klinik Veriler

AĞRI: (NRS)



	Tedavi Öncesi	6. Hafta	12. Hafta	24. Hafta
SAĞ				
SOL				

Uzm. Fzt. Sezen Karabörklü Argut

Oluşturulma Tarihi: 02.02.2020
Versiyon Numarası: 001

Uyluk Çevre Ölçümü:

	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>6. Hafta</i>	<i>12. Hafta</i>
<i>SAG</i>			
<i>SOL</i>			

Diz Fleksiyon Açısı:

	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>6. Hafta</i>	<i>12. Hafta</i>	<i>24. Hafta</i>
<i>SAG</i>				
<i>SOL</i>				

Diz Ekstansiyon Açısı:

	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>6. Hafta</i>	<i>12. Hafta</i>	<i>24. Hafta</i>
<i>SAG</i>				
<i>SOL</i>				

Quadriceps Kas Kuvveti:

	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>6. Hafta</i>	<i>12. Hafta</i>	<i>24. Hafta</i>
<i>SAG</i>				
<i>SOL</i>				

Fonksiyonel Durum:

10 Basamak Çıkma Testi:

	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>6. Hafta</i>	<i>12. Hafta</i>	<i>24. Hafta</i>
<i>1. test</i>				
<i>2. test</i>				
<i>3. test</i>				

10 Metre Yürüme Testi:

	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>6. Hafta</i>	<i>12. Hafta</i>	<i>24. Hafta</i>
<i>1. test</i>				
<i>2. test</i>				
<i>3. test</i>				

Hasta Memnuniyeti (GRC)

-2.....-1.....0.....1.....2

Çok daha kötüyüm / Daha kötüyüm / Aynıyım / Daha iyiyim / Çok daha iyiyim

<i>6. Hafta</i>	<i>12. Hafta</i>	<i>24. Hafta</i>

Uzm. Fzt. Sezen Karabörklü Argut

WOMAC SKALASI

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih:

Womac skalesi, osteoartrite spesifik bir sağlık durumu olutudur. Diz ya da kalça osteoartritli hastalarda klinik olarak önemli olan ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyon durumunun değerlendirilmesini sağlar. U bölümden ve 24 sorudan oluşur, 5 dakikalık bir sürede tamamlanabilir. WOMAC LK 3.0 (vizüel analog) formatları mevcuttur. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir. Aşağıda WOMAC LK 3.0 formu verilmiştir.

A BÖLÜMÜ

Hasta İçin Açıklamalar

Aşağıdaki sorular incelenen eklem ya da eklemlerde artrite (kireçlenme) bağlı olarak hissettiğiniz ağrı ile ilgilidir. Her durum için son 24 saat içinde hissettiğiniz ağrı şiddetini belirtiniz.

SORU: Ne kadar ağrınız var?

1. Düzgün bir zeminde yürüme

Yok

☐

Hafif

☐

Orta

☐

şiddetli

☐

Aşın

☐

2. Merdiven inip ıkma

Yok

☐

Hafif

☐

Orta

☐

şiddetli

☐

Aşın

☐

3. Gece yatağın içinde

Yok

☐

Hafif

☐

Orta

☐

şiddetli

☐

Aşın

☐

4. Otururken ya da yatarken

Yok

☐

Hafif

☐

Orta

☐

şiddetli

☐

Aşın

☐

5. Ayakta dururken

Yok

☐

Hafif

☐

Orta

☐

şiddetli

☐

Aşın

☐

B BÖLÜMÜ

Hasta İçin Açıklamalar

Aşağıdaki sorular incelenen eklem ya da eklemlerde son 24 saat içinde hissettiğiniz eklem sertliğinin (ağrısının değil) miktarı ile ilgilidir. Sertlik, eklemlerinizi hareket ettirirken hissettiğiniz kısıtlanma veya yavaşlamadır.

6.Sabah kalktığınız da sertliğinizin şiddeti nedir?

Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Aşırı
☐	☐	☐	☐	☐

7.Günün daha sonraki saatlerinde otururken, uzanırken veya istirahatte sertliğinizin şiddeti nedir?

Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Aşırı
☐	☐	☐	☐	☐

C BÖLÜMÜ

Hasta İçin Açıklamalar

Aşağıdaki sorular fiziksel durumunuzla ilgilidir. Bu deyimle hareket etme ve günlük yaşamdaki ihtiyaçlarınızı yerine getirebilme yeteneğinizi kastediyoruz. Aşağıdaki her aktivite için incelenen eklem ya da eklemlerinizi ilgili son 24 saat içinde artrite (kireçlenmeye) bağlı olarak ne kadar zorlandığınızı işaretleyiniz.

SORU: Ne kadar zorluk çekiyorsunuz?

8.Merdiven inerken

Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Aşırı
☐	☐	☐	☐	☐

9.Merdiven çıkarken

Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Aşırı
☐	☐	☐	☐	☐

10.Sandalyeden kalkarken

Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Aşırı
☐	☐	☐	☐	☐

11.Ayakta dururken

Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Aşırı
☐	☐	☐	☐	☐

12. Yere eğilirken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

13. Düzgün zeminde yürürken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

14. Arabaya binip-inerken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

15. Alışverişe giderken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

16. Çorap giyerken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

17. Yataktan kalkarken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

18. Çorap çıkarırken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

19. Yatakta yatarken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

20. Banyoya girip-çıkarken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

21. Otururken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

22. Tuvalete girip-çıkarken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

23. Ağır ev işleri yaparken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

24. Hafif ev işleri yaparken

Yok
☐

Hafif
☐

Orta
☐

Şiddetli
☐

Aşırı
☐

SF-12 SAĞLIK TARAMASI

YÖNERGE: Bu tarama formu size sağlığınıza ilgili görüşlerinizi sormaktadır. Bu bilgiler sizin nasıl hissettiğinizi ve her zamanki faaliyetlerinizi ne rahatlıkla yapabildiğinizi izlemekte yardımcı olacaktır.

Bütün soruları belirtildiği şekilde cevaplayın. Eğer bir soruyu ne şekilde cevaplayacağınızdan emin olmazsanız, lütfen en yakın cevabı işaretleyin.

1. Genel olarak sağlığınıza nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Mükemmel 1
 Çok iyi 2
 İyi 3
 Fena değil 4
 Kötü 5

2. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralarda sağlığınıza sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

<u>FAALİYETLER</u>	Evet, Orukca Kısıtlı- yor	Evet, Biraz Kısıtlı- yor	Hayır, Hiç Kısıtlı- mıyor
a. Kuvvet gerektiren faaliyetler , örneğin ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak	1	2	3
b. Bir kat merdiven çıkmak	1	2	3

3. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınıza nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	EVET	HAYIR
a. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kılmak zorunda kalmak	1	2
b. Yapabildiğinizi iş türünde ya da diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	1	2

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemlerinizi nedeniyle (üzüntülü ya da kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	EVET	HAYIR
a. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak.	1	2
b. İş ya da diğer uğraşları her zaman gibi dikkatlice yapamamak	1	2

5. Son bir ay (4 hafta) içerisinde, ağrı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

hiç olmadı 1
 biraz 2
 orta derecede 3
 epey 4
 çok fazla 5

6. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğimiz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarı-

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Epeyce	Arada Sırada	Çok Ender	Hiçbir Zaman
a. Sakin ve huzurlu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok enerjiniz oldu?	1	2	3	4	5	6
c. Mutsuz ve kederli oldunuz?	1	2	3	4	5	6

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde, bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal problemlerinizi, sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Her zaman 1
 Çoğu zaman 2
 Bazen 3
 Çok ender 4
 Hiçbir zaman 5

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DİZ OSTEOARTRİTİNDE EGZERSİZ VE TROMBOSİTTEN ZENGİN
PLAZMA TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 8	% 2	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 6
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	www.fizyodemi.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	cwww.intechopen.com İnternet Kaynağı	<% 1

acikerisim.medipol.edu.tr