

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE BALNEOLOJİK TEDAVİNİN (HİDROTERAPİ+
PELOİDOTERAPİ) KLİNİK ETKİNLİĞİ; SERUM IL-1 β , TNF- α DÜZEYLERİNE
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ:
RANDOMİZE KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA**

DR. TUBA ADIGÜZEL

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HATİCE GÜRDAL**

**TIBBİ EKOLOJİ VE HİDROKLİMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

İSTANBUL-2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

TUBA ADIGÜZEL

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince hep yanımda olan ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Hatice Gürdal'a,

Uzmanlık eğitimimde, bilgi ve tecrübeleriyle akademik anlamda bana ışık tutan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Zeki Karagülle'ye,

Gerek eğitim gerekse özel hayatımda karşılaştığım her türlü zorlukta bana yol gösteren, tezimin hazırlanması aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nergis Erdoğan ve Prof. Dr. Arif Dönmez'e, uzmanlık eğitimim süresince katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Mine Karagülle'ye,

İç Hastalıkları, Romatoloji, Dermatoloji, ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon rotasyonlarımda beraber çalıştığım hocalarıma,

Tezimin laboratuvar değerlendirmelerinde bana yardımcı olan sayın Prof. Dr. Seldağ Bekpınar'a,

Tez jürimde yer almayı kabul eden ve bana destek olan Yrd. Doç. Dr. Kağan Özkuk'a,

Uzmanlık eğitimim süresince fikirlerine başvurduğum ve tezimin değerlendirilmesinde katkıları olan Uzm. Dr. Sinan Kardeş'e,

Kontrol muayenelerini büyük bir özveriyle yapan ve bana destek olan değerli arkadaşım Dr. Beyza Arslan'a,

Uzmanlık eğitimi dönemimde, birlikte çalıştığım tüm tıpta uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi her türlü desteği sunan ablam Türkan'a, ağabeyim Mehmet'e, babama ve şu an aramızda olmayan anneme,

Tezimin hazırlık sürecinde bana zaman yaratmak için pek çok konuda yardımcı olan kayınvalideme,

Bu zor süreç boyunca her an yanımda olan, yaşamı anlamlı kılan sevgili eşim Emre'ye ve benimle beraber büyüyen biricik kızım Elif'e,

Teşekkür ederim.

Dr. Tuba Adıgüzel

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
GRAFİKLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XI
ÖZET	XV
ABSTRACT	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. OSTEOARTRİT	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.3. Sınıflama	7
2.1.4. Patogeneze	7
2.1.4.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1	9
2.1.4.2. İnterlökin-1 β	9
2.1.4.3. Tümör nekrozis faktör- α	10
2.1.4.4. C-reaktif protein	11
2.1.5. Klinik Özellikleri	11
2.1.6. Laboratuvar	13
2.1.7. Radyolojik Bulgular	14
2.1.8. Tanı	14
2.1.9. Tedavi	15
2.2. BALNEOLOJİK TEDAVİ	27
2.2.1. Balneolojik Kaynaklar	28

2.2.1.1. Balneolojik Sular	28
2.2.1.2. Peloidler, “Şifalı Çamurlar”, “Şifalı Topraklar”	29
2.2.1.3. Balneolojik Gazlar	30
2.2.2. Balneolojik Tedavi Yöntemleri	31
2.2.2.1. Eksternal Uygulamalar	31
2.2.2.2. İnternal Uygulamalar	32
2.2.3. Balneolojik Tedavilerin Etki Mekanizmaları	33
2.2.3.1. Termomineral Tam Banyoların Etki Mekanizmaları	33
2.2.3.2. Peloidoterapinin Etki Mekanizmaları	36
2.2.4. Balneolojik Tedavinin Endikasyonları/Kontraendikasyonları	38
2.2.4.1. Balneolojik Tedavi Endikasyonları	38
2.2.4.2. Balneolojik Tedavi Kontrendikasyonları	39
2.3. BALNEOLOJİK TEDAVİ VE DİZ OSTEOARTRİTİ	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta seçimi	42
3.2. Girişim	43
3.3. Çalışma algoritması	46
3.4. Veri toplama araçları	48
3.5. Körlleme	49
3.6. Tedavide kullanılan peloidin özellikleri	50
3.7. İstatistiksel analiz	50
4. BULGULAR	51
4.1. Çalışma popülasyonu	51
4.2. Klinik ölçekler	53
4.2.1. Hastanın global değerlendirilmesi(VAS).....	53
4.2.2. Ağrı değerlendirmesi(VAS).....	55
4.2.3. Doktorun genel değerlendirmesi(VAS)	57
4.2.4. Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri indeksi	59
4.2.6. Lequesne diz indeksi	67
4.3. Laboratuvar	69
3.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.....	69
4.3.2. Interlökin -1 β	71

4.3.3. C-reaktif protein	73
5. TARTIŞMA	77
6. KAYNAKLAR	86
7.EKLER.....	92
8.ÖZGEÇMİŞ	104

TABLOLAR LİSTESİ

- Tablo 2-1. Diz OA tedavisinde 2012 ACR non-farmakolojik tedavi önerileri
- Tablo 2-2. Diz OA tedavisinde 2012 ACR farmakolojik tedavi önerileri
- Tablo 2-3. Diz ve kalça OA tedavisinde EULAR 2013 önerileri
- Tablo 2-4. Diz osteoartritinin cerrahi dışı tedavisi için 2014 OARSI kılavuzu
- Tablo 3-1: Sistemlere göre kaplıca tedavisi endikasyonları
- Tablo 4-1. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-1 (sayısal)
- Tablo 4-2. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-2 (kategorik)
- Tablo 4-3. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-HGD ölçümleri
- Tablo 4-4. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-HGD ölçümleri
- Tablo 4-5. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-ağrı ölçümleri
- Tablo 4-6. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-ağrı ölçümleri
- Tablo 4-7. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-DGD ölçümleri
- Tablo 4-8. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-DGD ölçümleri
- Tablo 4-9. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-A ölçümleri
- Tablo 4-10. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-A ölçümleri
- Tablo 4-11. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-B ölçümleri
- Tablo 4-12. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-B ölçümleri
- Tablo 4-13. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-C ölçümleri
- Tablo 4-14. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-C ölçümleri
- Tablo 4-15. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-Toplam ölçümleri
- Tablo 4-16. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-Toplam ölçümleri
- Tablo 4-17. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay LDİ ölçümleri
- Tablo 4-18. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay LDİ ölçümleri
- Tablo 4-19. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. Ay IGF-1 ölçümleri
- Tablo 4-20. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay IGF-1 ölçümleri

Tablo 4-21. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay IL-1 β ölçümleri

Tablo 4-22. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay IL-1 β ölçümleri

Tablo 4-23. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay CRP ölçümleri

Tablo 4-24. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay CRP ölçümleri

Tablo 4-25. Grupların klinik ve laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 4-26. Grupların diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Balneolojik tedavi yöntemleri

Şekil 3-1. Kontrol grubuna yapılan uygulamaya ait bir fotoğraf

Şekil 3-2. Peloid uygulaması sonrası peloidin sarılmasına ait bir fotoğraf

Şekil 3.3. Çalışma-algoritması

GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 4-1: VAS-HGD ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-2: VAS-HGD 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-3: VAS-ağrı ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-4: VAS-ağrı 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-5: VAS- DGD ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-6: VAS- DGD 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-7: WOMAC-A ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-8: WOMAC-A 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-9: WOMAC-B ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-10: WOMAC-B 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-11: WOMAC-C ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-12: WOMAC-C 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-13: WOMAC-Toplam ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-14: WOMAC-Toplam 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-15: LDİ ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-16: LDİ 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Grafik 4-17: IGF-1 düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-18: IGF-1 düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması
- Grafik 4-19: IL-1 β düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-20 IL-1 β düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması
- Grafik 4-21: CRP düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 6. ay değişimi
- Grafik 4-22: CRP düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	American Collage of Rheumatology
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADAM	A disintegrin and metalloproteinase
ANA	Antinökleer antikor
Br ⁻	Bromür
BMI	Vücut kitle indeksi
Ca ⁺²	Kalsiyum
Cl ⁻	Klorür
CO ₂	Karbondioksit
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP	C-reaktif protein
DAMP	Damage-associated molecular patterns
Diz OA	Diz osteoartriti
ECM	Ekstraselüler matriks
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	European League Against Rheumatism
F ⁻	Florür
Fe ²⁺	Demir
GH	Growth hormon
H ₂ S	Hidrojen sülfür

H_2SiO_3	Metasilikat asit
HBO_2	Metaborik asit
HCO_3^-	Bikarbonat
HPO_4^{-2}	Hidrojen fosfat
I^-	İyodür
IGF-1	İnsülin-like growth faktör
IL-1 β	İnterlökin-1-beta
IL-6	İnterlökin-6
ISMH	Tıbbi Hidroloji ve Klimatoloji Uluslararası Derneği
K^+	Potasyum
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
LDİ	Lequesne diz indeksi
Mg^{+2}	Magnezyum
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MMP	Matriks metalloproteinaz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
Mn^{+2}	Mangan
Na^+	Sodyum
NaCl	Sodyum klorür
NFK	Nükleer faktör kappa

NO ₂	Nitrit
NO ₃	Nitrat
NO	Nitrik oksit
NSAİİ	Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç
OA	Osteoartrit
OARSI	Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği
PAMP	Patojen associated molecular patterns
PGE	Prostoglandin E
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
S ⁻²	Kükürt
Si ⁺⁴	Silisyum
SO ₄ ⁻²	Sülfat
SGL	Sulfoglikolipit
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket
SS	Standard sapma
STAT	Signal transducer and activator of transcription
sTNF	Soluble tumor necrosis factor
TACE	TNF- α converting enzyme
TENS	Transcutaneous electrical nevre stimulation
TGF- β	Transforming growth factor- β

TNFR	TNF receptor
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
TRASD	Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
USG	Ultrasonografi
VAS	Görsel analog skala
WOMAC	Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri indeksi

ÖZET

Amaç: Hidroterapi ve peloidoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanan balneolojik tedavinin, diz osteoartritli hastalarda etkinliğini klinik ölçeklerle değerlendirmek ve serum IL-1 β , TNF- α , IGF-1 ve CRP düzeyleri ile ilişkisini saptamak.

Gereç ve Yöntem: ACR 2012 kriterlerine göre diz OA tanısı almış 64 hasta çalışmaya alındı. Randomizasyonla iki gruba ayrılan hastalardan çalışma grubuna 20 dakika süreyle 38°C su sıcaklığına sahip hidroterapi havuzunda tam banyo uygulaması yapıldı. Sonrasında her iki diz bölgesine 43°C sıcaklığında peloid uygulandı. Kontrol grubuna aynı şekilde hidroterapi havuzunda tam banyo uygulaması yapıldıktan sonra her iki diz bölgesine naylon tabaka (strec film) üzerinden 43°C sıcaklığında peloid uygulandı. Hastalara iki hafta boyunca hafta içi toplam 10 seans tedavi verildi. Hastalar tedavi öncesinde, tedavi sonunda, 3. ve 6. aylarda Lequesne diz indeksi, VAS (ağrı, hastanın global değerlendirilmesi ve doktorun global değerlendirmesi), WOMAC (ağrı-tutukluk-fiziksel fonksiyon-toplam skor) klinik ölçeklerini kör hekim eşliğinde doldurdu. IL-1 β , TNF- α , IGF-1, CRP ölçümleri için hastalardan kan örnekleri alındı.

Bulgular: Her iki grupta tüm VAS ölçümleri başlangıca göre tedavi sonunda, 3. ve 6. aylarda anlamlı iyileşme gösterirken gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı. WOMAC skorları çalışma grubunda tüm takiplerde bazale kıyasla anlamlı iyileşme gösterdi. Kontrol grubunda tutukluk altgrubu hariç tüm skorlar tedavi sonunda ve 3. ayda anlamlı iyileşme gösterirken, 6. ayda sadece fiziksel fonksiyon ve toplam skorlarda anlamlı azalma gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırmada sadece 6. ay takibinde ağrı, tutukluk ve toplam skorlar çalışma grubu lehine anlamlı üstünlük gösterdi. Lequesne diz indeksi, çalışma grubunda bazale göre 3. ve 6. aylarda anlamlı azalma gösterirken kontrol grubunda hiçbir takipte anlamlı değişiklik gözlemlenmedi; gruplar arası karşılaştırmada ise fark bulunmadı. Serum IL-1 β seviyeleri her iki grupta da anlamlı değişim göstermedi. Çalışma grubunda IGF-1 düzeyi bazale kıyasla tedavi sonunda artma, 6. ayda azalma gösterse de bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda ise IGF-1 düzeyinin, tedavi sonunda ve 6. ay takipte başlangıca göre anlamlı şekilde düşük bulunması osteoartritteki katabolik sürecin önplanda olduğu yönünde fikir vermektedir. CRP seviyelerinde her iki grupta da anlamlı azalma görülmedi. TNF- α ölçümleri kullanılan kitin düşük hassasiyeti nedeniyle değerlendirmeye alınamadı.

Sonuç: Balneolojik tedavinin, diz osteoartritinde ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde yararlı etkileri vardır. Cilde doğrudan uygulamanın bazı ölçütlerde daha üstün sonuçlar vermesi, peloidoterapide termal etkinin yanında kimyasal birtakım mekanizmaların da etkinlikte rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidroterapi; Peloidoterapi; Diz Osteoartriti

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the efficacy of balneological treatment (hydrotherapy +peloidotherapy) on knee osteoarthritis and its effects on serum levels of IL-1 β , TNF- α , IGF-1, CRP.

Materials and Methods: According to the ACR 2012 criteria, 64 knee OA patients were randomly assigned to directly applied peloid (study) group or to nylon-covered peloid pack (control) group. Both groups took hydrotherapy pool (38°C) treatment for 20 minutes before peloid application. The study group had peloid pack (43°C) application to the skin directly for 20 minutes. The control group had the same treatment except heated peloid was applied over an impermeable nylon layer. Clinical outcome measures of the study were the pain intensity on a visual analog scale (VAS), patient's assessment of disease severity index, physician's assessment of disease severity index, WOMAC (pain, stiffness, pyhsical function and total scores) index and Lequesne knee index. The patients were evaluated baseline, post-treatment (after 10th application), 3 and 6 months after the treatment. Blood samples were collected for analysis of IL-1 β , TNF- α , IGF-1 and CRP.

Results: In both groups, as compared to the baseline VAS measurements were significantly decreased in all follow-up periods. There was no significant difference between the groups. In study group, WOMAC scores show significant improvement in all assessments. In control group except stiffness subscale of WOMAC, all scores significantly decreased at post-treatment and 3-month follow-up. At 6-month follow-up only physical function and total scores were significantly improved. The difference between groups of pain, stiffness and total scores is significant at 6-month follow-up in favor of study group. Lequesne knee index decreased significantly only in study group at 3 and 6-month follow-ups. No significant change was seen in levels of IL-1 β in both groups during the whole follow-up periods. In control group IGF-1 levels were significantly decreased compared to study group in after intervention; this indicates that the progression of knee OA slower in study group than control group. CRP levels did not show any significant improvement in both groups. Because of the low sensitivity of TNF- α kit we couldn't evaluate the measurements.

Conclusion: Balneological treatment is an effective treatment option to improve the pain and functional status of patients with knee osteoarthritis, whether peloid applied directly or over a nylon layer. Direct peloid application was found to be superior, which means chemical composition of peloid contributes to the therapeutic effect.

Key Words: Hydrotherapy; Peloid therapy; Knee Osteoarthritis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) yaşla birlikte sıklığı artış gösteren, ağrı ve sakatlıklara neden olarak kişinin hayat kalitesini önemli ölçüde düşürebilen, dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Kıkırdak harabiyeti ve subkondral kemikte değişiklikler patofizyolojik süreçten esas olarak sorumludur. Bununla birlikte tüm eklem ve eklem çevresi yapıların etkilendiği bir organ hastalığı olarak kabul edilir. Birçok eklemde ortaya çıkabilir. Ancak diz, kalça gibi yük binen eklemler etkilendiğinde sonuçları daha ağır olmaktadır. Özellikle alt ekstremitte kaynaklı OA yetişkinlerde en büyük sakatlık sebebidir. Sağlık harcamalarında oluşturduğu yüksek maliyet bireyi, sağlık sistemini ve toplumu önemli ölçüde etkiler (1). Diz osteoartriti (diz OA), OA'ın dünyada en sık görülen alt tiplerinden biridir. Tahmini prevalansı 25-34 yaş aralığında %1 iken, 75 yaş ve üzeri toplulukta %50'dir (2). Diz OA kadınlarda daha siktir, çoğunlukla bilateraldir ve ülkemizde semptomatik diz OA prevalansı %14,8 olarak raporlanmıştır (3).

OA geleneksel olarak non-inflamatuvar artropati sınıfında olmasına rağmen, son dönemde yapılan çalışmalarda eklem ve sinovyumda inflamasyon ve bağışıklık yanıtının patogeneze ve prognozda yer aldığı gösterilmiştir. OA'te, travma ve yaşlanmaya bağlı gelişen doku hasarı sonrası oluşan moleküler sinyaller, doğal bağışıklık cevabını tetikleyerek; interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekrozu faktörü- α (TNF- α) gibi katabolik etkili inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına neden olur (4). IL-1 β ve TNF- α , eklemde lökosit aktivasyonu ile beraber metalloproteinaz salınımına, proteoglikan yıkımına, kartilaj rezorpsiyonuna ve bunların sonucunda eklem inflamasyonuna yol açar (5). Aynı zamanda bu iki mediyatör, nosiseptörlerin hücre gövdelerinin yer aldığı dorsal kök ganglionunda (spinal kordda) uyarıcı etkiye sahiptir ve diğer algojenik moleküllerin üretilmesini sağlayarak OA'ın ağrı komponentinde yer alır (6). OA patogenezinde inflamatuvar hücre ve sitokinlerin rolü olduğuna dair bir diğer kanıt, sistemik inflamasyon belirteçlerinden olan C-reaktif proteinin (CRP) osteoartrit insidansı ve şiddetiyle ilişkili olmasıdır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1); kartilajda bulunan kollajen, proteoglikan gibi major moleküllerin anabolizmasında rol alan en önemli büyüme faktörüdür. OA, eklemde tüm bu anabolik ve katabolik süreçler arasındaki dengenin katabolizma lehine bozulması sonucu karşımıza çıkar (7).

Günümüzde OA'in bilinen kesin bir tedavisi yoktur. Ağrı ve fonksiyon kayıplarında semptoma yönelik farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin kombinasyonu tedavinin temelini oluşturur.

Balneolojik tedavi modaliteleri OA tedavisinde yaygın olarak kullanılan non-farmakolojik tedavi yöntemlerindendir (8). Balneoterapi termal ve/veya mineralli suların banyo uygulamaları şeklinde tedavi amaçlı kullanılması yöntemidir. Bu yöntemle termo-mineralli suların mekanik, kimyasal ve ısı etkisi sayesinde uzun dönem fayda sağlanabilmektedir. Hidroterapi ise suyun mekanik ve ısı gibi fiziksel özelliklerinden faydalanılarak, hastalıkların ve fonksiyonel kayıpların tedavi edilmesi yöntemidir. Peloidoterapi, biyolojik ve jeolojik olaylar sonucu oluşan organik ve inorganik maddelerin oluşturduğu çamur ve toprakların banyo, sarma, paket, maske ve tampon şeklinde uygulanmalarıyla yapılan tedavi yöntemidir (9). Peloidoterapinin OA'li hastalarda kondroprotektif etkileri çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Kartilaj dokuda katabolik etkiye sahip IL-1 β ve TNF- α 'nın serum konsantrasyonlarının, tüm vücut peloid uygulaması sonrasında düştüğü, anabolik etkiye sahip IGF-1 'in ise yükseldiği bulunmuştur Aynı zamanda ağrı ve eklem fonksiyonları gibi klinik semptomlarda anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (10). Kodroprotektif etkilerin, kimyasal içerikle bağlantısı henüz aydınlatılamamakla birlikte, mineral içeriği azaltılmış peloid kullanılan kontrol gruplarına göre mineral içeriği yüksek peloidin daha iyi klinik iyileşme sağladığı saptanmıştır (11). Bu sonuçlar, peloid etkinliğinde tek başına fizyo-termal etkiyle açıklanamayan mekanizmaların etkinlikte yer aldığına dair izlenimlerimizi desteklemektedir.

Peloidoterapi diz OA'nde ağrı ve fonksiyon kaybına yönelik olumlu etkileri birçok çalışma ile gösterilmiş, düşük maliyetli ilaç dışı bir tedavi yöntemidir. Ağrı ve eklem fonksiyonlarındaki bu etkilerin kartilaj metabolizmasında rol alan major sitokin ve büyüme faktörleriyle ilişkisine dair veriler halen yetersizdir. Araştırmamızın amacı hidroterapi ve peloidoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanan balneolojik tedavinin, diz osteoartritli hastalarda etkinliğini klinik ölçeklerle değerlendirmek ve serum IL-1 β , TNF- α , IGF-1, CRP düzeyleri ile ilişkisini saptamaktır. Balneolojik terapötik ajan olarak kullanılan peloidler ülkemizde çeşitli bölgelerden elde edilebilir ve farklı kimyasal içeriğe sahiptir. Kimyasal içeriğin iyileşmedeki rolünü aydınlatılabildiğimiz takdirde klinik ortamlarda peloidleri içeriklerine uygun endikasyonlarda kullanabilme imkânı bulabiliriz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

Osteoartrit eklem kıkırdağının bütünlüğündeki bozukluk ile ilişkilendirilmiş semptom ve bulguların yol açtığı heterojen bir grup içeriği bulunan, kemik ve eklem kenarlarında değişikliklerle seyreden bir hastalık olarak tanımlanır. Tüm dünyada özellikle 65 yaş üstü popülasyonda artrit formları içinde en sık görülen eklem rahatsızlığıdır (12).

2.1.1. Epidemiyoloji

Diz OA'nin prevalansı yapılan çalışmalarda kullanılan klinik-radyolojik veya sadece radyolojik tanı kriterlerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Diz OA kalça OA'nden daha sıktır. Aynı zamanda engellilik ve harekette bağımlılığın en sık nedenidir. Ellibeş yaş üzeri yetişkinlerde semptomatik diz OA prevalansı %13 bulunmuştur (13).

Radyolojik diz OA prevalansını saptamak amacıyla Framingham osteoartrit çalışmasında yaş aralığı 63-94 olan 1424 hastanın diz grafisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Kellgren-Lawrence evrelemesine göre Evre 2 ve üzeri değişiklik görülmesi radyolojik diz OA olarak kabul edilmiş ve 63 yaş üzerinde prevalans %33 olarak bulunmuştur. Yetmiş yaş altında oran %27 iken, 80 yaş üstünde %44 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar radyolojik diz OA prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiğini kanıtlar niteliktedir. Semptomatik diz OA prevalansı kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla iken (%11'e karşı %7), radyolojik diz OA prevalansında kadınlarda sadece hafif bir artış gözlenmektedir (%34'e karşı %31) (14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada kırsal kesimde yaşayan 45 yaş üstü Kafkas ve Afro-amerikan popülasyon değerlendirmeye alınmıştır ve radyografik diz OA prevalansı %38.4 bulunmuştur (15).

Hollanda Halk Sağlığı Enstitüsü'nün verilerine göre 55 yaş üzeri popülasyonda diz OA prevalansı erkeklerde %15.6 kadınlarda %30.5 tir (16).

Japonya'da benzer şekilde 65 yaş üzeri popülasyonda yapılan bir çalışmada radyografik diz OA prevalansı %30 (%17.7 erkek, %36.5 kadın) bulunmuştur. Semptomatik diz OA prevalansı %21.2 (%10.7 erkek, %26.7 kadın) bulunmuştur (17).

Türkiye’de 2003 yılında Antalya şehri popülasyonunda yapılan çalışmada, 50 yaş üzerinde 655 bireyde, semptomatik diz OA prevalansı %14,8 (erkeklerde %8 ve kadınlarda %22,5) olarak bulunmuştur (3).

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar, çalışmanın yapıldığı topluluk, OA tanımı, hastalığın risk faktörlerinin dağılımı ve radyografiyi değerlendiren hekimlerin farklı özelliklerinden dolayı oluşabilir (13).

2.1.2. Risk Faktörleri

Diz OA’nde en önemli risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve obezitedir. Bunun dışındaki diğer risk faktörleri ise; genetik faktörler, osteoporoz, geçirilmiş eklem travması, mesleki zorlanmalar, spor aktiviteleri, kas güçsüzlüğü ve fiziksel aktivite azlığıdır (18).

-Yaş: Yaş, diz OA ile ilişkisi en güçlü risk faktörlerinden biridir. Bunun sebebi hem yaşla birlikte ortaya çıkan kıkırdak incilmesi, kas kuvvetinde azalma, propriosepsiyon duyusunun azalması, azalmış doku tamir kapasitesi gibi biyolojik değişiklikler, hem de yaşla birlikte diğer risk faktörlerine kümülatif maruziyettir (18,19).

-Cinsiyet: Kadınlarda diz OA hem daha sık hem daha şiddetli görülmektedir (18). Elli yaşından sonra yani menapozla birlikte OA görülme sıklığındaki artış nedeniyle östrojenin OA gelişimi üzerine etkisi merak uyandırmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Randomize kontrollü bir çalışmada östrojen-progesteron tedavisi alan ve almayan yaşlı postmenozpozal kadınlar arasında diz ağrısı ve ilişkili özrürlük açısından anlamlı fark bulunmamıştır (19). Başka bir çalışmada ise östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda total diz protezi ihtiyacı %15 daha az saptanmıştır (19).

-Genetik Faktörler: OA’in %39-65 oranında genetik geçişi olabileceği gösterilmiştir. Bilhassa generalize nodal OA’te genetiğin kuvvetli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. İkiz ve aile araştırmaları, el ve kalça OA’nin diz OA’ne göre %50-65 oranında geniş bir genetik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Kromozom 7q22 üstündeki rs3815148 C aleli diz ve el OA gelişimi riski ve diz OA kötüleşmesi riski ile ilişkili saptanmıştır. Serum kıkırdak oligometrik matriks protein seviyeleri ile diz ve el OA arasında ters ilişki saptanmıştır. Yeni osteofit gelişimi %62, eklem aralığında daralma %72 oranında kalıtsaldır (18,19).

-Konjenital/Gelişimsel Hastalıklar: Konjenital kalça displazisi, bacak boyu farklılıkları, Perthes Calve Legg, femur başı epifiz kayması gibi malformasyonlar ilerleyen yaşlarda kalça

OA için risk faktörü olabilmektedir. Asemptomatik asetabuler displazinin kalça OA'nde üç kat risk artışına yol açtığı bildirilmiştir (19). Bacak boy farkı olanlarda kısa bacak tarafında diz OA riskinin arttığı bildirilmiştir. Kısa bacak yere temas için daha uzun yol katetmekte ve daha hızlı temas etmektedir. Kalça kas uzunluğu ve kas gerilim özellikleri her iki bacakta farklıdır (19). Bu da tek taraflı kalça kuvvetsizliğine dolayısıyla diz üzerinde mekanik güçlerin değişmesine sebep olmaktadır. Başka bir çalışmada ise uzun bacakta yer tepkime kuvvetinin artmasından dolayı diz OA gelişme riskinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (19).

-Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ile seyreden osteoporozlu kişilerde OA tahmin edilenden az sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (35). Yüksek KMY, OA görülme sıklığındaki artış ihtimaliyle ilintili görülse bile, OA geliştirme ihtimalini düşürmektedir (18).

-Besinsel Faktörler: Yüksek seviyede 25-OH-D3 vitamini kalça ve diz OA riskini azaltırken, yüksek C vitamini seviyelerinin ise diz OA görülme ihtimalini düşürdüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte D vitamini düzeyleri orta-düşük olanlarda osteoartrit insidansının çok yüksek olduğu saptanmıştır (13).

-Obezite: Obezite özellikle diz OA'nde kuvvetli bir risk faktörüdür. Framingham OA çalışmasında 5 kg kaybeden kadınlarda semptomatik diz OA oluşma riski %50 oranında azalmıştır (13). Obezite eklemlerde yükü arttırmak dışında postürü, yürüyüşü ve fiziksel aktivite düzeylerini değiştirerek eklem biyomekaniğini bozar. Obez hastaların çoğunda diz ekleminde varus deformitesi oluşarak, dizin medial kompartmanında reaktif yüklenme artışına neden olur ve degeneratif sürecin hızlanmasına yol açar (20). Obezitede diz OA gelişme riskinin artma sebebi sadece eklem binen yük artışı değildir, obezitenin aynı zamanda metabolik faktörlerin de etkisi ile OA gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (20). Adipoz doku sitokinlerin, kemokinlerin ve metabolik aktif araçların ana kaynağıdır. Bu metabolik faktörlerin katabolik ve proinflamatuvar özellikleri mevcuttur ve OA'in patofizyolojik sürecinde rol oynarlar (20).

-Eklem Travması: Diz OA'nde diz yaralanmaları birçok çalışmada en kuvvetli risk faktörlerinden biri olarak bulunmuştur. Eklem travmaya maruz kalması, çapraz bağ yıpranması, menisküs yırtığı, menisektomi, kırıklar ve dislokasyon mekanik fonksiyonu farklılaştırarak diz OA oluşumuna zemin hazırlamaktadır (19). Yıpranmış eklem kullanılmaya

devam ettiği için risk artışı söz konusudur (19). Yapılan bir çalışmada gençlik döneminde sportif aktivite sırasında yaralanması olanların %32'sinde ileri yaşlarda OA gelişmiştir.

İsveçli futbolcularda yapılan bir çalışmada ACL rüptüründen 14 yıl sonra radyolojik diz OA prevalansı rüptür olmayanlara kıyasla daha fazla bulunmuştur. Cerrahi tamir yapılan ve yapılmayanlar arasında diz OA gelişimi açısından fark bulunmamıştır (19).

-Mesleki Faktörler: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren çalışanlarda (tarım işçisi, inşaat işçisi v.s.) diz OA sıklığı iki kat artmıştır. Beraberinde yük taşıyorsa bu risk daha da artmaktadır (18).

-Fiziksel Aktiviteler: Bazı sporlar belli eklemlerde OA gelişimine ivme kazandırmaktadır. Güreşte; servikal vertebra, diz ve dirsek, boksta; karpometakarpal, bisiklette; patellofemoral, futbolda; diz ve ayak bileği, balede; talar eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (18).

-Kas Kuvvet Kaybı: Kas gücü azalması OA'li eklemdaki taşınan yükü artırarak, eklem dejenerasyonunu hızlandırabilir (19). Özellikle M. Quadriceps kuvvetsizliği ağrılı diz OA'nde risk faktörleri arasındadır. Aktivite yeterince yapılmayınca, anatomik yönden normal, sağlıklı eklemlerde bile OA görülme ihtimali artar. Hafif rekreasyonel aktivite ve egzersizler yapıldığında ise bu risk azalır (19).

-Diğer hastalıklar: OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında, obeziteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitus'da eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duyuşal uyaranların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır (18).

2.1.3. Sınıflama

Osteoartrit sınıflandırması etiyolojik faktörler, tutulum gösteren eklem sayısı ve eklem tutulumunun özelleşmiş belirtileri göz önüne alınarak farklı şekillerde yapılabilir.

Etiyolojiye göre primer (lokalize ve generalize) ve sekonder OA (travmatik, konjenital, anatomik, metabolik hastalıklar, nöropatik hastalıklar, travmatik ve enflamatuvar nedenler vs) olmak üzere gruplanmıştır. Tutulan eklemlere göre ise monoartiküler, oligoartiküler, poliaritiküler OA olarak sınıflandırılır. Eklem tutulumunun özelliklerine göre ise inflamatuvar, eroziv, atrofik veya destrüktif OA, kondrokalsinozis ile birlikte OA ve diğer OA'ler olmak üzere kategorize edilmektedir (21).

2.1.4. Patogenez

OA patogenezi eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinoviyal doku, eklem kapsülü, ligamentler ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkiler. Primer değişiklikler ise eklem kıkırdağının kaybı, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesi ve kemik çoğalması sonucu oluşan osteofit gelişimidir (22).

Romatoid artrit (RA) sinoviyumu ile kıyaslandığında, OA'in non-inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmüştür. Ancak sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında OA sinovyal sıvısında daha fazla plazma proteini, kompleman faktörü ve sitokin bulunması, patogeneizde yeni hipotezlerin ortaya atılmasına yol açmıştır (23).

Bazı çalışmalar OA ve RA sinoviyumunun mikroskopide ayırt edilemez olduğunu öne sürmüştür (23). OA'in basit bir yıpranma-yırtılma sürecinden ziyade inflamatuvar bir süreç olduğu düşüncesi hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımların gelişmesini sağlamıştır.

Yaş ve travma OA gelişiminde en güçlü risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda, doku travmasına karşı gelişen inflamatuvar sürecin, enfeksiyona karşı gelişen erken dönem inflamatuvar cevaba oldukça benzediği kanısına varılmıştır (4). Burada, enfeksiyonda olduğu gibi patojen associated molecular patterns (PAMPs) yerine travma sonrasında ortaya çıkan, endojen tehlike sinyal proteinlerinden olan damage associated molecular patterns (DAMP) başka bir deyişle alarminler sürecin gelişmesinde anahtar rolü üstlenir. Ortaya çıkan bu moleküller doğal bağışıklığa ait Toll-like reseptörleri uyarır (24). İnflamatuvar cevabı tetiklediği varsayılan bu mekanizma çeşitli sitokin, proteaz ve kemokinlerin ortama salınmasına yol açar. Tüm bu süreç sonucunda eklem dokusunda yıkım gelişir (4).

Eklem dokusu tarafından üretilen en önemli sitokin ve aracıları interleukin-1beta (IL-1 β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) iken; proteazlar, matriks metalloproteinaz (MMP)'lar (kollojenaz, jelatinaz, stromelizin, matrilisin ve disintegrin-metalloproteinaz ailesi (ADAM), aspartik proteinazlar, sistein proteinazlar ve serin proteinazlardır. Sitokinlerin, OA

patogenezinde rolleri karmaşık olmakla beraber IL-1 β ve TNF- α gibi katabolik sitokinlerin kıkırdak harabiyetinde önemli rolleri olduğu ortaya konmuştur (4).

IL-1 β ve TNF- α kondrositler tarafından yeterli konsantrasyonda sentezlendiğinde, matriks MMP'ların ve diğer katabolik enzimlerin salınımını uyarır. Ayrıca siklooksijenaz-2 (COX2), mikrozomal prostoglandin E2 (PGE₂) sentetaz-1 ve çözünebilir fosfolipaz A2 aktivitesini arttırarak PGE₂ sentezini uyarır, indüklenabilir nitrik oksit (NO) sentetaz üzerinden nitrik NO sentezini arttırır. Tüm bu mediyatörler mitokondri fonksiyonunu değiştirerek oksidatif strese ve kondrosit apoptozuna yol açar. Bu sitokinler ayrıca diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını da uyarır (22).

Sitokinlerin yanı sıra, yine kondrosit ve sinoviyositlerden salınan IGF-1, transforming growth factor- β (TGF- β) ve osteopontin gibi bazı büyüme faktörleri proteolitik enzimlerin inhibisyonu, proteoglikan ve kollajen sentezinin uyarılması ve hasar gören kıkırdak dokusunun onarımı ve korunmasında görev yaparlar (22).

Normal şartlar altında eklemden bulunan artiküler kıkırdakta fizyolojik dengeyi, yapısal matriks kollajeni tip II ve proteoglikanı üreten kondrositler sağlar. Sinoviti takiben inflamatuvar mediyatör salınımının artışı ve eşlik eden mekanik stres sonucu kondrositlerden sert ve düzensiz yapıda olan tip I kollajen üretimi gelişir ve proteoglikan üretimi azalır. Bu durum kısır döngü oluşmasına ve ekstraselüler matriks (ECM) üretimi ile birlikte eklem kıkırdağının bozulmasına sebep olur (22).

Subkondral kemik viskoelastiktir, kıkırdak dokuya göre daha iyi şok emicidir. Ani aşırı yüklenmelerde, kıkırdak dokunun korunması amacıyla yük dağılımında görev alır ve kıkırdaktan çok daha fazla oranlarda yükü karşılar. Kıkırdak kaybı sonrasında OA'te ekleme aşırı yüklenme ile subkondral kemik yoğunluğunda ve sertliğinde artış olurken, eklemin yük dağıtım kapasitesi azalır. OA ilerledikçe ağırlık taşıyan eklemlerdeki mekanik stress, subkondral kemik tabakası ve kıkırdakta mikrofraktürlerin gelişimine yol açar. Mikrofraktürler iyileşirken kemik sertliğinde artış meydana gelir. Kıkırdak hasarı arttıkça subkondral skleroz ve sertlik ilerler. Subkondral kemik, ortaya çıkan bu tekrarlayıcı uyarılara, yeniden yapılanma ve sertleşmiş kemik dokusu ile cevap verir. Çalışmalar, subkondral kemik kalınlığı ile OA şiddeti arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir (18,19,22).

Ayrıca subkondral bölgede bulunan osteoblast hücreleri de kondrositlere benzer şekilde mekanik uyarı ile birlikte inflamatuvar sitokinler ve yıkıcı enzimler eksprese eder. Salınan bu enzimler doğrudan kıkırdak üzerinde ya da subkondral kemik üzerinden dolaylı olarak kıkırdak dokuda hasar oluşturabilir. Subkondral dokuda bulunan yaygın inervasyon, ağrının esas kaynağı olarak gösterilmektedir. Dolayısıyla OA gelişen hastalarda kıkırdak hasarının ilerlemesi ve geri dönüşü olmayan subkondral hasar sonucu ağrı görülmektedir (22).

2.1.4.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGF-1, genellikle lokal olarak etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran, primer aminoasit dizilimleri birbirlerine ve insan proinsüline benzeyen küçük peptidlerdir. Yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesi içerisinde yer alır. Kısmen büyüme hormonuna (GH) bağımlı, GH'nun anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık eden bir peptid grubudur. IGF-1, GH'nun büyümeyi hızlandırmada major mediyatörü olarak görev alan ve 7647 dalton ağırlığında olan küçük bir peptittir. Postnatal yaşam boyunca dolaşımda anlamlı seviyelerde bulunur ve insüline benzer dozlarda glukoregülatuar ve mitojenik özellik gösterir. IGF-1, GH'nun kontrolü altında karaciğerde sentez edilir ve kana sekrete edilir. IGF-1 kemik gibi periferel dokularda da otokrin/parakrin olarak sentezlenir (25).

IGF-1, kartilajda bulunan makromeleküllerin anabolizmasında görevli en önemli büyüme faktörüdür. In vivo/vitro çalışmalarda kollajen ve proteoglikan üretimini uyardığı gösterilmiştir. Tip 2 kollajene ait mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonunu arttırdığı ve tip 1 kollajen üretimini engellediği gösterilmiştir. Epifizyel kondrosit süspansiyon kültürlerinde GH ve IGF-1 in kondrositlerin koloni oluşturmalarını uyardığı gösterilmiştir (26).

Yapılan çalışmalar OA sinovyal sıvısında IGF-1'in azaldığını göstermiştir. Başka bir çalışmada OA kondrositinde IGF-1'in bağlandığı reseptörün bağlanma yüzeylerinde artış olmasına rağmen bu hücrelerin IGF-1 uyarısına yanıtsız olduğu gösterilmiştir. Bu azalma kondrositlerdeki yapım yıkım dengesinin yıkım lehine artmasına yol açmaktadır (7).

2.1.4.2. Interlökin-1 β

IL-1 β , enfeksiyon ve travmaya karşı gelişen bağışıklık cevabında kilit rol oynayan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1 ailesinin en iyi tanımlanmış ve en çok araştırılan üyesidir. Otuzbir kDa pro-IL-1 β olarak, başta doğal immuniteden sorumlu makrofaj ve monositler olmak üzere birçok hücre tipinden salgılanabilir. Aktif forma dönüşmesi için ortamda PAMP ve DAMP tarafından uyarı oluşması gerekir. Pro-IL-1 β bir pro-inflamatuvar proteaz olan Caspase-1 tarafından aktive edilir (27).

IL-1 β kondrosit ve sinovyumdan MMP ve kartilaj yıkımında görevli stromelysin, kollojenaz gibi enzimlerin üretimini ve aktivasyonunu uyarır. Tip 2 kollajen ve proteoglikan üretimini engeller ve TGF- β 'nın kondrosit proliferasyonunu indüklemesini engeller. Aynı zamanda prostoglandin üretiminin de sorumludur (22).

Osteoartritteki ağrı mekanizmalarının incelendiği çalışmalarda, IL-1 β 'nın dorsal kök ganglionunda hem erken hem gecikmiş etkileri olduğu ortaya konulmuştur. TNF- α 'ya benzer şekilde diğer algenik moleküllerin ortama salınmasından sorumludur (28).

Yapılan çalışmalarda, OA hastalarında aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylere kıyasla sistemik konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur (28).

2.1.4.3. Tümör Nekrozis Faktör- α

TNF- α , esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen, 212 aminoasitten oluşmuş, üç monomerli glikoprotein yapısında bir sitokindir. Tüm dokularda inflamatuvar cevabın oluşmasında ve düzenlenmesinde etkili rolü vardır (29). Uyarılara yanıt olarak salınan 26 kDa ağırlığında membranöz TNF, TNF dönüştürücü enzim (TACE) tarafından 17 kD'luk olgun ve solübl formuna (sTNF) dönüştürülür. Oluşan moleküllerin üçü bir araya gelerek aktif olan homotrimer yapıyı oluşturur. Transmembran protein olan ve çözünebilen TNF- α formları biyolojik olarak aktiftir (29).

TNF- α , reseptörlerinin birçok hücrede bulunmasından kaynaklanan, multipl sinyal üretim mekanizmalarını aktive etme ve çok fazla sayıdaki genin ekspresyonunu indüklemeye/baskılama yeteneğinden dolayı ileri derecede pleiotropik (birden çok hücre tipi üzerine etkili olabilen) bir sitokindir. TNF- α sentez ve salınımını başlatan birçok uyarı arasında en önemlisi lipopolisakkaridlerdir. Gram pozitif bakteriler, mantarlar, parazitler, virüsler, kompleman aktivasyon ürünleri, çeşitli sitokinler ve kendisi salınımını uyarır. Uyarı sonucu 30 dk içinde ekspresyonu başlar ve 90- 120 dk arasında en yüksek düzeyine ulaşır. Daha sonra salınan IL-1 ve IL-6, TNF- α ekspresyonunu inhibe ederek 4 saat içine düzeyinin sıfıra azaltır. TNF- α 'nın molekül ağırlığına göre p55 reseptörü (TNFR1) ve p75 reseptörü (TNFR2) olmak üzere iki reseptörü vardır (29).

Kondrositlerin osteoartrit patogeneğinde görevli proinflamatuvar molekülleri ve bu moleküllerin eklem inflamasyonunu başlattığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. TNF- α patogeneinde rol alan bir diğer sitokindir. Metalloproteaz senteziyle birlikte kartilaj yıkımına neden olur ve inflamatuvar reaksiyonu artırır. Yapılan prevalans çalışmalarında eklem darlığı ile IL-6 ve TNF- α 'nın serum seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır. TNF- α aynı zamanda nosiseptörlerin uyarılabilirliğini arttırarak OA'in ağrı komponentinde görev alır (30).

Literatürde bazı çalışmalar aynı yaş aralığında sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında OA hastalarının serumunda TNF- α düzeyinin arttığını gözlemlemiştir. Bazı çalışmalar ise serum seviyeleri arasında fark bulamamıştır. Bu çalışma sonuçlarını yorumlarken göz önünde bulundurulması gereken en önemli kriterler ölçüm tekniğinin hassasiyeti ve grupların aynı yaş aralığında olup olmamasıdır (28).

2.1.4.4. C- Reaktif Protein

CRP, salınımı proinflatuvar sitokinler tarafından düzenlenen, hepatosit ve adipositlerden salgılanan bir akut faz proteinidir. Beş eşit glikozile olmayan polipeptid alt birimin non-kovalen bağlanması ile oluşmuş disk şeklinde, molekül ağırlığı 118 kDa olan bir yapıdır. IL-6 ve IL-1 β ; STAT3 (signal transducer and activator of transcription-3), nükleer faktör kappa- β (NFK- β) proteinleri gibi transkripsiyon faktörleri, CRP ve birçok akut faz proteininin gen ekspresyonunu kontrol eder (31).

CRP'nin başlıca fonksiyonlarından biri proteinleri tanıyarak, humoral veya hücrel savunmalarla ortadan kaldırmaktır. Bunu monosit, nötrofil fagositozunu artırarak, hasarlı membran ve nekrotik hücreler ile çözünebilir çekirdek materyaline bağlanarak, kompleman aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanarak gerçekleştirir (31).

CRP normal sağlıklı insanlarda eser bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L'dir. Kadın ve erkekler arasında veya yaşla CRP düzeyleri değişmemektedir. CRP yenidoğanda düşük iken birkaç gün içinde erişkin değerlerine yükselir. Seri çalışmalarda 3 mg/L üzerindeki CRP değerlerinin normal olmadığı, bu kişilerde açık olmasa bile subklinik bir patolojinin olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gibi görünen kişilerdeki yüksek CRP düzeyleri ateroskleroz veya osteoartrit gibi sık görülen fakat subklinik kalan patolojilerle ilgili olabilir (32).

32 çalışmayla yapılan bir meta-analizde CRP değerlerinin OA ve sağlıklı kontrollerde anlamlı farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. Aynı zamanda ağrı ve fiziksel fonksiyon ile CRP değerlerinin ilişkili olduğu ama radyografik OA ile ilişkisiz olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalar, beden kitle indeksi (BMI) ile düzeltme sonrasında elde ettikleri sonuçlar neticesinde CRP'nin bağımsız olarak OA ile ilişkili olduğunu savunmuştur (33).

2.1.5.Klinik Bulgular

Klinik olarak diz OA'de her zaman semptom görülmeyebilir. Bazı klinik olgularda semptomlar yavaş başlayıp, hiçbir belirti göstermeden ilerlemeye devam eder (34).

-Ağrı: Ağrı en çok görülen ve en ciddi şikayettir. Hastalığın ilk evrelerinde eklemi yıpratıcı ve zorlayıcı aktivitelerden sonra artar, dinlenmeyle azalır. Hastalık ilerledikçe limitli hareketle ve hatta dinlenmede bile ağrı hissi oluşabilir. Ciddi olgularda şiddetli gece ağrıları eşlik edebilir. Özellikle yürüme, merdiven inip çıkma ve diz çökme gibi zorlayıcı aktivitelerle kendini gösterir (22).

Ağrıyı diz eklemi içinde lokalize edebilmek zor olabilir. Ağrı genellikle tüm eklem yayılmış olarak tanımlanır. Ağrı diz eklemi hareketlerinin azalmasına ve kısıtlanmasına, dolayısıyla inaktiviteye yol açar. İnaktivite çevre kasların gücünü azaltır. Kas gücünün azalması ise kasın şok absorban kapasitesini azaltır. Kasta proprioepsiyon bozulur. Özellikle ağrı olmak üzere semptomlar şiddetlenir. Aerobik kapasite azalır, yorgunluk artar. Hasta aktiviteden kaçınır, ağrı nedeniyle aktivite arttırmaya özellikle yürümeye karşı dirençli hale gelir (34).

Ağrı eklem çevresindeki dokulardan ve eklem diğer yapılarından da kaynaklanabilmektedir. Sinovyumdan kaynaklı ağrıların sebebi sinovyal inflamasyon nedeniyle sensoryal sinirlerin uyarılmasıdır. Sinovyal sıvı artışı eklem kapsülünü gererek veya eklem fonksiyonunu kısıtlaştırarak ağrıya sebep olabilmektedir (35). Benzer şekilde osteofitler, periostu gererek ağrıya sebep olabilmektedirler, faset eklemlerdeki osteofitler ise inflamasyonla ilişkisiz olarak sinir basısı yapıp ağrı ve diğer semptomlara sebep olabilir (35). Kıkırdak anöral bir doku olmasına karşın, subkondral kemik, direk olarak OA ağrısı kökenlerindendir. Artan kemik içi basınç, medüller kan akımında bozulmaya sebep olmakta ve mikrofraktürlerle birlikte ağrıya neden olmaktadır.

Kas spazmı OA'teki en yaygın ağrı nedenlerindendir, uyku düzensizliğine ve nokturnal myoklonusa sebep olabilir. Osteoartritteki eklem kontraktürleri, eklem çevresindeki kasları gererek ağrı oluşturabilir. Ayrıca, fibromiyalji de osteoartritle beraber olabilir ve mevcut şikayetleri kötüleştirebilir (35).

-Şişlik: Eklemdeki şişlik; ya sinovyal sıvıdaki artışa ya da eklem etrafındaki yumuşak dokuların veya kemiklerin büyümelerine bağlı olabilir. Genellikle hafif bir sinovyal OA'nin bir özelliğidir ve semptomlara eşlik eder. Hafif bir inflamasyon bulunabilir. Eklem içinde kıkırdak ve kemik fragmanları eklem farelerine (loose body) neden olur. Bunlar sinovyal irritasyon nedenidir. Eklemde ani kilitlenmeye neden olurlar. Efüzyonla eklem kapsülünün gerilmesi ağrıyı şiddetlendirir. Ayrıca eklem biyomekaniğinin bozulması periartiküler dokuların irritasyonuna neden olabilir (bursit, tendinit). En iyi örneği dizde anserin, kalçada trokanterik bursittir. Akromiyo klaviküler eklem alt yüzeyinde oluşan osteofitler alttaki tendonları irrite eder ve rotator kılıfta yırtıklara neden olabilirler (34).

-Tutukluluk: Sık görülen bir semptomdur. Eklem hareketinin başlatılmasındaki güçlük olarak tanımlanır. Hareketin başlangıcında bir zorluk vardır. Hasta eklemde bir takılmadan ve harekete başladıktan bir süre sonra gevşemeden bahseder. Özellikle sabahları ve uzun süreli istirahatten sonra ilk ayağa kalkışta hissedilir. Genellikle birkaç dakika sürer. Bazı olgularda daha uzun sürebilir, ama hemen daima yarım saatten azdır. İnaktiviteye bağlı olarak eklemde

bir pelteleşme (gelling) olduğu ve bu fenomenin eklem tutukluğunun en karakteristik özelliği olduğu ileri sürülmüştür. Bu fenomen, kalınlaşmış kapsül yada sinovyumda hyalüronat birikimiyle açıklanabilir (34).

-Krepitasyon: Diz OA’inde hareket sırasında sıklıkla hissedilir. İleri olgularda krepitasyon kulakla duyulabilir (krakman). Bu ses büyük olasılıkla eklem yüzeylerinin düzensizliğinden ve eklem kenarlarındaki aşırı kemik büyümelerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca sinovyal sıvı içinde oluşan kavitasyon ve gaz baloncukları da krepitasyon nedenidir (36).

-Hareket Açıklığında Azalma: OA’lı eklem total hareket genişliğinde bir azalma vardır. Ağrı eklem hareketinin azalmasına neden olur. Eklem kapsülündeki kalınlaşmayla birlikte osteofitik çıkıntılar ve yeniden yapılanma (remodelling) süreci serbest eklem hareketini engeller (36).

-Fonksiyon Kaybı: Fonksiyon kaybının ana nedeni ağrıdır. Tutulan eklem ya da eklemlerde görülür. Örneğin el OA’sında kavrama azalmıştır, diz ve kalça OA’sında yürümenin kısıtlanması ve yorgunluk ön plana çıkar. Hareket kaybı ve kas gücünün azalması da fonksiyon kaybının önemli nedenlerindendir (36).

-Kas zayıflığı: Özellikle dizi korumaya alma isteğiyle, çok kullanmamaya bağlı olarak M. quadriceps atrofisi görülür. M. quadriceps güçsüzlüğünün aktivite azlığıyla bağlantılı olduğu düşünülüp, ağrı ve radyolojik değişikliklerin de katkısı bulunmaktadır (36).

-İnstabilite: Bazı hastalar hareketi yapamayacaklarından korktuklarını ifade ederek güvensizlik hissinden yakınır. Bu semptomun nedeni daha çok kas gerginliğindeki yetersizliğe ve eklemdaki mekanik anomaliye bağlıdır. Ayrıca bu güvensizlik duygusuna ek olarak kaslarda propriosepsiyon azalması söz konusudur (34).

-Eklem Deformiteleri: İleri OA’da eklem destrüksiyonuna bağlı olarak deformiteler ortaya çıkar. (örneğin dizde varus deformitesi, ellerdeki şekil bozuklukları, eğrilmeler (36).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Diz OA tanısı için özgül bir laboratuvar testi mevcut değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), tam kan sayımı, idrar tetkiki ve kan biyokimyası gibi rutin tetkikler normal aralıktadır. Romatizmal hastalıklarda değeri yükselen romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) gibi tetkikler negatiftir. Bu testler sıklıkla ayırıcı tanı için kullanılmaktadır. Sinovyal sıvının laboratuvar incelemesinde hafif düzeyde inflamasyon vardır. Sinovyal sıvı karakteristik olarak açık sarı renkte, berraktır ve viskozitesi hafif azalmıştır. Sinovyal sıvıda lökosit sayısı 2000/mm³ ’den azdır (36).

2.1.7. Radyolojik Bulgular

Diz OA tanısında altın standart direk grafidir. Direk grafi ile OA'da eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, kist oluşumu, osteofitler saptanabilirken, komplikasyon olarak, eklem aralığında yabancı cisimler ve eklemde dizilim bozukluğu görülebilir. Direk grafi ile diz OA evrelemesi semikantitatif bir skrolama sistemi olan Kellgren-Lawrence ile yapılabilir. Bu sınıflamaya göre OA'lı eklemler 0- 4 arasında 5 evrede değerlendirilir (37). Bu evrelemeye göre;

- Evre 0 Normal
- Evre 1 Eklem aralığında şüpheli daralma, olası osteofit
- Evre 2 Eklem aralığında olası daralma, kesin osteofit
- Evre 3 Orta derecede multipl osteofit, eklem aralığında kesin daralma, skleroz başlangıcı
- Evre 4 Geniş osteofit, ileri derecede eklem aralığı daralması, şiddetli skleroz olarak kabul edilir (37).

Osteoartrit eklem ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesinde eklem efüzyonu, sinoviyal kalınlaşma ve hipertrofi, aktif/inaktif sinovit, kıkırdak lezyonları, osteofitler ve periartiküler yumuşak doku değişiklikleri saptanabilir. Ek olarak hastalığın gidişatı ve tedaviye yanıtı değerlendirilebilir ve USG eşliğinde girişimsel uygulamalar yapılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), diz OA tanısında artiküler kıkırdak, bursa, menisküs, ligaman, sinoviyum, kapsüller yapılar, sıvı birikimleri ve kemik iliği gibi direk grafi ile değerlendirilemeyen kısımlardaki patolojileri tespit edebildiği için esas görüntüleme yöntemi olmuştur. MRG ile eklem ve eklem çevresindeki yumuşak dokular bütün bir organ olarak kabul edilip incelenebilir. Osteoartrit tanı ve takibinde kullanılabilen diğer radyolojik tetkikler bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi ve termografidir (37).

2.1.8. Tanı

American College of Rheumatology (ACR), diz osteoartriti tanısı için hikaye ve fizik muayene; hikaye, fizik muayene ve radyografik bulgular; hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgular olmak üzere üç tane sınıflandırma kriteri bulunmaktadır (38).

- *ACR klinik kriterleri*

Diz ağrısı ve aşağıdaki 6 kriterden en az 3'ünün varlığı dikkate alınarak diz OA tanısı konulduğu zaman sensitivite % 95, spesifite % 69 olarak bildirilmiştir (38).

- 1) >50 yaş
- 2) < 30 dk süren sabah tutukluğu
- 3) Aktif eklem hareketinde krepitasyon
- 4) Kemikte hassasiyet
- 5) Kemik genişlemesi
- 6) Eklemde ısı artışı olmaması

-ACR klinik ve laboratuvar kriterleri

Diz ağrısı ve aşağıdaki kriterlerden en az 5'inin varlığın dikkate alınarak diz OA tanısı konulduğu zaman sensitivite % 92, spesifite % 75 olarak bildirilmiştir (38).

- 1) >50 yaş
- 2) < 30 dk süren sabah tutukluğu
- 3) Aktif eklem hareketinde krepitasyon
- 4) Kemikte hassasiyet
- 5) Kemik genişlemesi
- 6) Eklemde sıcaklığın olmaması
- 7) Eritrosit sedimentasyon hızı < 40 mm/sa
- 8) Romatoid faktör titresi <1:40

9) OA sinovyal sıvı bulgularının olması (berrak renkli, visköz, lökosit sayısı < 2000/mm³)

-ACR klinik ve radyografik kriterler

Diz ağrısı ve radyografide osteofitlerin varlığına ek olarak aşağıdaki 3 bulgunun birinin olması durumunda sensitivite %91, spesifite %86'ya çıkar (38).

- 1) >50 yaş
- 2) < 30 dk süren sabah tutukluğu
- 3) Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon

2.1.9. Diz Osteoartriti Tedavisi

Günümüzde diz OA tedavi yaklaşımları ile ağrının azaltılması, fonksiyonelliğin artırılması, özürüllüğün azaltılması, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi veya yavaşlatılması

amaçlanmaktadır (39). Osteoartritte eklem kartilajının korunmasına odaklanan tedavi yerine, artık tedavinin tüm eklem yapılarını (eklem kartilajı ve subkondral kemiğin yanında sinovyum, eklem çevresi kas, sinirler, ligamanlar ve menisküsler) koruyacak şekilde eklem içi stresi azaltmaya yönelik planlanması gerekmektedir (39). OA tedavi yaklaşımları; farmakolojik tedaviler, farmakolojik-dışı tedaviler ve cerrahi tedaviler olmak üzere gruplandırılmaktadır (39).

A. Farmakolojik Tedaviler

Diz OA tedavisinde basit analjezik ilaçlardan en sık kullanılanı asetaminofendir, ve kümülatif meta-analizler asetaminofenle ağrı azalmasının hafif derecede olduğunu göstermektedir, bu nedenle hafif-orta ağrılı diz osteoartritte asetaminofen ilk oral seçenek olabilir. Semptomatik osteoartritte non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar en düşük etkili dozda kullanılmalıdır (39). Topikal non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç veya kapsaisin adjuvan olarak kullanılabilir. Orta ve şiddetli ağrısı olan ve oral analjezik veya non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla cevap alınamamış veya efüzyonlu osteoartritte intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu kullanılabilir (39). İntraartiküler olarak hyaluronik asit enjeksiyonu kullanılabilir (39). Oral glukozamin ve/veya kondroitin tedavisi semptomatik iyilik sağlayabilmekte birlikte 6 ay içinde tedaviye cevap alınmazsa kesilmelidir. Refrakter ağrının giderilmesinde zayıf opioidler ve narkotik analjezikler düşünülebilmektedir (39).

B. Farmakolojik-Dışı Tedaviler

Tüm hastalara bilgilendirme ve eğitim verilmesi önerilmektedir (39). Ağrıyı azaltmak, fonksiyonel düzeyi artırmak için egzersizler, önerilmekte ve düzenli olarak aerobik, kas güçlendirme ve eklem hareket açıklığı egzersizleri yapılmalıdır (39). Aşırı kilolu olanlar kilo vermeleri için motive edilmelidir (39). Günlük yaşam aktiviteleri sırasında eklemlerin korunma yöntemleriyle ilgili hastaların eğitilmesi hem ağrıyı azaltır hem de eklemlerdeki ilerleyici hasarı önlemektedir. Gerek kaplıca tedavisi gerek hastanın günlük rutini içerisinde uygulanması mümkün olan balneolojik tedavi ajanları, tedavide düşünülmesi gereken seçeneklerdendir (40).

C. Cerrahi Tedaviler

Farmakolojik dışı ve farmakolojik tedavilerine rağmen ağrısı olan ve fonksiyon kaybı yaşayan hastalarda eklem replasmanı cerrahi açıdan değerlendirilmelidir, ilerleyen olgularda eklem artroza gider ve bunun için total eklem replasmanı cerrahisi uygulanmaktadır (39).

Eklem lavajının ve artroskopik debridmanın etkinliği çelişkilidir. Eklem replasman cerrahisi başarısız olduğu zaman, eklem füzyonu son çare olarak düşünülebilmektedir (39).

Diz OA tedavisi için öneriler ulusal, kıtasal ve küresel düzeyde bilimsel otoriteler tarafından yayınlanmıştır. İlk kez 1993 yılında Royal College of Physicians ve 1995 yılında ACR tarafından diz ve kalça OA için tedavi kılavuzları yayınlanmıştır. İlerleyen yıllarda gerek kılavuzlarda yenilenme, gerekse yeni kılavuzlar geliştirilmesi ile diz OA tedavisinde kanıta dayalı öneriler geliştirilmektedir (2). 2012 yılında ACR tarafından el, kalça ve diz OA'da farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kullanımı ile ilgili öneriler (Tablo 1,2), 2013 yılında European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından diz ve kalça OA'nın farmakolojik olmayan tedavi önerileri sunulmuştur (Tablo 2). 2014 yılında Osteoarthritis Research Society International (OARSI) diz OA tedavi rehberi yayınlanmıştır (Tablo 3). 2012 yılında Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) diz OA tedavisi ile ilgili uzman görüşleri ile desteklenen 19 öneri hazırlamış ve bu öneriler, “ Diz Osteoartrit Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler” olarak kabul edilmiştir (1).

Tablo 2-1. Diz osteoartriti tedavisinde 2012 ACR non-farmakolojik tedavi önerileri

Güçlü öneri düzeyi olan	☐	Kardiyovasküler (aerobik) ve rezistif egzersizler
	☐	Suda yapılan egzersizler
	☐	Kilo verme
Duruma göre önerilenler	☐	Eğitim programlarına katılmak
	☐	Egzersizle kombine manuel terapi
	☐	Psikososyal destek
	☐	Patellar bantlama (medial yönlendirici)
	☐	Lat. Komp. tutulumunda med. kamalı tabanlık
	☐	Med. Komp. tutulumunda subtalar tabanlık
	☐	Termal ajanların kullanımı konusunda bilgi.
	☐	Yürüme yardımcı cihazlar
	☐	Tai chi, Geleneksel Çin akupunkturu*
Öneri düzeyi olmayanlar	☐	TENS*
	☐	Tek başına veya güçlendirme egzersizleri ile birlikte denge egzersizleri
	☐	Lateral kamalı tabanlık Tek başına manuel terapi

(*)Sadece orta ve şiddetli ağrısı olan ve total diz artroplasti adayı olan, ama ameliyat edilemeyen hastalarda öneri

Tablo 2-2. Diz osteoartriti tedavisinde 2012 ACR farmakolojik tedavi önerileri

Duruma göre önerilenler	Parasetamol
	Oral NSAİİ
	Topikal NSAİİ
	Tramadol
	İntraartiküler steroid enjeksiyonu
Duruma göre önerilmeyenler	Kondroitin sülfat
	Glukozamin sülfat
	Topikal kapsaisin
Öneri düzeyi olmayanlar	İntraartiküler hyalüronik asit enjeksiyonu
	Duloksetin
	Opioid analjezik

2013 EULAR diz ve kalça tedavisi önerileri için kanıt düzeyleri (LOE-Level of evidence) ve uzlaşma düzeyleri (LOA-Level of agreement) belirlenmiştir.

I. kanıt düzeyi randomize kontrollü çalışmalara

1A randomize kontrollü çalışmaların meta analizi

1B en az bir randomize kontrollü çalışma

II. kanıt düzeyi randomize olmayan kontrollü çalışmalara veya deneysel çalışmalara

III. kanıt düzeyi karşılaştırma çalışmalarına, korelasyon çalışmalarına veya vaka-kontrol çalışmalarına

IV. kanıt düzeyi uzman görüş ve deneyimlerine dayanmaktadır.

Toplamda 11 öneriye kanıt düzeyi açısından 1-4 arası, uzlaşma düzeyi açısından 0-10 arasında puan verilmiştir.

Tablo 2-3.Diz ve kalça OA tedavisinde EULAR 2013 önerileri

Sayı	Öneri	LOE	LOA
1	Kalça ve diz osteoartriti olan kişilerde ilk değerlendirmede biyopsikososyal yaklaşım bulunmalıdır a. Fiziksel durum (ağrı; halsizlik; uyku kalitesi; alt ekstremitte eklem durumu (ayak, diz kalça); mobilite; güç; eklem bütünlüğü, propriosepsiyon ve postür; komorbiditeler; kilo b. Günlük yaşam aktiviteleri c. Katılım (iş/egitim, serbest vakit, sosyal roller d. Duygu durum e. Sağlık eğitimi ihtiyacı, sağlık inanışları ve bireysel yönetim motivasyonu	Ib,karma	8.6 (7.9-9.2)
2	Kalça ve diz osteoartriti kişinin beklentileri ve istekleri, osteoartritin lokalizasyonu, risk faktörleri (yaş, cinsiyet,	Ib,karma	8.7 (8.2-9.2)

	ko-morbiditeler, obezite ve istenmeyen mekanik faktörler), inflamasyon varlığı, yapısal değişikliğin ciddiyeti, ağrı düzeyi ve günlük aktivitelerin kısıtlanması, sosyal katılım ve yaşam kalitesi doğrultusunda bireyselleştirilmelidir.	Ib,diz	
3	Kalça/diz osteoartriti olan herkesin ana nonfarmakolojik yaklaşımları içeren bireyselleştirilmiş yönetim planı olmalıdır. a. Osteoartrit hakkında bilgi ve eğitim b. Aktivitenin başlatılması ve sürdürülmesine yönlendirme c. Düzenli bir kişisel egzersiz programına yönlendirme d. Aşırı kilolu veya obez ise kilo vermenin sağlanması e. İstenmeyen mekanik etkenlerin azaltılması (uygun ayakkabı gibi) f. Yardımcı yürüme araçlarının ve teknolojilerinin kullanılması	Ib,kalça Ib,diz	8.7 (8.2-9.3)
4	Yaşam tarzı değişiklikleri önerildikten sonra, kalça ve diz osteoartriti olan kişilere, uzun dönem ve kısa dönem hedefler, uygulama ve faaliyet planları, program uyumu için düzenli değerlendirme ve takiplerin olduğu kişisel olarak uyarlanmış bir program verilmelidir.	Ib,kalça Ib,diz	8.0 (7.1-9.0)
5	Etkili olması için kalça ve diz osteoartriti olan kişilere verilecek bilgi ve eğitim a. Kişinin hastalık algısı ve eğitim kapasitesine göre bireyselleştirilmeli b. Yönetimin her yönünü içermeli c. Osteoartritin doğasına, sebeplerine, sonuçlarına ve prognozuna yönlendirilmeli d. Müteakip klinik buluşmalarda pekiştirilmeli ve geliştirilmeli e. Kişi tarafından seçilmiş yazılı ve/veya diğer bilgilendirme tipleri ile desteklenmeli f. Uygunsa, eşleri veya bakıcıları da kapsamalıdır.	Ia,karma	8.4 (7.7-9.1)
6	Egzersiz eğitiminin koşulları ve havuz veya diğer tesislerin kullanımı kalça veya diz osteoartritli kişilerin tercihlerine ve olanaklarına göre verilmelidir. Tüm	Ia,diz Ia,karma, su bazlı	8.9 (8.5-9.3)

	eğitimlerin önemli kuralları: a. Sıkça az miktarda (diğer aktivitelerle birlikte başlatma) b. Egzersizleri diğer günlük aktivitelerle birleştirme (sabah duşundan veya kahvaltıdan hemen önce), böylece ek aktivitelerden ziyade yaşam tarzının parçası haline getirmek c. Kişinin kapasitesine uygun egzersiz seviyeleri ile başlama ve birkaç ay sonra belirgin şekilde dozu artırmak	egzersiz	
7	Kalça ve diz osteoartriti olan kimselere düzenli bireyselleştirilmiş bir egzersiz rejimi anlatılmalıdır. a. Her iki bacak için güçlendirme egzersizi (izometrik) kuadrisepsler ve kalça kuşağı kaslarını içermelidir (etkilenen büyük eklemelinin sayı ve yerinden bağımsız) b. Aerobik egzersiz c. Yardımcı hareket/germe egzersizleri d. Başlangıç direktifleri gerekiyor olsa da, amaç kalça ve diz osteoartritli kişilerin bunları düzenli olarak ve kendi ortamlarında uygulamayı öğrenmeleridir	Ia,kalça, tüm egzersizler Ia,diz, tüm egzersizler Ia,diz, güçlendirme Ia,diz, aerobik Ia,karma, karma program	8.5 (7.7-9.3)
8	Kilo verme eğitimi başarılı kilo vermeyi ve bunu sürdürmeyi sağlayan bireysel stratejileri kapsamalıdır a. Düzenli kişisel takip, aylık kilo kaydı b. İlerlemeyi gözden geçirmek/tartışmak için düzenli destek toplantıları c. Fiziksel aktiviteyi artırmak d. Kahvaltı ile başlayan öğün planını takip etmek e. Yağ alımını azaltmak (özellikle sature), şekeri azaltmak, tuzu sınırlamak, meyve ve sebze alımını artırmak (günde en az 5 porsiyon) f. Porsiyon ölçüsünü küçültmek g. Yemek alışkanlıkları ve yemeği tetikleyen sebepleri bulmak (stres gibi) h. Beslenme eğitimi i. Nüks tahmini ve	III,kalça Ia,diz	9.1 (8.6-9.5)

	yönetimi (alternatif baş etme stratejileri)		
9	a. Uygun ve rahat ayakkabılar önerilmektedir. b. Reddedilen öneri: lateral kamalı tabanlı medial diz ağrısı semptomlarını azaltabilir.	Ib,diz Ib,diz	8.7 (8.2-9.2) 8.0 (7.0-9.1)
10	Ağrıyı azaltmak ve katılımı artırmak için yürüme araçları, yardımcı teknolojiler evde ve/veya işyerinde kullanılabilir a. Karşı tarafta kullanılan yürüme bastonu veya tekerlekli walker b. Sandalye, yatak veya tuvalet oturaklarını yükseltmek c. Merdiven trabzanları d. Banyonun düzenlenmesi e. Yüksek oturak seviyesi olan, kolay girilen otomatik vitesli araba kullanmak	Ib,kalça Ib,diz	8.9 (8.5-9.3)
11	İş maluliyet riski olan veya işine başlamak veya geri dönmek isteyen kalça ve diz osteoartritli kişilere hızlı bir şekilde mesleki rehabilitasyon verilmelidir. Bu rehabilitasyon; iş alışkanlıklarını değiştirmek, mesleki görevlerini veya çalışma saatlerini değiştirmek, yardımcı teknolojileri kullanmak, iş ortamı değişikliği, iş değişikliği ve yönetim, iş arkadaşları ve ailenin çalışma konusunda desteği gibi modifiye edilebilir faktörler konusunda önerileri içermelidir.	III,kalça III,diz Ib,karma	8.9 (8.3-9.5)

Tablo 2-4. Diz osteoartritinin cerrahi dışı tedavisi için 2014 OARSI kılavuzu

Tüm hastalar için önerilen temel tedavi	☐	Egzersiz (land-based)
	☐	Kilo kontrolü
	☐	Mukavemet egzersizleri
	☐	Suda yapılan egzersizler
	☐	Öz yönetim(self management) ve eğitim
Sadece diz OA'sı olan ve komorbiditesi olmayan hasta	☐	Biyomekanik müdahaleler
	☐	İntraartiküler kortikosteroid
	☐	Topikal NSAID
	☐	Baston kullanımı
	☐	Oral COX-2 inhibitörleri
	☐	Kapsaisin
	☐	Oral NSAID
	☐	Duloksetin
	☐	Parasetamol
Sadece diz OA'sı olan ve ko-morbiditesi olan hasta	☐	Biomekanik müdahaleler
	☐	Baston kullanımı
	☐	İntraartiküler kortikosteroid
	☐	Topikal NSAID
Çok sayıda eklem osteoartriti olan ve komorbiditesi olmayan hasta	☐	Oral COX-2 inhibitörleri
	☐	İntraartiküler kortikosteroid
	☐	Topikal NSAID
	☐	Duloksetin
	☐	Biyomekanik müdahaleler
	☐	Parasetamol
Çok sayıda eklem osteoartriti olan ve ko-morbiditesi olan hasta	☐	Kaplıca tedavisi
	☐	Biyomekanik müdahaleler
	☐	İntraartiküler kortikosteroid
	☐	Oral COX-2 inhibitörleri
	☐	Duloksetin

TRASD diz osteoartriti tedavi önerileri;

1-Diz osteoartrit (OA)'inde tedavinin hedefi ağrıyı kontrol etmek, eklem fonksiyonlarını korumak ve düzeltmek, fonksiyonel bağımsızlığı sağlamak ve yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Bu hedeflere ulaşabilmek için diz OA tedavisi, nonfarmakolojik, farmakolojik ve gerektiğinde cerrahi yöntemleri içermelidir. Tedavi her hastaya özel olarak düzenlenmelidir.

2-Diz OA'lı hastaların hastalığı, semptomları, tedavinin içeriği ve amaçları konusunda bireysel ya da grup eğitimine tabi tutulmaları tedaviye uyumu artırmaktadır. Bu eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, eklem koruma teknikleri ile vücut ağırlığının kontrol altına alınmasını sağlayan diyet ve egzersiz uygulamaları gibi konuları içermelidir.

3-Diz OA'lı hastalar mesleki, sportif ve günlük yaşam aktivitelerini, hobilerini yerine getirirken söz konusu eklemlerini en az yüklenmeyi sağlayacak şekilde kullanmaları ve bu alışkanlıklarını sürdürmeleri konusunda eğitilmeli ve yönlendirilmelidirler. Ev ve işyerlerindeki koşullar da hastalığa göre düzenlenmelidir. Buna yönelik olarak merdiven inip çıkma, bağdaş kurma, ayağını altına alıp oturma, namaz kılma gibi aktivitelerle oluşabilecek zorlu diz fleksiyonundan kaçınmaları; asansör kullanmaları, namazı oturarak kılmaları, alafranga tuvalet kullanmaları önerilmelidir.

4-Osteoartritli hastalara yönelik egzersiz seçimi hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, OA'nın derecesi göz önüne alınarak bireysel olarak planlanmalıdır. Buna göre eklem hareket açıklığı, germe, izometrik, izotonik, denge ve propriyosepsiyon ve aerobik egzersizlerinin yapılması teşvik edilmelidir. Egzersizler hekimin ve hastanın tercihlerine göre su içinde de düzenlenebilir. Egzersiz tedavisi, hastanın anlayacağı ve kendisinin uygulayabileceği şekilde tarif edilmeli, başlangıçta mutlaka gözetimli olarak uygulanmalı, hastanın egzersizi doğru yaptığından emin olunduktan sonra ev programına dönüştürülmelidir.

5-Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) uzman hekimi, değerlendirmesi sonucunda hasta için uygun olan baston, yürüteç gibi yardımcı cihazların kullanımını önerebilir. Bu hastalarda yürümeye yardımcı cihazlar ağrıyı azaltabilir. Yardımcı cihazla yürüme eğitimi verilmelidir.

6-Hafif/orta instabilitesi olan diz OA'lı hastalarda uygun diz ortezi ağrı ve düşme riskini azaltabilir, stabiliteye yardımcı olabilir. Her hastaya, uygun, rahat, yumuşak tabanlı ayakkabı seçimi konusunda gerekli tavsiyelerde bulunulmalıdır. Diz OA'lı hastalarda tabanlık

kullanımı ağrıyı azaltarak ambulasyonu kolaylaştırabilir. Medial tibiofemoral OA'sı olan hastalarda lateral kama uygulaması semptomatik yarar sağlayabilir.

7-Elektroterapi ajanları (TENS, interferansiyel akım, diadinamik akımlar gibi) ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlayabilir. Yüzeyel ısıtıcı ajanlar ve derin ısıtıcı fiziksel ajanların (ultrason, kısa dalga diatermi) aktif sinoviti olmayan, seçilmiş hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde yararlı etkileri olabilir. Sinovit varlığında yüzeyel soğuk tedavisi önerilmelidir.

8-Fizik tedavi ajanlarından nöromusküler elektriksel stimülasyon, sadece kas güçlendirme amacı ile değil, ağrı ve fonksiyonu iyileştirme amacıyla da egzersiz uygulayamayan hastalarda alternatif tedavi olarak kabul edilebilir.

9-Kontrendike bir durum yok ise en az iki haftalık balneoterapi termal ve nontermal etkileri açısından önerilebilir. Balneoterapi önerilen hastalar, gidecekleri kaplıca suyunun termal ve mineral özellikleri hakkında bilgilendirilmelidir. Termal banyonun yanı sıra çamur banyoları da önerilebilir. Kaplıca tedavisi, FTR uzman hekimi uygun gördüğü takdirde fizik tedavi ajanları ve egzersizler ile kombine edilebilir.

10-Tamamlayıcı tedaviler, diğer standart farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin yerini almamalıdır; uygulanacaksa bu tedavilere ek olarak uygulanabilir. Etkileri ve yan etkileri titizlikle izlenmelidir.

11-Hafif/orta derecede ağrısı olan diz OA hastalarında başlangıç tedavisi olarak asetaminofen (maksimum 3 g/gün) hafif analjezik etki sağlayabilir. Yeterli yanıt olmaması ya da şiddetli ağrı ve/veya enflamasyon durumlarında alternatif farmakolojik tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

12-Parasetamolün etkisiz kaldığı orta ve şiddetli ağrı veya sinoviti olan diz OA'lı hastalarda (NSAİİ) ve (COX-2) ajanlar en düşük etkin dozlarında kullanılmalıdır. İki NSAİİ ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Gastrointestinal yakınmaları olanlarda gastroprotektif ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır. Eşlik eden hipertansiyon, böbrek ve karaciğer bozuklukları olması durumunda dikkatli olunmalıdır.

13-Topikal NSAİİ'ler ve kapsaisin analjezik ya da antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte veya bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda tek başına kullanılabilir.

14-Diğer tedavilere yeterli yanıt alınamayan durumlarda ve inflamasyon bulgularının eşlik ettiği semptomatik diz OA'da, yılda üç defadan fazla olmamak üzere intraartiküler glikokortikoid tedavisi uygulanabilir.

15-Hafif ve orta şiddette diz OA'sı olan, aşırı kilosu ve instabilitesi olmayan, nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerden fayda görmeyen hastalarda hyalüronik asit enjeksiyonları faydalı olabilir.

16-Diz OA'da glukozamin ve/veya kondroitin sülfat semptomatik yarar sağlayabilir.

17-Diğer farmakolojik ajanların etkisiz ya da kontrendike olduğu diz OA'lı hastalarda, dirençli ağrıların tedavisinde zayıf opioidler ve narkotik analjeziklerin kullanımı düşünülebilir. Bu hastalarda nonfarmakolojik tedavilerin kullanımına devam edilmeli ve cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

18-Dizilim bozukluğu olan orta yaşlı ve aktif hastalarda, unikompartmantal diz OA'da, biyomekaniği düzeltmek amacı ile osteotomi uygulaması önerilebilir.

19-Total diz protezi, ileri evre diz OA'lı olan, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilere dirençli, ağrı ve fonksiyonel yetersizliği olan ve yaşam kalitesi bozulmuş hastalarda düşünülmelidir. Karar verme aşamasında sadece radyolojik görüntüler değil, hastanın ağrısı ve fonksiyonel kısıtlılık durumu da dikkate alınmalıdır.

2.2. BALNEOLOJİK TEDAVİ

Balneoloji sözcük anlamı, banyo bilimi-balneolojik kaynakların bilimi olarak tanımlanır. Balneolojik kaynakları fiziksel, kimyasal, biyolojik, jeolojik, hidrolojik, ekolojik ve medikal yönden inceler. Bu nedenle başta tıp olmak üzere fizik, kimya, biyoloji, hidroloji, jeoloji ve klimatolojik gibi değişik bilim dallarının ilgi alanına giren interdisipliner bir bilim alanıdır.

Balneolojik kaynaklar ise su, toprak ve hava kaynaklı terapötik ajanları, unsurlar ya da faktörlerdir. En yaygın kullanılan balneolojik kaynaklar mineralli ve/veya termal sulardır. Balneolojik tedaviler termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların banyo, içme, paket, sarma, tampon, inhalasyon ve irrigasyon uygulamaları şeklinde, yöntem ve dozları kişiye özel belirlenmiş olarak, düzenli aralıklarla seri halde tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında ve kür tarzında kaplıcalarda, termal tesislerde veya sağlık kuruluşlarındaki balneolojik birimlerde veya evde gerçekleştirilen tedavilerdir (41). Balneoterapi termomineral suların banyo uygulamaları şeklinde tedavi amaçlı kullanılması yöntemi iken hidroterapi düz sularla yapılan su içi egzersizler, duş ve diğer fiziksel su uygulamaları ile yapılan tedavi yöntemidir (41).

Kaplıca tedavisi, geleneksel olarak balneolojik kaynaklar ile, bu kaynakların doğal olarak bulunduğu yerlerde (kaplıca ve ılıcalarda), bazen iklimsel faktörler ile kombine yapılan tedavi olarak kısaca tanımlanabilir ve “kaplıca kürü” diye de anılır (42). Kaplıca tedavisinin temelini “balneolojik kaynaklar”, yani yöreye özgü doğal iyileştirici unsurlar (termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar) ve iklim koşulları oluşturur. Kaplıca kürünün özgünlüğünü, bu doğal tedavi edici etkenlerden balneo-klimatolojik yöntemlerle (balneolojik tedaviler ve klimatolojik tedaviler) yararlanma sağlar. Kaplıca tedavisi ya da küründe, uygulandığı kaplıcanın özelliğine ve uzmanlık alanına göre bu yöntemler genellikle bir veya birkaç farmakolojik olmayan terapötik yöntemle kombine edilir. Bunlar arasında masaj ve egzersiz en sık kullanılanlardır. Ancak, kaplıcalara özgü termal ve mineralli sular, peloidler ve gazlarla yapılan, banyo, içme ve inhalasyon uygulamaları diye tanımlanan balneolojik tedaviler kaplıca kürünün özgün yöntemlerini oluştururlar (43).

2.2.1. Balneolojik Kaynaklar

2.2.1.1. Balneolojik Sular

Balneolojik tedavi yöntemlerinde kullanılan doğal balneolojik kaynaklardan olan balneolojik sular, fiziksel ve kimyasal niteliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar (42). Uluslararası genel kabul gören Tıbbi Hidroloji ve Klimatoloji Uluslararası Derneği (ISMH) sınıflandırmasına göre balneolojik sular:

Termal Sular; doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan,

Mineralli Sular; litrelerinde 1 g'ın üzerinde çözünmüş mineral içeren,

Termomineral Sular; hem doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan hem de litrelerinde 1 g'ın üzerinde çözünmüş mineral içeren sular olarak sınıflandırılmaktadırlar (42).

Balneolojik sularda en yaygın bulunan anyonlar, klorür (Cl^-), sülfat (SO_4^{-2}) ve bikarbonat (HCO_3^-), katyonlar ise sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{+2}) ve magnezyum (Mg^{+2})'dur (42). Termomineral sular içerdikleri iyonlardan baskın olanlarına göre adlandırılırlar, şöyle ki, %20 milivalin üzerindeki seviyelerde taşıdığı anyon ve katyonlar, o suya ismini vermektedir (42). Örneğin, katyonlarına göre sodyumlu, kalsiyumlu veya magnezyumlu; anyonlarına göre ise, sülfatlı, bikarbonatlı veya klorürlü şeklinde isim adlandırılırlar (42). Doğal termomineral sular genellikle birkaç iyonu aynı anda içermektedirler, örneğin, kalsiyumlu bir su, aynı anda magnezyum veya sodyumlu olabilir, veya sülfatlı bir su da aynı zamanda bikarbonatlı bir su karakterinde olabilir (42).

Özel Balneolojik Sular ise; bazı özel madde, mineral ve gazları belirli eşik değerlerin üzerinde içeren sulardır (42). Bunlar:

Karbondioksitli Sular; 500 mg/L üzerinde, 1.000-2.000 mg/L düzeylerinde çözünmüş serbest CO_2 içeren,

Kükürtlü Sular; 1 mg/L üzerinde, 10-15 mg/L düzeylerinde -2 değerlikli kükürt (S_2^{-2}) içeren,

Radonlu Sular; 666 bekerel/ L (18 nanoküri/ L) üzerinde, 1.500-3.000 bekerel/ L düzeylerinde radon ışını içeren,

Tuzlalar; 14 g/L (%1,5) üzerinde, %3-6 düzeylerinde tuz, sodyum klorür (NaCl) içeren,

Tuzlu sular; 1 g/L (%0,1) üzerinde, 1-2 g/L düzeylerinde tuz NaCl içeren sular olarak sınıflandırılmaktadırlar (78).

Bütün bu tanımlanan suların dışında kalan iki farklı tip balneolojik doğal su bulunmaktadır:

Akratothermal sular; toplam mineralizasyonları 1 g/L'nin altında, ama doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan,

Akratopegal sular; toplam mineralizasyonları 1 g/L'nin altında ve doğal sıcaklıkları 20°C'nin altında olan balneolojik sular olarak sınıflandırılmaktadırlar (42).

Bu fizikokimyasal sınıflandırma esasında farklılaşan söz konusu tüm suların banyo, içme ya da inhalasyonlar tarzında kullanımlarının özel etkileri ve belli hastalıklarda etkinliklerinin bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış olması gerekmektedir (42). Dolayısıyla, sıcaklığı 20°C'nin, toplam mineral içeriği 1 g/L'nin üzerinde olan, belirli bazı maddeleri eşik değerlerin üzerinde içeren ve terapötik etkisi klinik araştırmalarla kanıtlanmış olan sulara balneolojide “balneolojik su” veya “kaplıca suyu” adı verilmektedir (42).

2.2.1.2. Peloidler, “Şifalı Çamurlar”, “Şifalı Topraklar”

Kaplıca kürlerinin ve balneolojik tedavi yöntemlerinin özgün modalitelerinden biri olan peloterapide kullanılan balneolojik kaynaklı olan peloidler/ şifalı çamurlar/ şifalı topraklar, jeolojik ve/ veya jeolojik ve biyolojik olaylar sonucunda oluşan organik veya inorganik maddeler olarak tanımlanabilir (42). Doğada ince tanecikli halde bulunabilirler ya da bazı ön hazırlık işlemleriyle ufak-ince tanecikli hale getirilmektedirler, doğal olarak su içerebilirler veya susuz olabilirler (42). Kullanım sırasında yeterli miktarda mineralli veya düz su ile karıştırılarak, uygun yoğunluğa ve kıvama getirilmektedirler (42). Çamur banyoları ve çamur paketleri şeklinde bir dizi hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar (42). Uygun metotlarla fizikokimyasal özellikleri tespit edilen peloidler daha sonra kontrol analizleri ile sürekli olarak denetlenmelidirler (42).

Peloidler, kaynak, nitelik ve bileşimlerine göre sınıflandırılmaktadırlar (42). Basitleştirilmiş bir sınıflandırmaya göre peloidler başlıca dört tipe ayrılabilir:

Turbalar: Özellikle yüksek su bağlama kapasitesinde, asit pH’de, boya maddeleri, hümik asit ve çözünebilen östrojen benzeri maddeler içermektedirler,

Şifalı Bataklar: Organik maddeler bakımından çok farklılık göstermekte ve durgun sulara çöken ufak tanecikli çökeltilerdir. Bitüminoz ve mineralli bataklar olarak iki alt gruba ayrılmaktadırlar. Mineralli olanlar termomineral (“şifalı”) suların doğal olarak yeryüzüne çıktıkları (“kaynadıkları”) yerlerde oluşmaktadırlar. Bitüminoz olanlar daha çok organik madde içermektedirler,

Deniz ve Delta Balçıkları: Deniz balçıkları deniz diplerinde, gelgit ile bağlantılı çöken ve deniz suyuna benzer içerikte çözünmüş mineral içeren çökeltilerdir, delta balçıkları ise akarsu deltalarında çöken inorganik sedimentlerdir,

Şifalı Topraklar: Su topluluklarının dışında ya ufalanma ile oluşan ufak tanecikli sedimentlerdirler ya da katı halde bulunan kayalarlardır. Fango, ton, volkanik tüf en önemli şifalı topraklar arasında sayılabilirler. Tedavide, termomineral suyla karıştırılarak, paket şeklinde (peloma) belli vücut bölgelerine uygulanmaktadırlar (42).

2.2.1.3. Balneolojik Gazlar

Doğal gazlar, yeraltından ya doğrudan gaz halinde ya da termomineralli suların içersinde çözünmüş olarak çıkmaktadırlar (42). En yakın bulunan, CO₂ gazı kaynaklarıdır (42). Ayrıca, kükürt gazı kaynakları özellikle, azot gazı kaynakları içersinde anaerob ortamda H₂S formunda oluşmakta ve balneoloji’nin enteresan bir doğal gaz formunu oluşturmaktadırlar (42). Balneoterapi’de pratik anlamı ve önemi olan diğer bir gaz kaynağı da radyoaktif gaz kaynaklarıdır (42). Radyoaktif element olarak bunlar en fazla radon içerirler bu nedenle de radonlu kaynaklar diye anılmaktadırlar (42). Daha çok da eski radyum madenleri tesislerinde ya da mağaralarda bulunmaktadırlar (79). Radon gazının terapötik etkisi için havada bulunması ön görülen en az değer 37 bekerel/ L veya 1 nanoküri/ L radon ışıınıdır (42). Havadaki CO₂ ve H₂S gazları içinse, böyle bir en az konsantrasyon eşik değeri öngörülmemiştir (42).

2.2.2. Balneolojik Tedavi Yöntemleri

Balneolojik tedavi yöntemleri; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, metot ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında gerçekleştirilen bir farmakolojik dışı uyarı-uyum ve bir anlamda da kimyasal/biyolojik tedavi yöntemleridir (Şekil 2-1) (43).

Şekil 2-1. Balneolojik tedavi yöntemleri

Balneolojik Kaynak	Eksternal Uygulama	İnternal Uygulama
TERMOMİNERAL SULAR	Banyo	İrrigasyon
	Duş	İçme
	Yıkama, dökme	İnhalasyon
PELOİDLER	Banyo	Tampon
	Paketleme	
BALNEOLOJİK GAZLAR	Banyo	

2.2.2.1. Eksternal Uygulamalar

1. Termomineral Sularla Yapılan Eksternal Uygulamalar

Termomineral sular kaplıçalarda en yaygın kullanılan doğal kaynaktır ve en sık banyo şeklinde uygulanırlar.

a. Banyolar: Suyun sıcaklığına göre soğuk (hipotermal, < 34°C), ılık (izotermal, 34-35 °C), sıcak (termal, 36-38 °C ve 38-40 °C) ve aşırı sıcak (hipertermal, 40-42 °C olarak sınıflandırılırlar. En sık tam banyo (omuz hizasına kadar suya girme) şeklinde uygulanır. Hastanın kardiyovasküler ve pulmoner sağlık sorunlarının varlığına göre dörtte üç (Sekizinci kaburga hizasına kadar suya girme), yarım banyo (göbek veya ksifoid hizasına kadar suya girme) veya lokal ekstremit banyoları tercih edilebilir. Tam banyolar havuz ya da küvetlerde uygulanabilir. Ortalama 20 dakika olan banyo süresi hipertermal banyolarda 10 dakikaya inerken izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzayabilir. Genellikle 2 ila 4 hafta süreyle

ya her gün ya da gün aşırı bir kez yapılır. Kaplıca küründeki banyo sayısı 15-20 arasındadır (42,43).

b. Duşlar: Su içinde veya dışında, sıcak mineralli suların belirli bir basınçla vücut yüzeyine uygulanmasıdır (42).

2. Peloidlerle Yapılan Eksternal Uygulamalar

Peloidler, mineralli sulardan farklı olarak ısı kapasitelerinin yüksek, ısı iletimlerinin yavaş olması ve bu ısı iletiminin sadece konduksiyon yoluyla gerçekleşmesi sebebiyle daha yüksek sıcaklıklarda ve daha uzun sürelerde uygulanabilirler.

a. Banyo: Tam ve yarım peloid banyoları 39-40°C'de ve 15-20 dk süreyle uygulanırken oturma banyosu ve ekstremit banyolarında sıcaklık 44°C'ye çıkarılabilir. Banyo uygulamaları daha çok turba tipi peloidlerle sınırlıdır. Bir kürde tam banyo peloid uygulamaları genellikle 10 kez, yarım ve ekstremit banyoları ise ortalama 15 kez yapılır (42,43).

b. Paketleme: Paket tarzı uygulama en sık uygulama yöntemidir. Bu amaçla en sık bitümenoz veya mineralli bataklar, deniz ve delta balçıkları ve termomineral suyla karıştırılmış şifalı topraklar kullanılır. Uygulamalar olanaklı ise ve endikasyon varsa termomineral su banyoları ile kombine ya da dönüşümlü olarak yapılabilir. Paketlemeler lokal veya genel olabilir. Lokal uygulamalarda 20-30 dakika kadar ve 42-50°C sıcaklıklarda uygulanabilir. Uygulama hastanın durumuna göre her gün ya da 2-3 günde bir şekilde düzenlenebilir. Bir kürde ortalama 15-18 uygulama yapılır (42,43).

3. Balneolojik Gazlarla Yapılan Eksternal Uygulamalar

Karbondiyoksit ve radon ile gaz banyoları yapılabilir. Kuru karbondiyoksit banyosu olarak da bilinen karbondiyoksit gaz banyosunda, atmosfer basıncında ve %80'in üzerindeki konsantrasyonlardaki karbondiyoksit ısıtılıp nemlendirilerek başın dışarda kaldığı özel gaz kabinlerinde uygulanır (42,43).

2.2.2.2. İnternal Uygulamalar

1-İçme Kürleri: Doğal mineralli suların belirli bir sürede, gün boyu bölünmüş dozlarda içilmesi ile yapılır. Balneoterapide termomineral sularla yapılan banyolardan sonra en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde, suyun mineral içeriğine göre endikasyona karar verilir. Başlıca sülfatlı, bikarbonatlı, kalsiyumlu, magnezyumlu ve tuzlu sular kullanılmaktadır. İçilecek su miktarı hesaplanırken hastanın kaplıca tedavisi sırasında etkisine maruz kaldığı tüm minerallerin toplam etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Günlük içilecek su miktarı, genel olarak demirli sular gibi aktif mineral içeren sular dışında- kilogram başına 10 ml,

diüretik etkiye sahip olanlarda 20 ml kadardır. Kullanılan suyun sıcaklığı genellikle 25°C'dir ve tedavi süresi yaklaşık 3 haftadır.

Günümüzde içme kürleri, günlük mineral ihtiyacın karşılanması, metabolik süreçlerin desteklenmesi, böbrek ve GİS fonksiyonlarının fizyolojik ve terapötik olarak etkilenmesi amacıyla, kaplıca tesisleri dışında, şişelenmiş termomineral suların uygun dozlarda içilmesiyle de uygulanabilmektedir (42,43).

2-İrrigasyonlar: Özel geliştirilmiş aygıtlarla, mukozalı boşlukların termal ve mineralli sularla yıkanması ile gerçekleştirilir. Ağız ve dişeti hastalıklarında oral duşlar, nazal ve nazofarengeal hastalıklarında nazal ve farengeal irrigasyonlar, kronik kabızlıkta kolon irrigasyonu, jinekolojik rahatsızlıklarda vajinal irrigasyonlar kullanılır (42,43).

3-İnhalasyon: Mineralli su aerosollerinin solunması yoluyla yapılan balneolojik tedavi biçimidir. İnhalasyon uygulamalarında amaç inhale edilen mineralli su partiküllerinin solunum sisteminin istenilen bölgesine ulaşması, burada depozisyona uğrayarak doğrudan etkili olmasıdır. Oluşan damlacıkların çapına göre solunum sisteminde etkili oldukları yerler değişir. Bu uygulama, 28-31°C sıcaklıktaki sularla, günde 2 veya 3 kez, 5-15 dakika süreyle, ağız ve/veya burundan solunum yoluyla yapılır. İnhalasyon için genellikle özel inhalatörler kullanılır. Bazı kaplıcalarda ise "inhalatoryum" adı verilen 22-25°C sıcaklıktaki özel salonlarda, yarım saatlik inhalasyon uygulamaları yapılmaktadır (42,43).

4-Tampon: Özel bir teknik olarak rektal ve vajinal peloid uygulamaları da yapılmaktadır. Bu tamponlar uygun oranda su ile karıştırılmış ve sterilize edilmiş peloidden (daha çok turbalardan) yapılırlar. Vajinal peloid uygulamaları 45-52°C ve 15-30dk süreyle yapılmaktadır. Bunu mineral ya da düz su ile yapılan vajinal duş izler. Kür günde bir kez olmak üzere 20 uygulama ile tamamlanır (42,43).

2.2.3. Balneolojik Tedavilerin Etki Mekanizmaları

2.2.3.1. Termomineral Tam Banyoların Etki Mekanizması

Termal-mineralli su banyoları, mekanik, termik ve kimyasal yollarla özel (spesifik, kısa süreli) etkiler gösterirler. Bu tedavinin birkaç hafta süreyle uygulanması sonucunda genel (non-spesifik, uzun süreli) etkileri ortaya çıkar (43).

I-Özel (spesifik) Etkiler

1-Mekanik Etkiler

Suyun kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç ve viskozitesinin etkilerinden oluşur (41).

Kaldırma Kuvveti: İnsan vücudunun özgül ağırlığı ortalama 1,04 g/ cm³ tür. Suyun özgül ağırlığı 1g/cm³tür. Umblikus hizasına kadar immersiyonda, kişi ağırlığının %50'sini, ksifoid hizasına kadar %70-75' ini, C7 hizasına kadar ise %90'ını kaybeder. Bu oranların avantajıyla; su içinde egzersiz yapmak kolaylaşır. Hem ağırlık kaybının, hem de taktıl reseptörlerin tüm vücut yüzeyinde uyarılması ile de kaslarda relaksasyon ve ağrı inhibisyonu meydana gelir. Rehabilitasyonda özellikle Eklem Hareket Açıklığı (EHA)'nı arttırmaya yönelik egzersizlerin su içinde yapılması bu sebeple önerilir (41).

Hidrostatik Basınç: İmmersiyon sırasında suyun vücut yüzeyine yaptığı basınçtır. Hidrostatik basınç suyun derinlerinde daha fazla olup yüzeye yaklaştıkça azalır. Alt seviyelerdeki daha yüksek basınç sebebiyle dolaşımdaki kan vücudun üst kısımlarına doğru yönlendirilir. Ödemli bir bölge ile çalışılıyorken, su seviyesi değiştirilerek; hidrostatik basınç etkisinden faydalanılır. Baş dışarda su immersiyonunda, hidrostatik basıncın etkisiyle, toraks çevresinde yaklaşık 3,5 cm azalma olur. Bunun sonucunda vital kapasite, total akciğer kapasitesi, maksimum solunum kapasitesi ve inspiratuvar rezerv volümde azalmalar görülür. Böylece inspirasyon zorlaşır, ekspirasyon kolaylaşır. İmmersiyona bağlı olarak kalp atım hacmi ve kalp dakika hacminde %30-50 düzeyine varan artışlar da incelenir. Atım hacmindeki bu artış termal banyolarda, termonötral banyolardakine göre daha fazladır. Ankilozan Spondilit hastalarında yapılan bir çalışmada 3 hafta, haftada 5 gün, 20 dakika süreli tam banyonun; suyun hidrostatik basıncının etkisiyle hastaların göğüs ekspansiyon ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış sağladığı görülmüştür (41).

Viskozite: Su içinde yapılan harekete karşı suyun rölatif direncidir. Su içi egzersizlerde, suyun hareket esnasında asistif ve rezistif amaçlı kullanılmasını sağlar. Türbülans özelliği ise su hareketli hale geldiğinde masaj aracı olarak kullanılmasına ya da su içi egzersizlerde ekstremitelerde hareket açığa çıkartılmasına olanak sağlar. Su hareketli hale geldiğinde su içi egzersizlerde ekstremitelerde hareket açığa çıkartılmasına olanak sağlar. Harekete karşı olan sürüklenme ve direnç suda havaya oranla 14 kat daha fazladır. Hareketin hızlanmasıyla direnç de artar (41).

Sürükleme katkısı (Drag contribution): Bir obje sıvı içine girdiği zaman sıvının direnciyle karşılaşır. Bu kuvvete sürükleme kuvveti (drag force denir. Bu kuvvet sıvının viskozitesi ve o sıradaki turbülansa bağlı olarak değişir. Hareket hızlandıkça sürüklenme kuvveti de artar. Türbulansa karşı oluşan bu kuvvet hem hareketli objenin arkasındadır, hem de objenin üzerinden geçen sıvının katmanlarındadır. Bu “sınır katmanı olarak” (boundry layer) tanımlanır (41).

Direnç etkisi: Su viskozite olarak orta seviyelerde olmasına rağmen yine de harekete karşı direnç meydana getirir. Bu direnç objenin şekil ve boyutlarına göre değişkenlik gösterir. (ör:yüzücüler) Yüzme sırasında; kişinin vücudun hareketleri alanları ile oluşan türbülans ve arkada kalan türbülans sayesinde oluşan sürüklenme kuvveti vardır (41).

2-Termik Etkiler

İzotermal ve üzeri sıcaklıklardaki termal havuz banyolarında yüzme ve egzersiz uygulamaları vücutta ısı üretimine yol açarak termoindifferent koşulları bozabilir. Dolayısıyla yüzme ve egzersiz, bu sıcaklıkların altında uygulanmalıdır. Balneoterapide su sıcaklığının 38°C'nin üzerine çıkmasıyla, vücut sıcaklığında 0,5-1°C' ye varan yük semleler olur. Buna bağlı olarak nabız dakika sayısı ve kardiyak output artar. Periferik dolaşım sisteminde vazodilatasyon ortaya çıkar. Bunun sonucunda periferik volüm ve kan akım hızında artma görülür. Hafif hipertermi (38-40°C) immünstimülan, şiddetli hipertermi (40°C ve üzeri) ise immünsupresif etki göstermektedir 37-39°C suda parasempatik uyarı ile sedatif ve hipnotik etkiler ortaya çıkar. Termal ve hipertermal banyolar ile pasif hipertermi yaratılarak sıcaklığın genel fizyolojik etkileri elde edilir. Fakat trombotik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda, hipertermal suların kullanımı konusunda çok dikkatli olunmalıdır (41).

3-Kimyasal Etkiler

Deriden ciddi miktarda emildiği bilinen maddelerin başında CO₂, Rn ve H₂S gelmektedir. Termomineral su banyolarının deri üzerinde spesifik, kimyasal etkileri şu yol ve mekanizmalar üzerinden gerçekleşir:

- **Perkütan Absorbsiyon (penetrasyon):** Termomineral su içinde çözünmüş minerallerin ve suyun deri yoluyla dolaşıma alınmasıdır.
- **Depozisyon ve Adsorbsiyon:** Termomineral suların ve içindeki maddelerin deride depolanmasıdır.
- **Elüsyon:** Bazı maddelerin, deriden banyo ortamına geçmesidir. Deri, koruyuculuğu yanında metabolizması ve immün sistemde oynadığı rol ile çok aktif çalışan bir organdır. Son yıllarda minerallerin etkilerinin deri aracılığıyla olduğu üzerine önemli kanıtlar elde edilmiştir. Kimyasal maddelerin bu üç yolla deride, sinir sisteminde, deri metabolizmasında ve endokrin sistem ve bağışıklık sisteminde değişik etkilere neden olarak, primer ve sekonder değişimlere yol açtıkları giderek daha iyi anlaşılmaktadır (41).

II-Genel Etkiler

Bir kaplıca kürü sonunda 6-12 ay süren, hastalık belirtilerinde düzelme ve genel bir iyilik hali ortaya çıkar. Bu durum, belli aralıklarla tekrarlayan uyaranlarla organizmanın kendi güçlerini harekete geçirmesi ve vücutta genel adaptasyon reaksiyonunun uyarılması temeline dayanır. Bu süreç genellikle 3-4 hafta alır.

Adaptasyon süreci sırasında tedavinin 7-10. günleri arasında ortaya çıkan, mevcut şikâyetlerde artma, halsizlik, bitkinlik gibi semptomlarla karakterize tabloya “kür krizi” veya “termal kriz” adı verilmekte ve bu durum uyumda zorlanma ile açıklanmaktadır. Genellikle tedavi gerektirmemesine, kendiliğinden düzelmesine karşın şiddetli olduğunda tedaviye bir süre ara verilmesini veya nadiren kesilmesini gerektirebilir (43).

2.2.3.2. Peloidoterapinin Etki Mekanizması

Peloid banyolarının yarattığı fizyolojik ve terapötik etkiler, termomineral su banyolarına benzer şekildedir (43).

1. Mekanik etkiler

a.Kaldırma kuvveti: Turba banyoların özgül ağırlığı mineral su banyolarına benzerdir. Özgül ağırlığı daha yüksek olan balçık banyolarında ise kaldırma gücü yüksektir. Yüksek kaldırma gücü sonucu oluşan ağırlıksızlık, kas spazmının çözülmesine ve ağrının azalmasına neden olur.

b.Hidrostatik basınç: Peloid banyolarında toraks duvarında kompresyon meydana gelir. Sonuçta inspirasyon zorlaşır, ekspirasyon kolaylaşır. Venöz sistemde de kan periferik venlerden santrale doğru yönelir. Hidrostatik basınçla birlikte artan sağ ventrikül basıncı sonucu elektrolit ve volüm regulasyonu ile giden banyo diürezi oluşur.

c.Viskozite: Peloid banyolarındaki yüksek viskozite, kişinin banyo ortamındaki hareketine karşı direnç oluşturur. Aktif rezistif hareketlerin endike olduğu bazı durumlarda bu yüksek sürtünme tedavide kullanılabilir. İstenildiğinde su eklenerek bu direnç azaltılabilir (41).

2. Termik Etkiler

Peloidlerin ısı tutma kapasitesi yüksek, ısıyı iletme özellikleri düşüktür. Sıvı ortamda konveksiyon ve kondüsyon yolu ile olan ısı transferi peloid banyolarında yalnızca kondüksiyonla gerçekleşir. Zayıf termik kondüktivitesi ısı kaybının yavaş olmasına yol açar. Konveksiyon pratik olarak sıfır kabul edildiğinden termoterapi için ideal koşullar oluşur. Termomineral banyolarda, termoindifferan nokta 35°C iken, peloid uygulamalarında bu değer 38°C civarındadır. Bu yüzden peloidler termal sulara göre daha yüksek sıcaklıklarda

kullanılabilir. Bununla birlikte, sıcak uyarının termomineral banyolarda olduğu gibi, kas spazmını azalttığı, sinir sonlanmalarındaki ağrı eşiğini yükselttiği, tendon, fasya ve eklem kapsülü gibi kollajenden zengin dokuların uzama kabiliyetini arttırarak eklem hareket açıklığını arttırdığı ve bir seri nöroendokrin reaksiyonu provoke ettiği bilinmektedir (42,43)

3. Kimyasal Etkiler

Peloid tedavisinin romatizmal hastalıklardaki yararlı etkileri arasında kimyasal etkilerin de önemli rol sahibi olduğu bildirilmiştir. Peloidin içerdiği organik (bitümün, pektin, sellüloz, lignin, humin, sülfoglikolipidler, humik- fulvik ve ulmik asitler) ve inorganik (kükürt, sodyum ve magnezyum klorür, sülfat, iyot, brom, çinko ve selenyum) maddelerin organizma üzerindeki yaratacağı etki önemlidir. Özellikle organik madde miktarı fazla olan peloidlerde bu etki ön plana çıkmaktadır (43,44,45).

Peloidlerin kimyasal bileşimleri oldukça karmaşıktır. Yapılarında değişime uğramış bitkisel maddelerin yanısıra oluşum süreci içinde etkileşime uğramış, kimyasal olayların yapım ve yıkım ürünlerinden köken alan organik bileşenler bulunur. Geniş bir alt gruba sahip olan peloidlerin ısı ve su tutma kapasitesi organik madde miktarı ile artar, inorganik madde miktarı ile azalır (44).

Peloidlerde bulunan organik bileşenlerden olan fulvik asit ve ulmik asitin, düz kas hücrelerinin spontan kontraksiyonu üzerine etkileri gösterilmiştir (46). Peloidlerin içerdiği hümat ,salisilik asit deriveleri, fitosteroidler ve hümin gibi maddelerin derinin Langerhans hücreleri vasıtası ile immun modülatör etkileri olduğu ortaya konmuştur (47). Ayrıca humik asit ve lignin yıkım ürünlerinin granülosit aktivasyonu yaptığı prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe ederek anti-filojistik etkisi olduğu gösterilmiştir (47). Hümik asidin ultraviyole ışık absorpsiyonuna ve ağır metallere bağlı inflamasyon oluşumuna karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (48).

Bunun yanı sıra yapılan bir çalışmada peloid uygulanan cilt bölgesinde lazer –Doppler flowmetre ile ölçülen kan akımları değerlendirilmiştir. Artan vazomasyonun sadece sıcaklık artışına bağlı vazodilatasyon mekanizması ile açıklanamayacağı, transkütanöz iyon transferi gibi lokal mekanizmaların da bu süreçte rol alabileceği düşünülmüştür (49).

2.2.4. Balneolojik Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

2.2.4.1. Balneolojik Tedavi Endikasyonları

Hemen tüm kronik hastalıklarda ve hemen tüm sistem hastalıklarında balneolojik tedavi yöntemleri endikasyon kazanabilir ve yararlı olabilmektedir (42). Aşağıda değişik hastalık gruplarında balneolojik tedavi yöntemleri endikasyonları sunulmuştur.

Tablo 3-1: Sistemlere göre kaplıca tedavisi endikasyonları

Lokomotor Sistem Hastalıkları <i>Balneoterapi (banyo kürleri ve peloidoterapi)ağırlıklı</i> • Dejeneratif eklem hastalıkları (OA) • Yumuşak doku romatizmaları (FMS) • Bazı romatizmal hastalılar (AS ya da RA gibi) • Ortopedik girişimler sonrası • Travma sonrası
Cilt Hastalıkları <i>Klimaterapi ağırlıklı balneoterapi, balneoklimaterapi, balneohelioterapi, balneofototerapi</i> • Psöriasis (P. Vulgaris, Parapsöriasis) • Akne (A. Vulgaris, A. Conglobata) • Ekzema • Nörodermit • Kronik rezidüel ürtiker
Kalp-Dolaşım Sistemi Hastalıkları <i>Balneoklimaterapi (banyo ve iklim kürleri)ağırlıklı</i> • Esansiyel hipertansiyon • Varisler • Periferik arter hastalıkları • Fonksiyonel dolaşım bozukluğu • Esansiyel (özellikle ortostatik) hipotansiyon • Kompanse kalp yetmezliği
Solunum Sistemi Hastalıkları <i>Klimaterapi(iklim kürleri) ağırlıklı</i> • Bronşial astım • Allerjik üst solunum yolları hastalıkları • Kronik bronşit • Pnömonyoz
Mide-Barsak-Metabolizma Hastalıkları <i>Balneoterapi (içme ve banyo kürleri, peloidoterapi) ağırlıklı</i> • Hiperasidite / Hipoasidite • Diabetes Mellitus • Obesite • Gut • Karaciğer-safra kesesi fonksiyonel yetmezlikleri • Hepatit sekelleri

Böbrek ve İdrar Yolları Hastalıkları <i>Balneoterapi (içme kürü, peloidoterapi, banyo kürü) ağırlıklı</i> • Kronik pyelonefrit • Kronik sistit • Kronik prostatit • Ürolithiazis • Fonksiyonel yetmezlik
Jinekolojik Hastalıklar <i>Balneoterapi (banyo kürü ve peloidoterapi) ağırlıklı</i> • Genital organların kronik inflamasyonları (örn: pelvik inflamatuvar hastalık) • Vejetatif over yetmezliği • Fonksiyonel sterilite • Ameliyatlar sonrası adhezyon profilaksisi • Dismenore • Fluor vaginalis
Nörolojik Hastalıklar <i>Balneoterapi (banyo kürü) ağırlıklı ve rehabilitatif önlemlerle kombine</i> • Merkezi ve periferik kronik inflamatuvar hastalıklar (örn: Parkinson) • Omurga hastalıkları • Travmatik lezyonlar • Spastik paraliziler • Nöro ve myopatiler • Vasküler nörolojik hastalıklar • İnme rehabilitasyonu • Nöro-vejetatif distoni

2.2.4.2. Balneolojik Tedavi Kontrendikasyonları

Aşağıda balneolojik tedavi yöntemlerinin genel kontrendikasyonları sunulmuştur, ancak balneolojik tedavi yöntemlerinin çeşitliliği ve hastaların değişen klinik durumları göz önüne alındığında kontrendikasyon kararı hastadan hastaya ve balneolojik tedavi yöntemine göre değişiklik gösterebilmektedir (42).

- Hastalıkların akut (alevlenme) evrelerinde
- Ateşli hastalıklarda
- Enfeksiyöz hastalıklarda
- Kompanse olmayan organ yetersizliklerinde (örneğin kalp, böbrek, karaciğer gibi organların yetersizliklerinde)

2.3. BALNEOLOJİK TEDAVİ VE DİZ OSTEOARTRİTİ

Balneolojik tedavi; osteoartrit, gut, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve fibromyalji gibi pek çok romatizmal hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç dışı yöntemlerden biridir. Balneolojik tedavinin etki mekanizması oldukça karmaşıktır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır. Balneolojik ajanların mekanik, termik ve kimyasal etkilerinin birleşimi sonucu net yararın ortaya çıktığı düşünülmektedir (50).

Balneoterapi (35°C) sonrası görülen etkilerin başlıca kaynağı, immersiyon sırasında büyük hacimde kanın alt ekstremitelerden santral kompartmana geçmesidir. Diürez, natriürez ve kardiyak outputta görülen artış vücutta birçok mekanizmayı uyarır. Termal banyolar ve peloidoterapi sırasında sıcak uyarı kas spazmını azaltır ve ağrı eşliğini yükseltir. Termal uyarı aynı zamanda ACTH ve GH hormonlarının, sirkadyen ritimleri bozulmaksızın kanda artışını sağlar. Birçok çalışma termal uyarının beta endorfin salgısını arttırdığını ve analjezik etki gösterdiğini kanıtlamıştır. Termal tedavinin aynı zamanda immün sistem üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Balneolojik tedavilerin kimyasal etkinliği fiziksel etkileri kadar net olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte birçok çalışma, peloidlerin ısı tutma kapasitesinden ayrı olarak kimyasal içeriğinin peloid tedavisinin etkinliğinde rol aldığını gözlemlemiştir (50).

Günümüzde diz OA'de kullanılmakta olan tedavi yöntemleri hastalık semptomlarını gidermeye ve hayat kalitesini artırmaya yöneliktir. Hastalığın ana yakınmaları olan ağrı ve hareket kısıtlanması, bunlardan kaynaklanan hayat kalitesinde bozulma sorunlarında, çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda da gösterildiği gibi balneolojik tedavi yöntemleri ile önemli başarılar elde edilebilmektedir (51). ACR 2012 ve EULAR 2013 tedavi kılavuzlarında diz OA hastalarına su içi egzersiz olarak balneolojik yöntemler önerilmektedir. OARSİ 2014'te ise çoklu eklem tutulumu olan komorbid hastalara kaplıca tedavisi verilmesi önerilmiştir (2). Balneolojik tedavi modalitelerinin uluslar arası yayınlanan kılavuzlarda hak ettiği yerini alabilmesi için güncel çalışmaların gözden geçirilmesinde ve fiyat-performans çalışmalarının arttırılmasında fayda vardır.

Bunun yanı sıra son yıllarda giderek artan sayıda çalışma, balneolojik tedavinin diz OA'de sadece klinik semptomlar üzerine olumlu etkiler yaratmakla kalmayıp, kıkırdak yıkımıyla ilgili belirteçler ve inflamatuvar mediatörler üzerine de etkileri olduğunu göstermiştir. IL-1 β ve TNF- α gibi katabolik sitokinlerin ve MMP gibi kıkırdak yıkımında görevli proteazların serum konsantrasyonlarının balneolojik tedavi sonrası azaldığı gözlemlenmiştir. Kıkırdak yapısı üzerinde koruyucu etkisi olan IGF-1 in tüm vücut peloid banyosu sonrasında serum düzeylerinde artış görülmüştür. OA'li hastalarda çamur banyosu

tedavisi sonrasında inflamasyon ve ağrının önemli mediyatörleri olan PGE₂ ve lökotrien B₄ serum seviyelerinde anlamlı azalma saptanmıştır (52).

Tüm bu sonuçlar balneolojik tedavinin OA’de klinik ölçütlerde sağladığı iyileşmenin sadece rekreasyon ve kas relaksasyonu ile ilişkilendirilemeyeceği, patofizyolojik yollar üzerinde de etkileri olduğu fikrini güçlendirmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji (İÜ İTF TEHK) Anabilim Dalı Lökomotor Sistem Hastalıkları Polikliniğinde takipli diz OA tanılı hastalardan araştırma kriterlerimizi karşılayan 64 gönüllü çalışmaya alındı.

Çalışmaya alma kriterleri:

1. 40-70 yaş arası,
2. Fizik muayene ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda American College of Rheumatology 2012 kriterlerine göre diz OA tanısı alan,
3. Kellgren-Lawrence skoru 2 ve/veya üzeri olan,
4. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için kan örnekleri alınmasını ve verilen klinik değerlendirme ölçeklerini doldurmayı kabul eden, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1.Ağır kardiyovasküler hastalık,
- 2.Ciddi böbrek yetmezliği,
3. Ciddi akciğer hastalığı,
4. Malignan hastalık,
- 5.Sistemik inflamatuvar hastalıklar,
- 6.Diz bölgesinde enfeksiyon-açık yara,
- 7.Son bir yıl içinde balneoterapi almış olmak,
- 8.Son 2 ay içinde ilaç tedavisinde değişiklik,
- 9.Son 6 ayda diz eklemi içine enjeksiyon,
- 10.Diz eklemine artroplasti veya protez operasyonu öyküsü bulunması.

Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formları dolduruldu (Ek-1).

Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek-2), İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi.

3.2.Girişim

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve gönüllü olur formunu dolduran 64 hasta bilgisayar ortamında oluşturulan random sayılar tablosuna göre randomizasyonla tedavi ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Her iki grup başlangıçta, 10 seans tedavi sonunda (12. gün), 3. ve 6. ay kontrollerinde klinik ölçek formlarından olan vizüel analog skala (VAS) ile ağrı, hastanın genel değerlendirilmesi, doktorun genel değerlendirmesi, Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri indeksi (WOMAC), Lequesne diz indeksi formlarını kör hekim eşliğinde doldurdu. Çalışılan kitlerde sınırlı sayıda numune çalışıldığından 3. ayda kan örneği alınmadı. Tedavi öncesi, tedavi sonu ve 6. ayda toplam 3 kez kan örnekleri alındı.

Çalışma grubu hastalarına 20 dakika süreyle 38 °C su sıcaklığına sahip hidroterapi havuzunda tam(omuz hizasına değin) banyo uygulaması yapıldı. Sonrasında her iki diz bölgesine yaklaşık 1 cm kalınlığında 43°C sıcaklığında peloid uygulaması yapıldı.

Kontrol gurubuna benzer şekilde 20 dakika süreyle hidroterapi havuzunda tam banyo uygulandı. Sonrasında her iki diz bölgesine geçirgen olmayan naylon tabaka sarıldı (Şekil 3-1). Peloid geçirgen olmayan tabaka üzerinden 1 cm kalınlığında uygulandı. Her iki uygulamada da peloidin üzeri örtülerek havlu sarıldı ve hastalar 20 dakika dinlenmeye bırakıldı (Şekil 3-2).

Hastalara 2 hafta boyunca haftasonu hariç her gün aynı tedavi planı uygulandı. İki haftalık kür boyunca ve 6. ay takibine gelmeden 2 gün önce NSAİİ almamaları söylendi. Ağrısı olan hastalara asetominofen alabilecekleri belirtildi.



Şekil 3-1. Kontrol grubuna peloid sürülmeden önce yapılan uygulamaya ait bir görsel



Şekil 3-2. Peloid uygulaması sonrası peloidin sarılmasına ait bir görsel

3.3.Çalışma Algoritması

İTF TEHK AD Lokomotor Sistem Hastalıkları Polikliniğinde Mayıs 2007- Eylül 2017 tarihleri arasında muayene edilmiş hastaların kayıtları veri tabanında tarandı. Toplam 339 diz OA hastası telefonla ulaşmaya uygun bulundu. Aynı zamanda 2018 yılında polikliniğe ayaktan başvuran diz OA'lı hastalar da değerlendirildi. Yaş aralığı 40-70 arasında olan, değerlendirme sonucu çalışma kriterlerimizi karşılayan ve çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar randomizasyonla çalışma (32) ve kontrol (32) grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

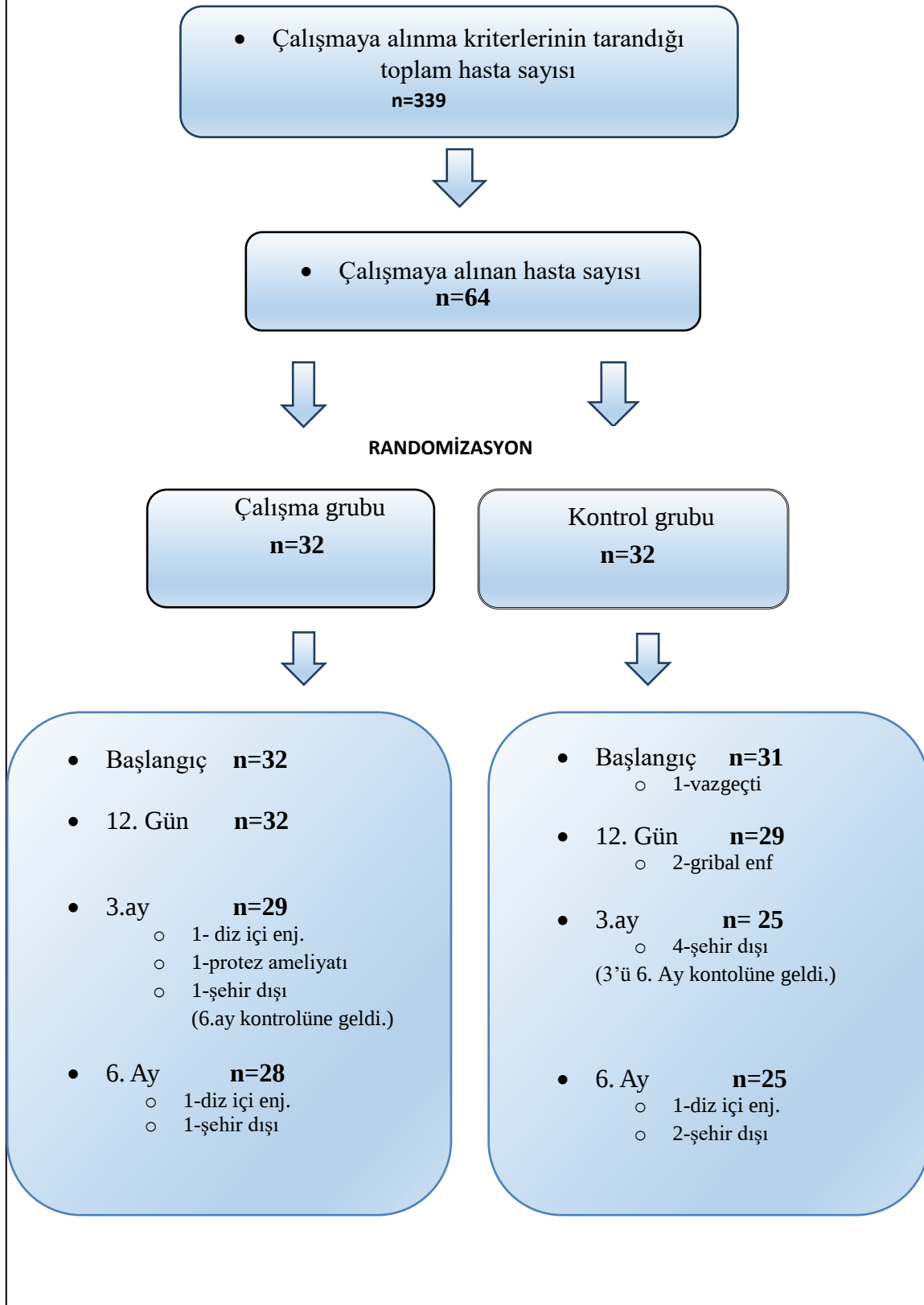
Çalışma grubundaki tüm hastalar tedaviyi tamamladı. Takip sırasında 1 hasta diz eklemi enjeksiyonu, 1 hasta protez ameliyatı olması nedeniyle 3. ayda çalışmadan çıkarıldı. 1 hasta şehir dışında olması nedeniyle 3. ay takibini kaçırdı ancak 6. ayda değerlendirildi. 1 hasta diz eklemi enjeksiyonu nedeniyle 6. ayda takipten çıkarıldı. 1 hasta şehir dışında olması nedeniyle 6. ay kontrolüne gelemedi. Çalışmayı toplam 28 hasta tamamladı.

Kontrol grubunda 1 hasta çarpıntı nedeniyle tedavi sabahı uygulamaya başlamaktan vazgeçti. Tedaviye başlayan hastalardan 2 tanesi gribal enfeksiyon nedeniyle tedaviyi tamamlamadı. Dört hasta şehir dışında olduğu için 3. ay kontrollerine gelemedi. Toplam 25 hasta 3. ay kontrollerini tamamladı. Altıncı ayda ise toplam 29 hastadan 3 tanesinin şehir dışında olması, 1 hastanın diz ekleminde şişlik olması nedeniyle toplam 25 hasta çalışmayı tamamladı.

Tedavi sırasında hastaların tedavilerini sonlandırmayı gerektirecek yan etki izlenmedi. Bir hastada tedavi ortasında dizinde kızarıklık görüldü.

Çalışma akış şeması Şekil 3-3'te verilmiştir.

Şekil 3-3. Çalışma algoritması



3.4. Veri Toplama Araçları

- ✓ Hasta takip formu
- ✓ Görsel Analog Skala (VAS) ile
 - Ağrı Değerlendirmesi
 - Hastanın Global Değerlendirilmesi
 - Doktorun Global Değerlendirmesi
- ✓ Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri indeksi (WOMAC)
- ✓ Lequesne diz indeksi (LDİ)
- ✓ Laboratuvar inceleme

Hasta takip formu

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, medeni hali, sigara/alkol alışkanlıkları ve kullandığı ilaçların sorgulandığı takip formu oluşturuldu (Ek-3)

Bireylerin boy uzunluğu (cm) boy ölçerli mekanik tartı kullanılarak, ayaklar yere düz basmış, topuklar bitişik, dizler gergin ve beden dik pozisyonda, vücut ağırlığı (kg) ise ince kıyafetlerle ölçüldü, BMI hesaplandı.

Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale-VAS)

100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Bu hat düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklara bölünmüş ya da hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. VAS, ağrı gibi spesifik sağlık parametrelerinin değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi, hastaların subjektif global sağlık değerlendirmesinin nicelleştirilmesi için de kullanılmaktadır.

- *VAS Hastanın Ağrı Değerlendirmesi* = Ağrı değerlendirme için bir uca 'hiç ağrı yok-0', diğer uca 'olabilecek en şiddetli ağrı-10' yazılır ve hasta o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.
- *VAS Hastanın Global Değerlendirilmesi* = Hastanın genel iyilik halini sorgulamaktadır. Ölçeğin bir ucuna 'çok iyi-0', diğer ucuna ise 'çok kötü-10' yazılır. Hastadan hastalık etkisini ve hastalığı ile başa çıkabilme yeteneğini global olarak değerlendirerek, kendi durumuna en uygun noktayı işaretlemesi istenir.
- *VAS Doktor Global Değerlendirmesi* = Bir ucunda 'çok iyi-0', diğer ucuna ise 'çok kötü-10' yazılı olan ölçek üzerinde doktor hastanın genel iyilik halini değerlendirir. (Ek-3).

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri indeksi (WOMAC)

WOMAC, klinik çalışmalarda osteoartritli hastaları değerlendirmek için kullanılır . Anket toplam 23 maddeden oluşan üç alt kategoriden oluşur: A-ağrı 5 madde, B-katılık 2 madde, ve C- fiziksel fonksiyon 16 madde. Bu çalışmada, Likert versiyonu kullanılmıştır her bir madde için 0'dan 4'e skorlanan beş seviye cevap seti vardır, 0 hiçi ve 4 şiddetliyi belirtir. Yorumlanması için her alt kategorideki maddelerin skorları alt kategori skorlarını elde etmek için toplanır. Ağrı için en yüksek alt skor 20'dir, katılık için en yüksek alt skor 8'dir, fonksiyon için en yüksek alt skor 68'dir, yüksek skorlar daha kötü ağrı, katılık veya fonksiyonel kısıtlılığı belirtir (Ek-3).

Lequesne diz indeksi (LDİ)

LDİ ağrı düzeyi ve fonksiyonel kısıtlılığın şiddetini belirlemek için diz veya kalça osteoartritte kullanılır, üç parçada gruplanan 11 maddelik ankettir: ağrı, maksimum yürüme mesafesi ve bazı günlük yaşam aktiviteleri. LDİ'nin en yüksek skoru 24'tür ve yüksek skorlar daha şiddetli tutlumu belirtir (Ek-3).

Laboratuvar inceleme

Kan örneklerin toplanması ve ölçeklerin doldurulması aynı gün içerisinde yapıldı.

Tüm hastalardan açlık glukoz, BUN, Kreatinin, AST, ALT, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, IL-1 β , TNF- α , IGF-1 testleri çalışılması için bir adet EDTA'lı, iki adet jelli ve bir adet sitratlı sedim tüp olmak üzere toplamda 4 tüp kan örneği alındı.

Biyokimya tetkikleri aynı gün İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. IL-1 β , TNF- α , IGF-1 testleri için alınan kan örneklerinin 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumları önce -20°C daha sonra -80 °C'de analiz yapılmaya kadar saklandı.

Serum IL-1 β ve TNF- α ölçümü Human -IL1 β (Diacclone, Fransa) ve Human-TNF α (Diacclone, Fransa), IGF-1 ölçümü IGF-1 ELISA (LDN, Almanya) kitleri kullanılarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle ölçülmüştür.

CRP immuno turbidimetrik ölçüm yöntemiyle (normal değer< 5mg/L) ile ölçülmüştür.

3.5. Körleme

Gerçekleştirdiğimiz randomize kontrollü çalışma tek kör paternle dizayn edildi. Hastaların klinik ölçek formlarını dolduran hekim hastaların hangi gruba dahil olduğunu

bilmiyordu. Sonuçların istatistiksel analizi çalışmaya kör bir biyoistatistik uzmanı tarafından yapıldı.

3.6. Tedavide kullanılan peloidin özellikleri

Kliniğimizde kullanılan peloid (Pelomin), sepiolit kil ile Tuzla mineral suyunun karıştırılması ile elde edilmektedir. Yüksek konsantrasyonda sodyum, klor, sülfat, kalsiyum ve magnezyum içermektedir. Peloid analiz raporları Ek-4'te verilmiştir.

3.7.İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizi için çalışma protokolünün tamamını sonuçlandıran katılımcıların verilerinin değerlendirildiği per-protokol analiz yöntemi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (SPSS) (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics Macintosh için, Versiyon 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bu teste göre 0,05'den küçük p değerlerinin farklı olduğu, bu verilerin non-parametrik dağılım özelliği gösterdiği kabul edildi. P değeri 0,05'den büyük olarak saptanan dağılımların ise parametrik özellik gösterdiği kabul edildi.

Grupların kendi içindeki zamana bağlı değişimlerinin hesaplanmasında normal dağılım gösteren veriler için eşleştirilmiş t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

Gruplar arası değerlendirmede, normal dağılıma uyan verilerin değerlendirmeleri için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin özet bilgileri ortalama, standart sapma(SS), ortanca, çeyrekler arası aralık (interquartile range) ve yüzde cinsinden sunuldu.

4. BULGULAR

4.1.Çalışma Populasyonu

Hastaların değerlendirilmeye alınan sosyodemografik verileri analiz edildiğinde iki grup arasında yaş, BMI (vücut kütle indeksi), cinsiyet, OA evresi, ağrı süresi, ek hastalık, sigara-alkol alışkanlıkları, meslek, medeni durum ve eğitim durumu açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4-1).

Tablo 4-1. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-1 (sayısal)

	Gruplar	n	Ort	SS	p*
Yaş (Yıl)	Tedavi	32	60,84	7,76	0,412
	Kontrol	32	59,09	9,15	
BMI	Tedavi	32	30,34	4,33	0,444
	Kontrol	32	31,25	5,15	
n:İlgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma *İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t-test test kullanılmıştır. BMI: Vücut Kitle İndeksi					

Tablo 4-2. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması-2 (kategorik)

	Tedavi	Kontrol	Toplam	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				1,000
Kadın	31 (%96,9)	31 (%96,9)	62 (%96,9)	
Erkek	1 (%3,1)	1 (%3,1)	2 (%3,1)	
OA GRADE				0,566
Grade 2	3 (%9,4)	3 (%9,4)	6 (%9,4)	
Grade 3	15 (%46,9)	19 (%59,4)	34 (%53,1)	
Grade 4	14 (%43,8)	10 (%31,3)	24 (%37,5)	
Ağrı Süresi				0,479
≤5	13 (%40,6)	14 (%43,8)	27 (%42,2)	
5-10	15 (%46,9)	11 (%34,4)	26 (%40,6)	
>10	4 (%12,5)	7 (%21,9)	11 (%17,2)	
Ek Hastalık				0,107
Yok	12 (%37,5)	18 (%56,25)	30 (%46,87)	
Hipertansiyon	10 (%31,25)	6 (%18,75)	16 (%25)	
Hipertansiyon+ DM	10 (%31,25)	8 (%25)	18 (%28,13)	
Sigara				0,06
Yok	22 (%68,8)	29 (%90,6)	51 (%79,7)	
Evet	10 (% 31,2)	3 (%9,4)	13 (%20,3)	
Alkol				1,000
Yok	31 (%96,9)	30 (%93,8)	61 (%95,3)	
Sosyal içicilik	1 (%3,1)	2 (%6,3)	3 (%4,7)	
Meslek				0,809
Ev hanımı	25 (%78,1)	25 (%78,1)	50 (%78,1)	
Emekli	5 (%15,6)	6 (%18,8)	11 (%17,2)	
Çalışan	2 (%6,3)	1 (%3,1)	3 (%4,7)	
Medeni Durum				0,788
Evli	23 (%71,9)	21 (%65,6)	44 (%68,8)	
Bekar	9 (%28,1)	11 (%34,4)	20 (%31,3)	
Eğitim Durumu				0,154
Yok	2 (%6,3)	6 (%18,8)	8 (%12,5)	
İlkokul	24 (%75,0)	16 (%50,0)	40 (%62,5)	
Ortaokul	2 (%6,3)	7 (%21,9)	9 (%14,1)	
Lise	1 (%3,1)	2 (%6,3)	3 (%4,7)	
Üniversite ve üzeri	3 (%9,4)	1 (%0)	4 (%6,3)	
* İstatistiksel hesaplamada Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.				

4.2.Klinik ölçekler

4.2.1. VAS-Hastanın Global Değerlendirilmesi (HGD)

Çalışma grubunda VAS-HGD; 12.gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-3).

Kontrol grubunda VAS-HGD; 12. gün, 3. ve 6. ay ölçüm değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-4).

Tablo 4-3. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6.ay VAS-HGD ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	53,28 ±21,46	50,5 (40,5-61,25)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	38,84 ±17,43	38 (26,5-49,5)	0,001
3.ay	29	41,72 ±20,49	41 (27-55,5)	0,018
6. Ay	28	36,54 ±18,05	42(24,25-45)	0,007
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

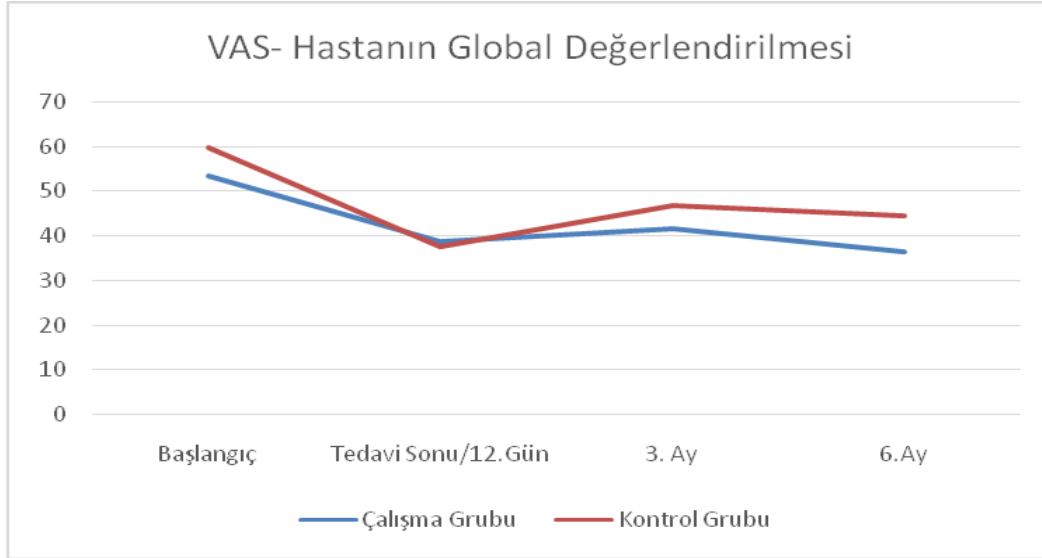
Tablo 4-4. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-HGD ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	59,81 ±17,66	56 (48-70)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	37,45 ±22,89	36 (21,5-52,5)	0,001
3.ay	25	46,64 ±17,82	47 (32-55,5)	0,001
6. Ay	25	44,28 ±22,95	46 (24-58)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.				

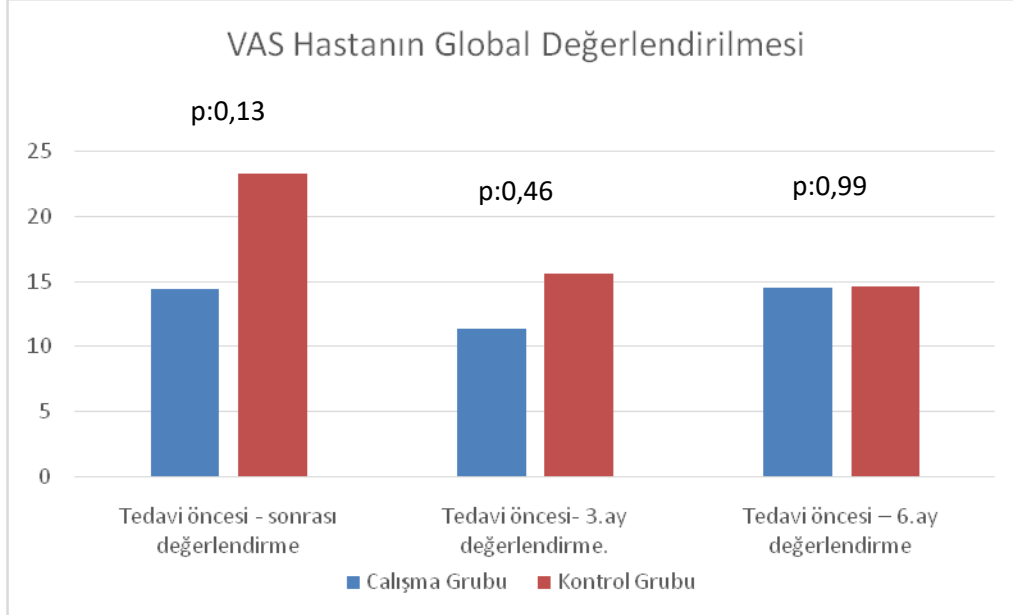
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun VAS-HGD değişimleri Grafik 4-1’de verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmada başlangıca kıyasla 12. gün, 3. ve 6. ay değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-2).

Grafik 4-1: VAS-HGD ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-2: VAS-HGD 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.2. VAS-Ağrı Değerlendirmesi

Çalışma grubunda VAS ağrı değerlendirmesinde 12.gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-5).

Kontrol grubunda benzer şekilde tedavi 12.gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-6).

Tablo 4-5. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-ağrı değerlendirilmesi

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	62,38 ±18,65	55 (49,25-75,75)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	24,03 ±26,73	10 (2-48,75)	0,001
3.ay	29	42,9 ±24,67	43 (17-65)	0,002
6. Ay	28	39,25 ±21,33	40 (25-50)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.				

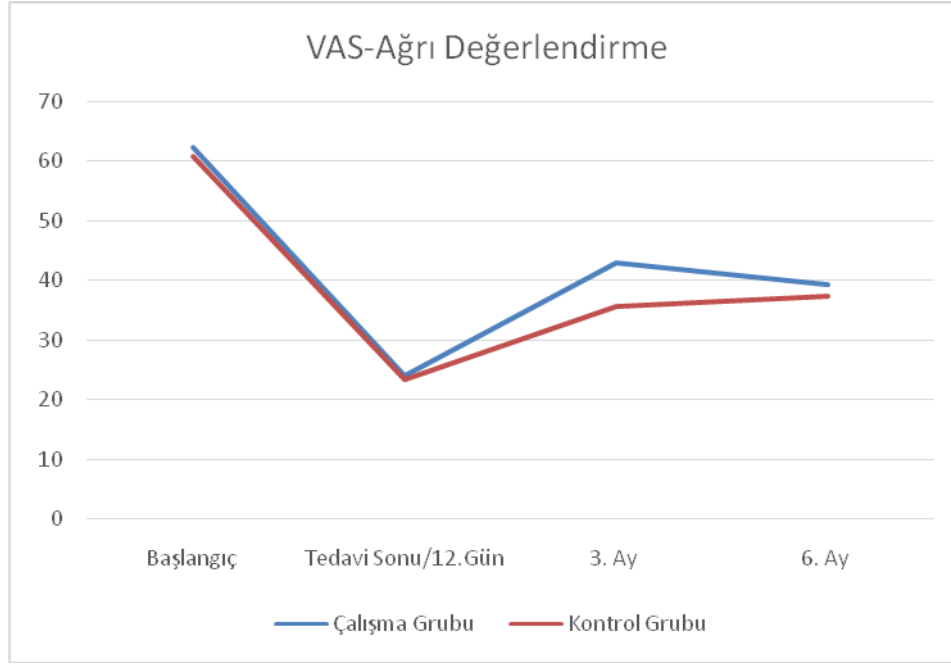
Tablo 4-6. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-ağrı değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	60,81 ±16,01	58 (52-73)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	23,48 ±27,44	8 (2- 50)	0,001
3.ay	25	35,72 ±29,48	36 (9-61)	0,001
6. Ay	25	37,44 ±23,97	44 (12,5-55,5)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.				

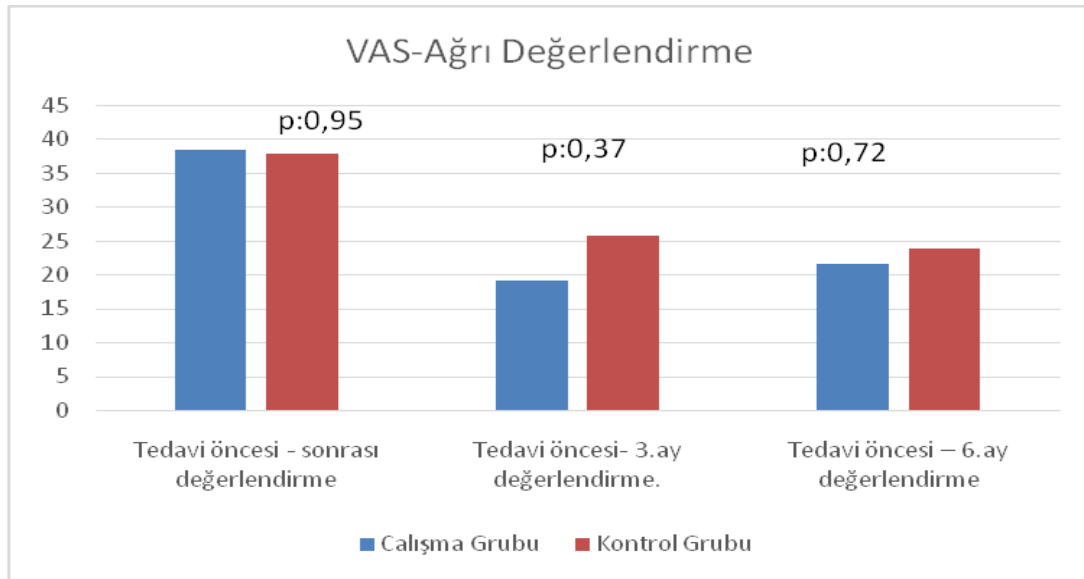
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun VAS-ağrı değişimleri Grafik 4-3'te verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmada başlangıca kıyasla 12. gün, 3. ve 6. ay değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-4).

Grafik 4-3: VAS-ağrı ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-4: VAS-ağrı 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.3. VAS-Doktor Global Değerlendirmesi (DGH)

Çalışma grubunda VAS- DGD'nde; 12. gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-7).

Kontrol grubunda tedavi sonu 12. gün, 3.ay ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-8).

Tablo 4-7. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-DGH ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	57,03 ±19,39	52,5 (45,5-71,5)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	29,03 ±15,89	25 (17,25- 40,75)	0,001
3.ay	29	37,62 ±20,98	37 (21-54,5)	0,001
6. Ay	28	33,68 ±16,73	36 (22,5- 44,5)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

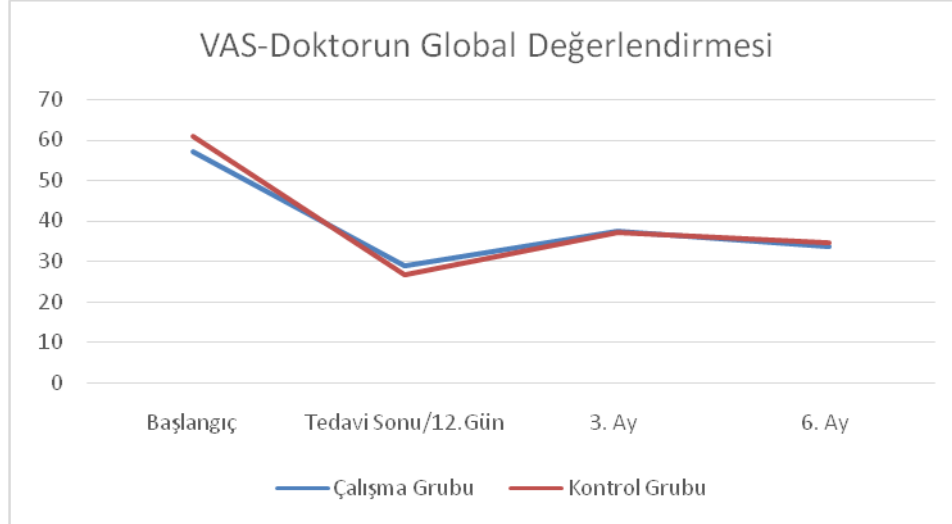
Tablo 4-8. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay VAS-DGH ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	60,97 ±15,19	57(51-67)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	26,79 ±18,99	22(12,5- 41)	0,001
3.ay	25	37,16 ±19,96	30 (22,5-48,5)	0,001
6. Ay	25	34,76 ±21,81	39 (14,5- 50)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

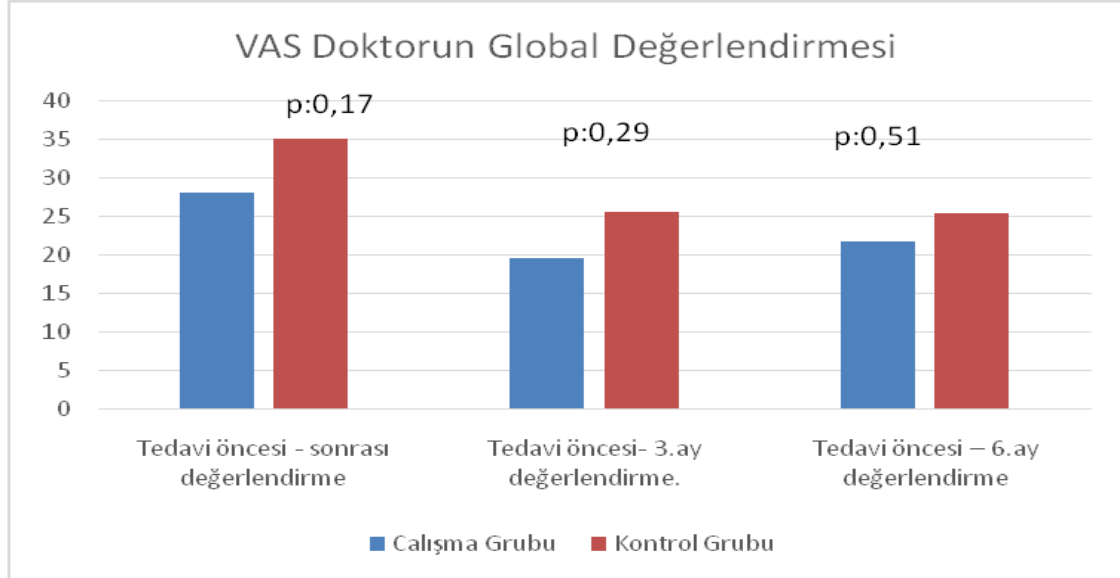
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun VAS-DGD değişimleri Grafik 4-5'te verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmada başlangıca kıyasla 12. gün, 3. ve 6. ay değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-6).

Grafik 4-5: VAS- DGD ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-6: VAS- DGD 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.4. Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri (WOMAC) indeksi

WOMAC-A

Çalışma grubunda WOMAC-A değerlendirmesinde 12. gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-9).

Kontrol grubunda WOMAC-A değerlendirilmesinde 12.gün ve 3. ayda başlangıca göre anlamlı azalma bulundu. Ancak 6. Ay takibinde başlangıca göre anlamlı azalma gözlenmedi (Tablo 4-10).

Tablo 4-9. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-A ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	9,0 ±4,34	8 (6-11,75)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	6,03 ±4,62	5,5 (2-9,75)	0,002
3.ay	29	6,31 ±3,46	6 (4,5-7)	0,002
6. Ay	28	6,0±3,88	5 (3-9,5)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

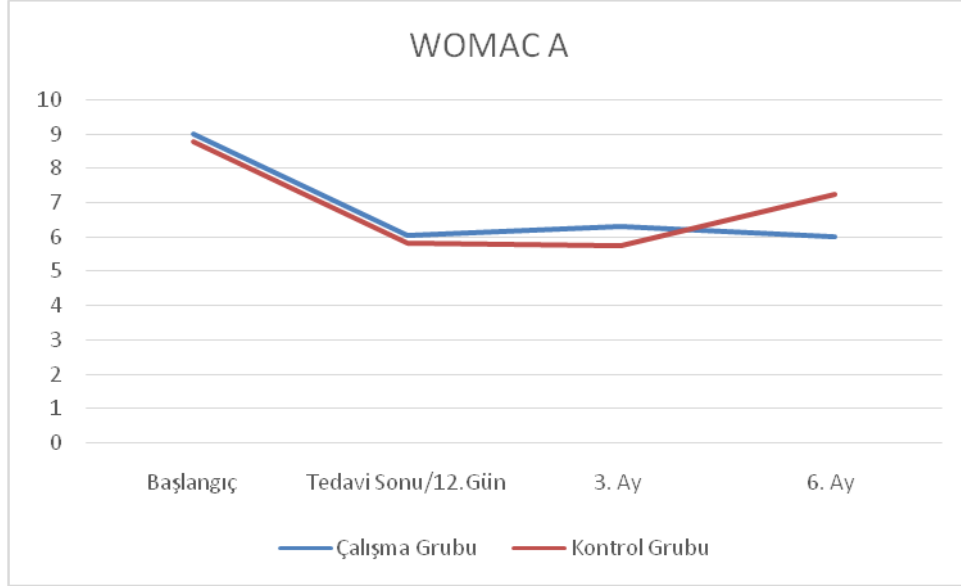
Tablo 4-10. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-A ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	8,78 ±3,57	8 (6-11)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	5,83 ±4,59	6 (1,5-9,5)	0,002
3.ay	25	5,76 ±4,29	5 (2,5-8,5)	0,001
6. Ay	25	7,24 ±4,59	8 (4-10,5)	0,133
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

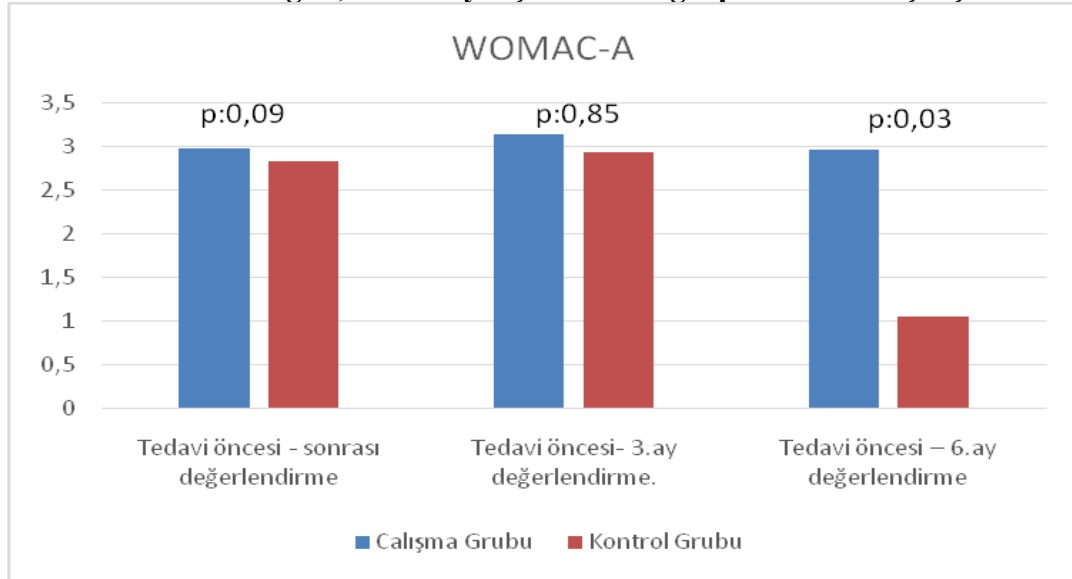
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun WOMAC-A değişimleri Grafik 4-7’de verilmiştir

Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıç ile 12. Gün ve 3. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, başlangıç ile 6. ay kontrol arasındaki değişim çalışma grubunun lehine anlamlı farklılık göstermiştir (Grafik 4-8).

Grafik 4-7: WOMAC-A ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-8: WOMAC-A 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



WOMAC-B

Çalışma grubunda WOMAC-B değerlendirilmesinde 12. gün, 3. ay ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-11).

Kontrol grubunda WOMAC-B değerlendirilmesinde 12. gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmedi (Tablo 4-12).

Tablo 4-11. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-B ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	3,69 ±1,86	4 (2,25- 5)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	2,22 ±1,62	2 (1-4)	0,001
3.ay	29	2,59 ±1,68	2 (1-4)	0,002
6. Ay	28	1,85 ±1,56	2 (,25-3)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.				

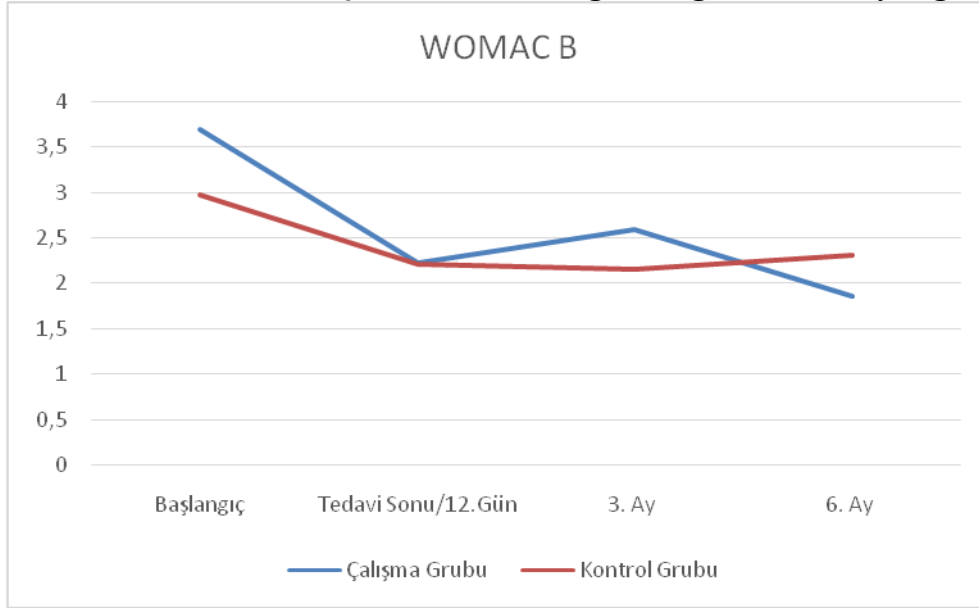
Tablo 4-12. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-B ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	2,97 ±2,02	3 (1,25-4)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	2,21 ±1,68	2 (1-4)	0,19
3.ay	25	2,16 ±2,11	2 (0-4)	0,24
6. Ay	25	2,32 ±1,89	2 (1-4)	0,59
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.				

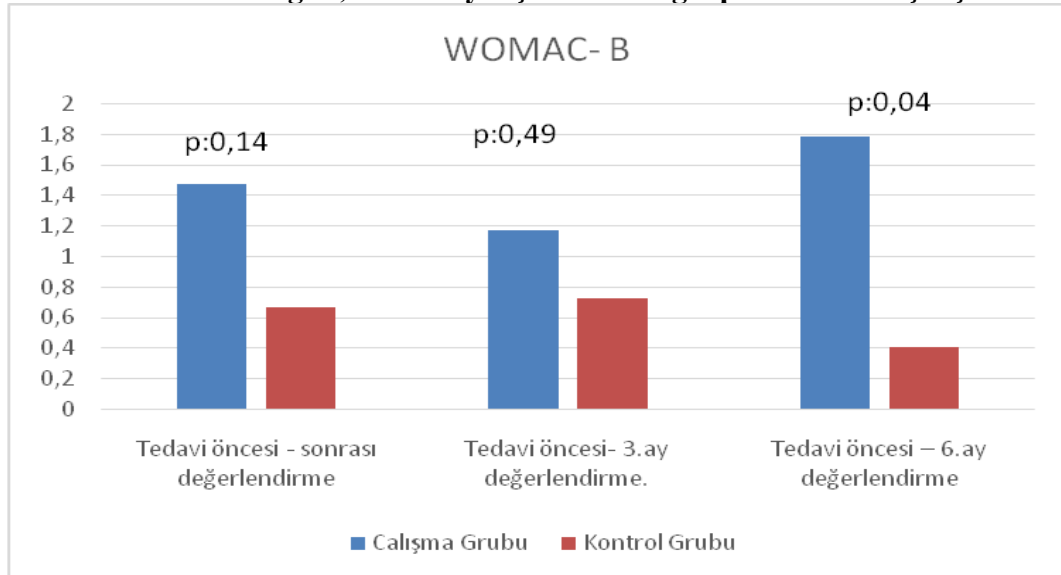
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun WOMAC-B değişimleri Grafik 4-9’da verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıç ile 12. Gün ve 3. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, başlangıç ile 6. ay kontrol arasındaki değişim çalışma grubunun lehine anlamlı farklılık göstermiştir (Grafik 4-10).

Grafik 4-9: WOMAC-B ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-10: WOMAC-B 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



WOMAC-C (fonksiyon değerlendirmesi)

Çalışma grubunda WOMAC-C değerlendirilmesinde 12. gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-13).

Kontrol grubunda WOMAC-C değerlendirilmesinde 12. Gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-14).

Tablo 4-13. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ay ve 6. ay WOMAC-C lçmleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	28,59 ±11,86	28,5(19,25- 39,75)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	18,38 ±8,88	18,5 (10- 24,75)	0,001
3.ay	29	18,72 ±8,95	19 (11,5-26)	0,001
6. Ay	28	17,74 ±9,32	17 (11,25- 25)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

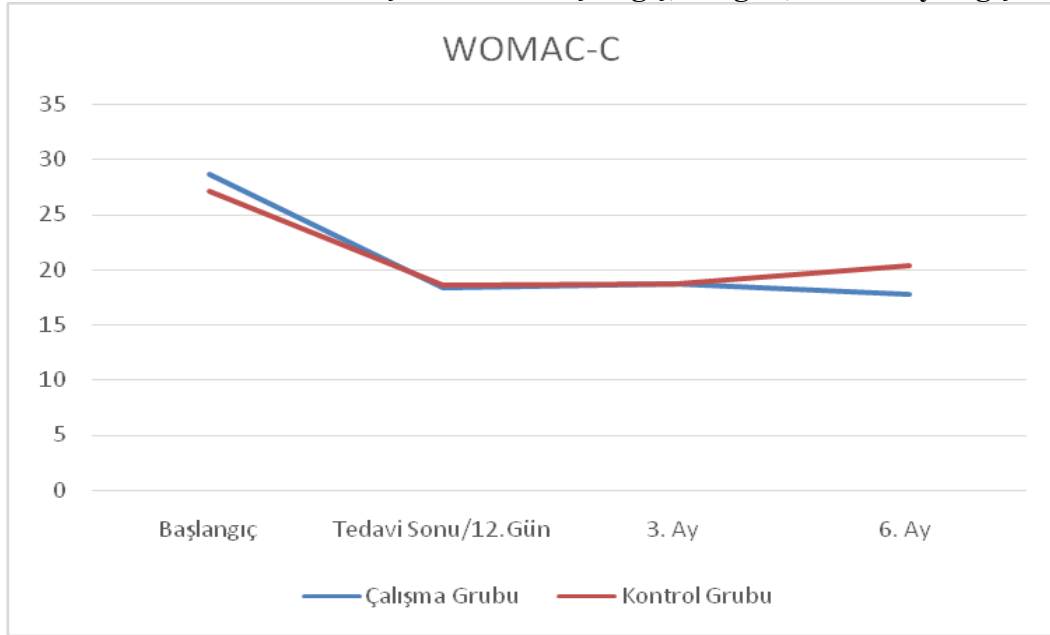
Tablo 4-14. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ay ve 6. ay WOMAC-C lçmleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	27,09 ±11,27	28,5 (17,5-34,75)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	18,59 ±12,33	17 (6- 31)	0,001
3.ay	25	18,76 ±11,66	14 (9,5-25-5)	0,005
6. Ay	25	20,36 ±12,85	18(9- 30,5)	0,018
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

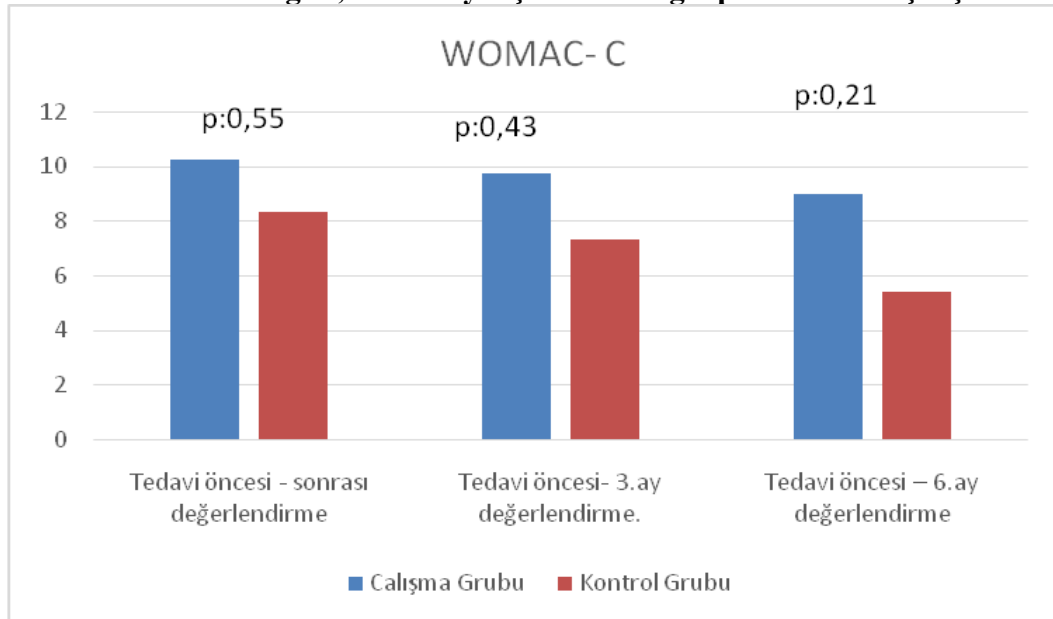
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun WOMAC-C değişimleri Grafik 4-11’de verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıç ile 12. gün, 3. ve 6. Ay ölçümleri arasındaki değişimlerde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-12).

Grafik 4-11: WOMAC-C ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-12: WOMAC-C 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



WOMAC-Toplam (T)

Çalışma grubunda WOMAC-T değerlendirilmesinde 12. gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-15).

Kontrol grubunda WOMAC-T değerlendirilmesinde 12. gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-16).

Tablo 4-15. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-T ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	41,28 ±16,17	40(30,25-50,5)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	26,63 ±13,96	25(13,5- 36,75)	0,001
3.ay	29	26,7 ±13,63	27 (17-35,7)	0,001
6. Ay	28	25,59 ±13,98	25(14,5-37)	0,001
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

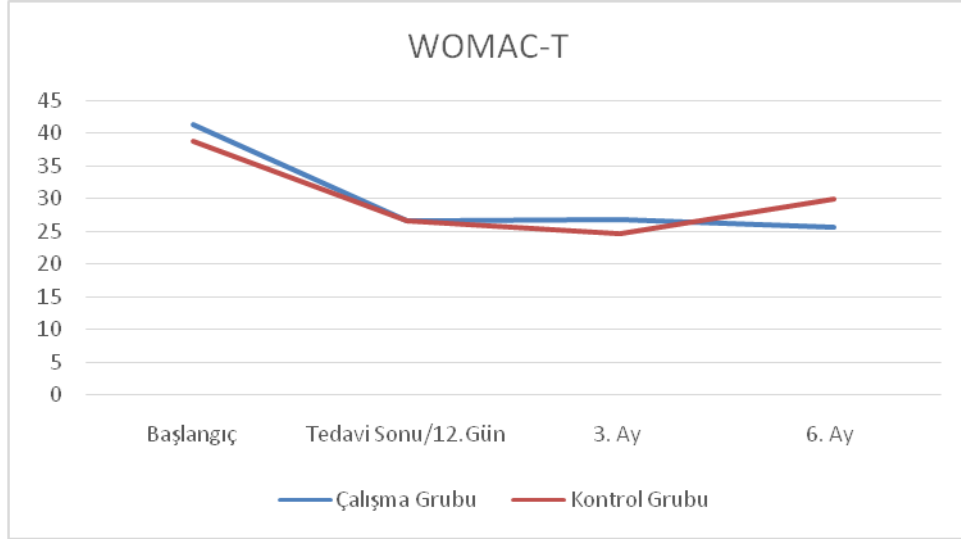
Tablo 4-16. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay WOMAC-T ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	38,84 ±14,88	40,5(26,25-47,75)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	26,62 ±17,4	25 (9-43,5)	0,001
3.ay	25	24,7 ±18,07	19(9-35)	0,001
6. Ay	25	29,92 ±17,95	26 (17-42,5)	0,016
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

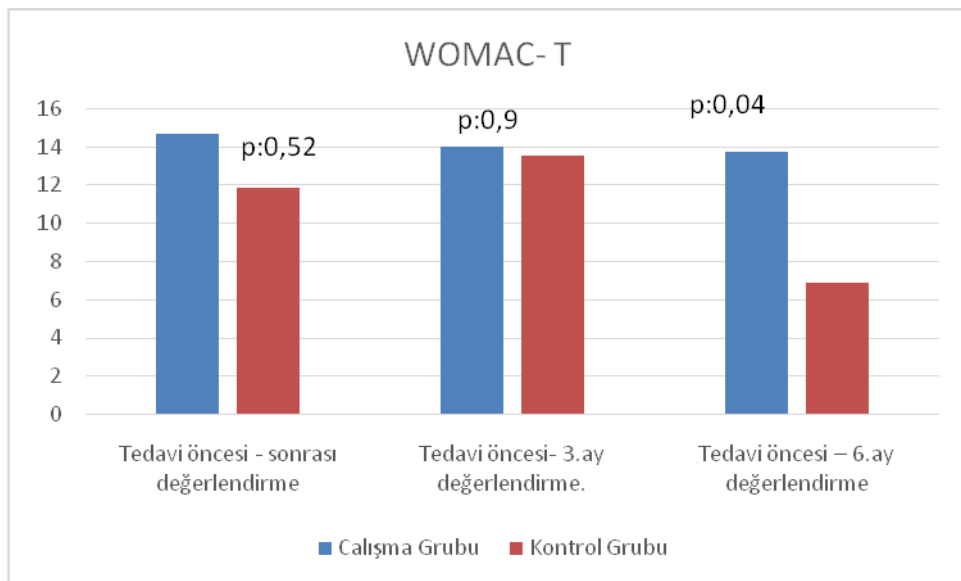
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun WOMAC-T değişimleri Grafik 4-13'te verilmiştir

Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıç ile 12. gün ve 3. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, başlangıç ile 6. ay kontrol arasındaki değişim çalışma grubunun lehine anlamlı farklılık göstermiştir (Grafik 4-14).

Grafik 4-13: WOMAC-T ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-14: WOMAC-T 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.2.5. Lequesne Diz indeksi (LDİ)

Çalışma grubunda LDİ değerlendirilmesinde 12. gün değerlerinin başlangıca göre kıyaslanmasında anlamlı fark bulunmadı. 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo 4-17).

Kontrol grubunda LDİ değerlendirilmesinde 12. gün, 3. ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmedi (Tablo 4-18).

Tablo 4-17. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay LDİ ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	10,78 ±2,98	10,75(8,6-12,75)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	11,84 ±15,5	10,25 (6,5-11,37)	0,695
3.ay	29	8,82 ±3,06	9 (6,25-11)	0,003
6. Ay	28	8,59 ±3,74	8,75(6-11,75)	0,010
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

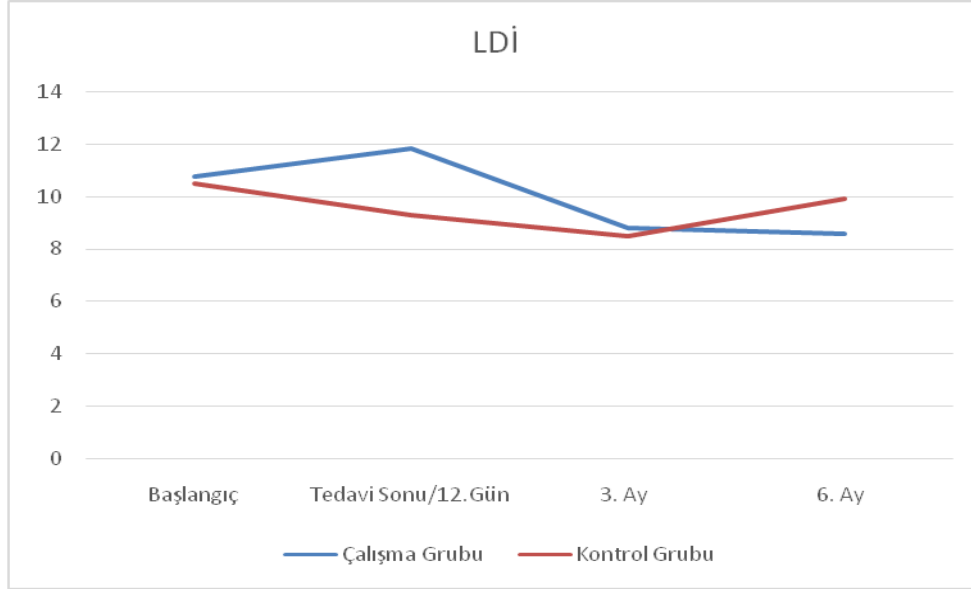
Tablo 4-18. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu, 3. ve 6. ay LDİ ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	10,48 ±3,21	10,5 (8,12-13,37)	
Tedavi Sonu/12.Gün	29	9,29 ±4,36	9(5,5-13,75)	0,323
3.ay	25	8,5 ±4,16	8,5 (4,75-11,75)	0,085
6. Ay	25	9,92 ±5,03	9,5 (6,75-13)	0,893
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

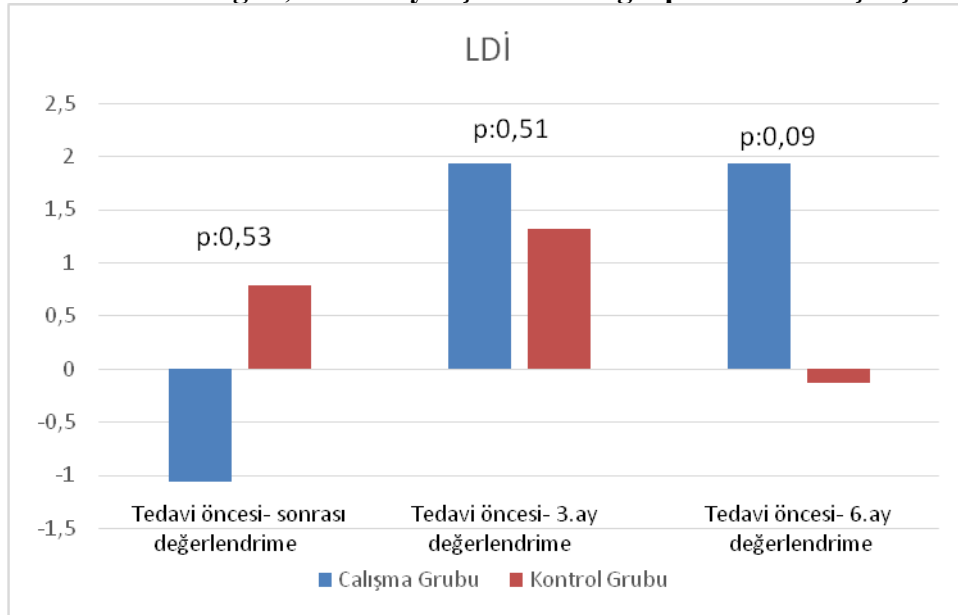
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç LDİ değerlendirmesi ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun LDİ değişimleri Grafik 4-15'te verilmiştir

Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıç ile 12.gün, 3. ve 6. ay kontrolleri arasındaki değişimlerde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-16).

Grafik 4-15: LDİ ölçümlerinin başlangıç, 12. gün, 3. ve 6. ay değişimi



Grafik 4-16: LDİ 12.gün, 3. ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması



4.3.Laboratuvar

TNF- α değerlerinde, kullanılan kitin hassasiyeti düşük olması nedeniyle değerlendirmeye alınamadı.

4.3.1.İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)

Çalışma grubunda IGF-1 değerlendirilmesinde tedavi sonu (12. gün) ve 6.ay değerlerinin başlangıca göre kıyaslanmasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4-19).

Kontrol grubunda IGF-1 değerlendirilmesinde tedavi sonu (12. gün) ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu (Tablo 4-20).

Tablo 4-19. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay IGF-1 ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	74,03 ±35,34	78,83(44-103,37)	
Tedavi Sonu/12.Gün	32	79,14 ±30,19	82,62(53-95,63)	0,21
6. Ay	27	64,87 ±41,79	64,53(45,78-79,84)	0,15
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

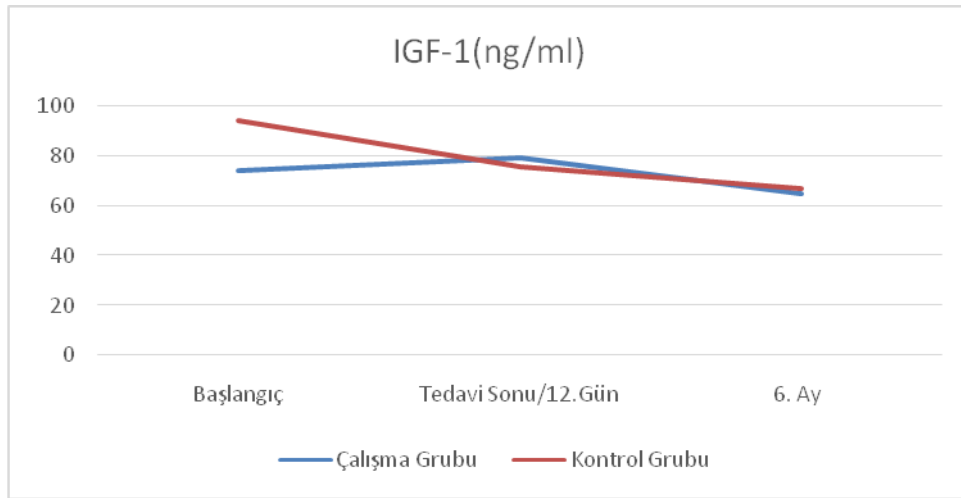
Tablo 4-20. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay IGF-1 ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	29	93,89 ±33,43	90,21(68,52-121,12)	
Tedavi Sonu/12.Gün	28	75,49 ±26,53	71,76(59,77-94,86)	0,005
6. Ay	25	66,59 ±39,4	71,09(43,75-92,81)	0,005
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

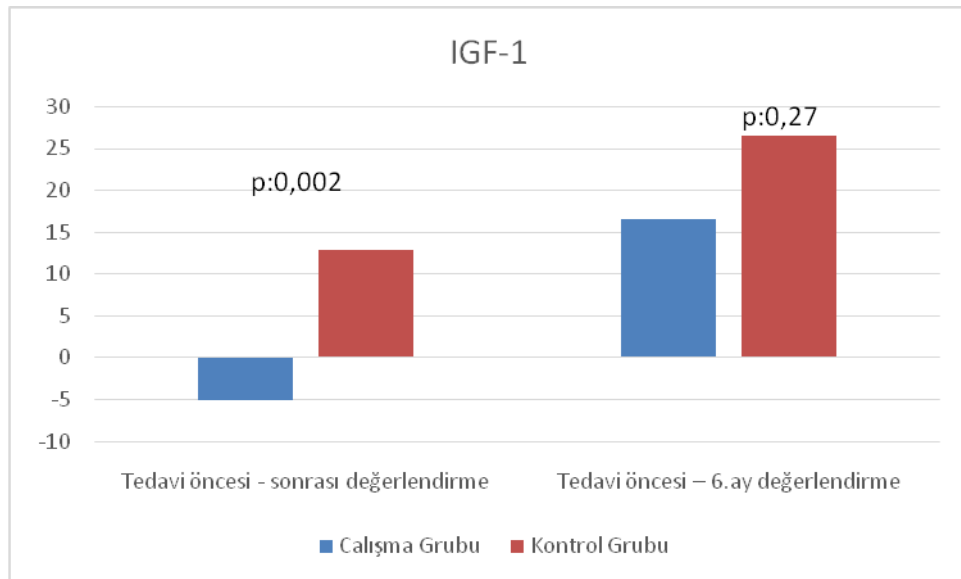
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç IGF-1 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun IGF-1 değişimleri Grafik 4-17’de verilmiştir

Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıç ile tedavi sonu/12.gün, arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Başlangıç ile 6. ay kontrol arasındaki değişimlerde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Grafik 4-18).

Grafik 4-17: IGF-1 düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 6. ay değişimi



Grafik 4-18: IGF-1 düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması



4.3.2. Interlökin-1-beta (IL-1 β)

Çalışma grubunda IL-1 β değerlendirilmesinde tedavi sonu (12. gün) ve 6. ay değerlerinin başlangıca göre kıyaslanmasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4-21).

Kontrol grubunda IL-1 β değerlendirilmesinde tedavi sonu (12. gün) ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4-22).

Tablo 4-21. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay IL-1 β ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	30	4,24 $\pm$ 3,79	3,6(0,53-6,43)	
Tedavi Sonu/12.Gün	30	3,4 $\pm$ 2,49	3,33(1,44-4,85)	0,12
6. Ay	25	3,69 $\pm$ 2,42	3,2(2,03-5,2)	0,95
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.				

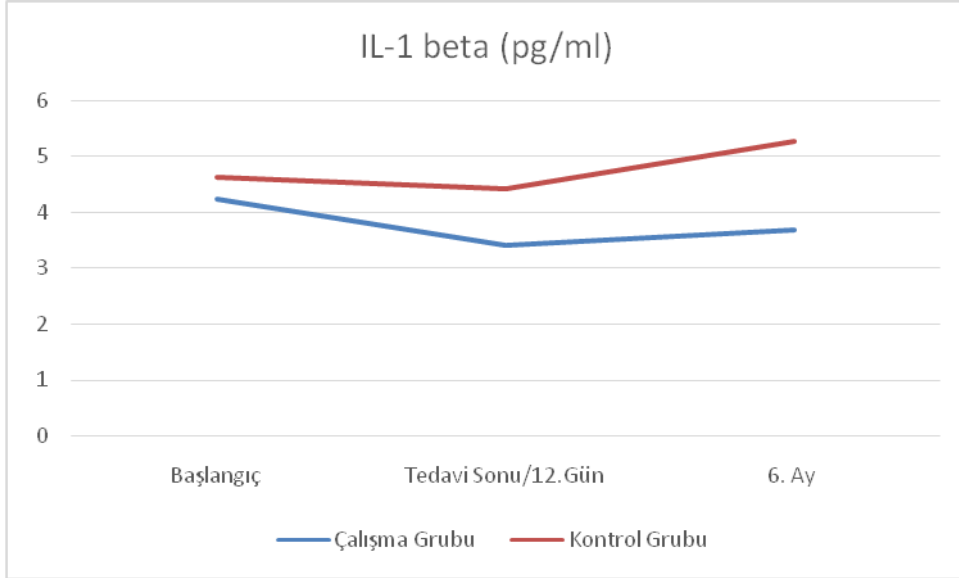
Tablo 4-22. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay IL-1 β ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	28	4,63 $\pm$ 3,52	4,395(1,52-7,48)	
Tedavi Sonu/12.Gün	27	4,41 $\pm$ 3,5	4,24(1,21-6,67)	0,558
6. Ay	23	5,28 $\pm$ 5,37	4,87(2,2-6,53)	0,506
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada Wilcoxon test kullanılmıştır.				

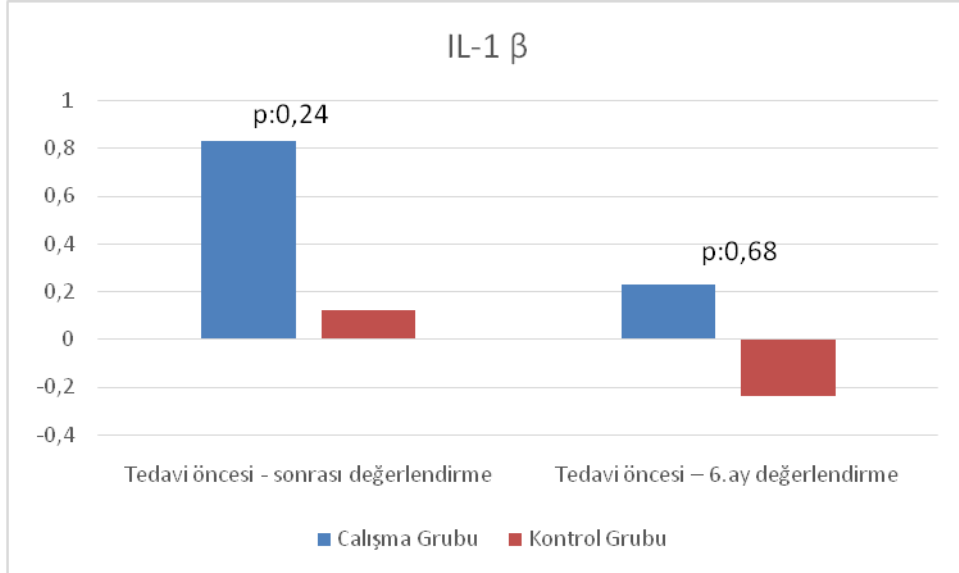
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç IL-1 β ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun IL-1 β değişimleri Grafik 4-19’de verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırılmasında; başlangıç ile tedavi sonu/12.gün, başlangıç ile 6. ay kontrol arasındaki değişimlerde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-20).

Grafik 4-19: IL-1 β düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 6. ay değişimi



Grafik 4-20: IL-1 β düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması



4.3.3.C-reaktif protein (CRP)

Çalışma grubunda CRP değerlendirilmesinde tedavi sonu (12. gün) – başlangıç kıyaslandığında anlamlı fark bulunmazken başlangıç- 6. Ay kıyaslandığında farklılık anlamlıydı (Tablo 4-23).

Kontrol grubunda CRP değerlendirilmesinde tedavi sonu (12. gün) ve 6. ay ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4-24).

Tablo 4-23. Çalışma grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay CRP ölçümleri

	Çalışma Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	2,82 ±2,46	2,15(1,44-3,65)	
Tedavi Sonu/12.Gün	31	3,14 ±3,46	1,6(1-4,2)	0,776
6. Ay	27	4,53 ±6,03	2,5(1,4-4,9)	0,019
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

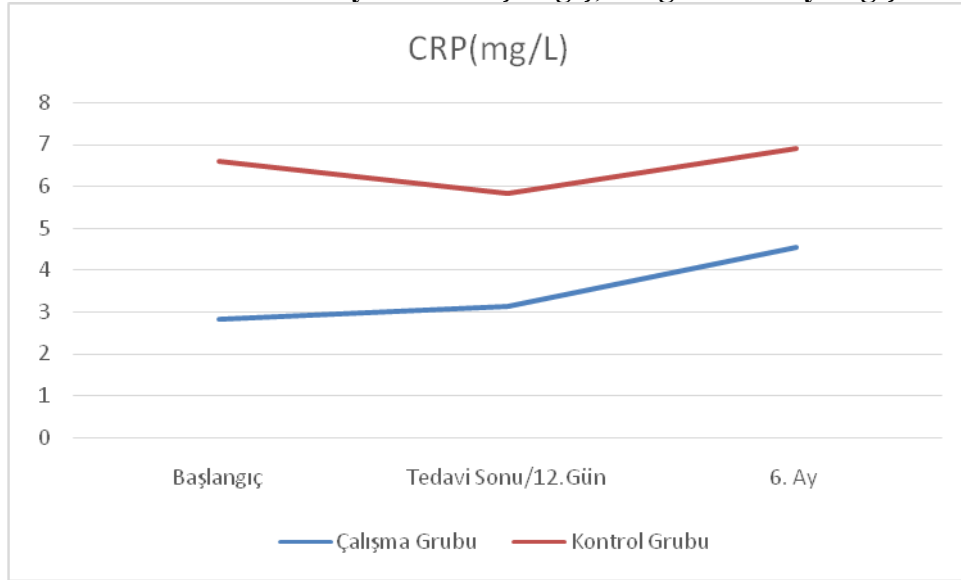
Tablo 4-24. Kontrol grubu başlangıç, tedavi sonu ve 6. ay CRP ölçümleri

	Kontrol Grubu			
	n	Ortalama +SS	Ortanca (IQR)	p*
Başlangıç	32	6,59 ±5,88	4(2,67-9,1)	
Tedavi Sonu/12.Gün	28	5,83 ±4,46	5,25(2,4-7,46)	0,269
6. Ay	25	6,9 ±4,26	5,8(3,7-9,8)	0,798
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, IQR: İnterquartile range *:Başlangıca göre farkın p değeri. İstatistiksel hesaplamada eşleştirilmiş t test kullanılmıştır.				

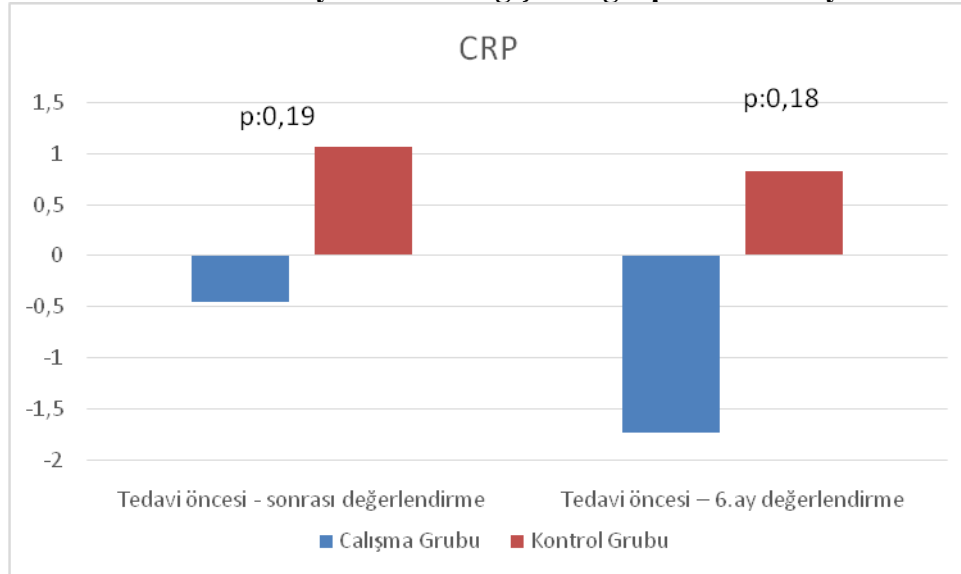
Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç CRP değerlendirmesi ölçümleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). Her iki grubun CRP değişimleri Grafik 4-21’de verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırılmasında; başlangıç ile tedavi sonu/12.gün, başlangıç ile 6. ay kontrol arasındaki değişimlerde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-22).

Grafik 4-21: CRP düzeylerinin başlangıç, 12. gün ve 6. ay değişimi



Grafik 4-22: CRP düzeylerindeki değişimin gruplar arası kıyaslanması



Tablo 4-25. Grupların klinik ve laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi-sonrası fark			Tedavi öncesi-3. ay fark			Tedavi öncesi-6. ay fark		
	Çalışma	Kontrol	p*	Çalışma	Kontrol	p*	Çalışma	Kontrol	p*
VAS hasta	14,44 ± 21,84	23,34 ±23,44	0,13	11,3 ±24,4	15,64 ±16,81	0,46	14,57 ±26,27	14,64 ±18,63	0,99
VAS doktor	28 ±21,92	35,03 ±18,02	0,17	19,65 ±24,89	25,52 ±15,17	0,31	21,68 ±23,54	25,44 ±16,66	0,51
VAS ağrı	38,34 ±28,12	37,93 ±25,19	0,95	19,17 ±27,66	25,72 ±25,77	0,37	21,57 ± 24,82	23,84 ±22,38	0,72
LDİ	-1,06 ±15,17	0,78 ±4,16	0,53	1,93 ±3,23	1,32 ±3,67	0,51	1,93 ± 3,66	-0,14 ± 5,15	0,09
WOMAC-A	2,97 ±4,97	2,83 ±4,34	0,9	3,13 ±4,96	2,92 ±3,86	0,85	2,96 ±4,26	1,04 ± 3,35	0,03*
WOMAC-B	1,47 ± 1,93	0,66 ±2,33	0,14	1,17 ±1,77	0,72 ±2,83	0,47	1,78 ±2,21	0,4 ± 2,55	0,04*
WOMAC-C	10,22 ±12,22	8,34 ±12,25	0,55	9,75 ±10,70	7,32 ±11,95	0,43	8,96 ±11,22	5,4 ±10,65	0,21
WOMAC-total	14,66 ±17,69	11,83 ±16,51	0,52	14 ±15,52	13,48 ±17,80	0,9	13,7 ± 16,03	6,84 ±13,23	0,04*
IL-1β	0,83 ±2,17	0,12 ±2,41	0,24				0,23 ±3,29	-0,24 ±4,56	0,68
IGF-1	-5,11 ±22,70	12,79 ±45,36	0,002				16,48 ±28,37	26,55 ±43,32	0,27
CRP	-0,45 ± 2,73	1,06 ±4,22	0,19				-1,72 ±5,68	0,83 ±4,16	0,18

* Gruplar arasındaki değişim farkının p değeri verinin dağılımına göre independent t test veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Tablo 4-26. Grupların diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar ölçümleri		Çalışma Grubu				Kontrol Grubu				P**
Parametre	t	n	Ort	SS	P*	n	Ort	SS	P*	
Glukoz	T1	31	101,3	25,3		31	107,7	40,8		
	T2	32	109,5	48,0	0,53	28	100,5	36,0	0,002	0,03
	T6	28	106,8	38,2	0,32	25	118,8	54,3	0,79	0,61
ALT	T1	31	20,5	8,1		31	18,7	3,6		
	T2	32	20,3	7,9	0,62	28	18,8	4,8	0,6	0,501
	T6	28	20,3	9,4	0,88	25	23,2	6,4	0,16	0,20
AST	T1	31	18,7	4,2		31	18,3	3,6		
	T2	32	20,3	4,5	0,09	28	19,6	3,3	0,047	0,58
	T6	28	21,1	6,8	0,02	25	19,2	4,5	0,274	0,45
Total Kolesterol	T1	31	242,5	34,25		31	229,4	35,07		
	T2	32	241,8	31,1	0,93	28	237,32	37,68	0,17	0,39
	T6	28	231,0	38,5	0,02	25	228,28	42,39	0,61	0,14
LDL	T1	31	155,81	29,35		31	142,53	29,9		
	T2	32	153,25	25,78	0,37	28	147,96	35,53	0,48	0,33
	T6	28	146,52	34,67	0,02	25	139,8	35,91	0,24	0,34
HDL	T1	31	55,45	13,12		31	56,7	11,41		
	T2	32	56,34	12,44	0,86	28	58,11	11,7	0,36	0,41
	T6	28	51,67	10,35	0,001	25	53,48	11,34	0,16	0,24
Trigliserid	T1	31	179,55	103,93		31	179,13	73,15		
	T2	32	187,38	85,82	0,27	28	175,93	85,14	0,85	0,44
	T6	28	169,85	71,09	0,94	25	186,4	85,38	0,98	0,96
Ürik asit	T1	31	4,8	1,4		31	4,5	1,3		
	T2	32	4,9	1,7	0,34	28	4,8	1,3	0,32	0,80
	T6	28	4,9	1,6	0,13	25	4,8	1,4	0,03	0,44

*Grup içinde ölçümler arasındaki farkın p değeri, p** gruplar arası karşılaştırma t:ölçüm zamanı
n: ilgili ölçüm için değerlendirilen girdi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

5. TARTIŞMA

ACR 2012 diz OA kriterlerini karşılayan 64 hastayı kapsayan, randomize, kontrollü, tek kör düzenlenen bu çalışmamızda, iki farklı metotla yapılan peloid uygulamasının sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde klinik olarak VAS ağrı, doktorun global değerlendirmesi ve hastanın global değerlendirilmesi, WOMAC, LDİ ölçütleri kullanıldı. Ayrıca IL-1 β , TNF- α , IGF-1 ve CRP düzeyleri ile ortaya çıkan değişikliklerin ilişkisi irdelendi.

Her iki grupta, tüm VAS ölçümleri başlangıca göre tedavi sonunda, 3. ve 6. aylarda anlamlı iyileşme gösterirken gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı. WOMAC skorları çalışma grubunda tüm takiplerde bazale kıyasla anlamlı iyileşme gösterdi. Kontrol grubunda tutukluk altgrubu hariç tüm skorlar tedavi sonunda ve 3. ayda anlamlı iyileşme gösterirken, 6. ayda sadece fiziksel fonksiyon ve toplam skorlarda anlamlı azalma gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırmada sadece 6. ay takibinde ağrı, tutukluk ve toplam skorlar çalışma grubu lehine anlamlı üstünlük gösterdi. Lequesne diz indeksi, çalışma grubunda bazale göre 3. ve 6. aylarda anlamlı azalma gösterirken kontrol grubunda hiçbir takipte anlamlı değişiklik gözlemlenmedi; gruplar arası karşılaştırmada ise fark bulunmadı. Serum IL-1 β seviyeleri her iki grupta da anlamlı değişim göstermedi. Çalışma grubunda IGF-1 düzeyi bazale kıyasla tedavi sonunda artma, 6. ayda azalma gösterse de bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda ise IGF-1 düzeyinin, tedavi sonunda ve 6. ay takipte başlangıca göre anlamlı şekilde düşük bulunması osteoartritteki katabolik sürecin önplanda olduğu yönünde fikir vermektedir. Gruplar arası karşılaştırmada tedavi sonunda başlangıca kıyasla IGF-1 seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı. CRP seviyelerinde her iki grupta da anlamlı azalma görülmedi. TNF- α ölçümleri kullanılan kitin düşük hassasiyeti nedeniyle değerlendirmeye alınamadı.

Klinik ölçeklerin değerlendirilmesi

Diz OA için yayınlanan tedavi klavuzlarında balneolojik tedaviye çok az değinilmektedir. OARSI 2014 klavuzunda balneoterapi sadece jeneralize OA olan ve komorbiditelerin eşlik ettiği durumlarda önerilmiştir. Yedi çalışmanın ele alındığı Cochrane derlemesinde balneoterapi lehine sonuçlar elde edilmesine rağmen metodolojik sorunlar

nedeniyle tam bir kanıya varılmamıştır. Değerlendirilen çalışmaların son 10 yılda yayınlanan çalışmaları kapsamadığı dikkat çekmektedir (52).

Son yıllarda diz OA'de balneolojik tedavinin etkinliğini araştıran çok sayıda kanıta dayalı çalışma yapılmıştır.

Matsumoto ve ark.'nın (53) 2017 yılında yayınladığı bir meta-analizde, balneolojik tedavinin diz OA olan hastalarda ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Toplam 102 çalışmanın değerlendirildiği bu çalışmada sonuç ölçütü olarak WOMAC skorları kullanılmıştır. Değerlendirme neticesinde balneolojik tedavinin ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durum gibi parametrelerde kontrollere oranla klinik olarak daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Odabaşı ve ark.'nın (47) diz OA hastalarında yaptığı randomize kontrollü çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde randomizasyonla iki gruba ayrılan hastalardan 1. gruba doğrudan peloid uygulaması 2. gruba ise naylon film üzerinden peloid uygulaması yapılmıştır. Hastalar üç haftalık tedavi sonrasında 24. haftaya kadar dört hafta aralıklarla takip edilmiştir. Tüm takiplerdeki ölçümler başlangıca göre kıyaslandığında VAS ağrı, hastanın global değerlendirilmesi, doktor global değerlendirmesi ve WOMAC skorlarında her iki grupta anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada ise tüm parametrelerde doğrudan uygulama yapılan grup anlamlı olarak üstün bulunmuştur.

Çalışmamızda grup içi değerlendirmede elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışma ile uyum göstermektedir. Odabaşı ve ark.'nın çalışmasında ve bizim çalışmamızda, hastalara farklı iki yöntemle uygulanan balneolojik tedavinin ortak özelliği termal etki sahip olmalarıdır. Termal uyarı, kollajenden zengin dokuların gerilebilme gücünü ve eklem hareket açıklığını artırır. Ağrı ve kas spazmını azaltarak kişide rahatlık hissi oluşturur. Aynı zamanda deriden β -endorfin gibi analjezik etkili moleküllerin salınmasını uyarır. Böylelikle diz OA'de semptomlar üzerinde olumlu etkiler gösterir.

Odabaşı ve ark.'nın çalışmasında gruplar arası yapılan karşılaştırmada değişimler için minimal klinik olarak anlamlı iyileşme (MCII) sınırı belirlenmiştir. Bu sınırlamaya göre VAS ağrı için %40.8, VAS hasta ve doktor global değerlendirmeleri için %39, WOMAC skorları için %26 iyileşme anlamlı kabul edilmiştir. VAS için belirlenen bu sınırın kontrol grubundaki iyileşme oranlarını gölgeleme ihtimali bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda böyle bir sınır belirlenmemiştir ve VAS değerlendirmesinde gruplar arası fark bulunmamıştır.

Benzer şekilde Gyarmati ve ark.'nın (54) peloidlerin kimyasal etkinliğini araştırdığı bir çalışmada el OA olan bir grup hasta randomizasyonla iki gruba ayrılmıştır. Heviz bölgesinden elde edilen çamur, çalışma grubuna doğrudan uygulanırken kontrol grubuna naylon eldiven

üzerinden uygulanmıştır. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 16. haftada hastalara klinik ölçeklerden olan; VAS dinlenmede ağrı, hareket sırasında ağrı, doktor ve hasta global değerlendirmesi uygulanmıştır. Her iki grupta anlamlı iyileşme görülmekle birlikte, 16.hafta ölçümlerinde VAS hareket sırasında ağrı ve doktorun global değerlendirmelerinde çalışma grubunun lehine anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Hem bizim çalışmamızda hem bahsedilen çalışmalarda peloidi cilde doğrudan uygulamanın bazı klinik ölçeklerde üstünlük göstermesi; termal etki dışında kimyasal birtakım mekanizmaların da etkinlikte rolü olabileceği fikrini güçlendirmektedir.

Peloidin etki mekanizmasında termal etkiyle birlikte kimyasal etkinin de katkısı olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Peloidler yapı olarak organik ve inorganik maddelerin bir araya gelmesiyle oluşur. Organik maddelerin bileşenlerine ayrılması sonucu oluşan hümitik maddeler doğada çeşitli toprak, bataklık, deniz sedimentinde bulunur. Hümitik maddeler suda çözünme özelliklerine göre hümin, fulvik asit, hümitik asit gibi alt çeşitlere ayrılmıştır. Çeşitli çalışmalar hümitik maddelerin antiviral, anti-inflamatuvar, immun-modülatör etkileri olduğunu ortaya koymuştur (55). Bu konuda yapılmış eski yıllara ait fakat tarihsel öneme sahip bazı çalışmalar vardır. 1963 yılında Taugner ve ark. (56) bir çalışmada sodyum hümatın, deney farelerinde oluşturulan ödemi kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azalttığını bildirmiştir. Benzer bir deney modeli 1968 yılında Klöcking ve ark. (56) tarafından yapılmıştır ve sodyum hümatın anti-inflamatuvar etkisinin amonyum hümat eklenerek güçlendirilebileceğini savunmuştur. Hümitik asitlerle ilgili yapılan güncel bir çalışmada Kore Boryeong bölgesinde gel-git akımlar sonucu elde edilen deniz çamurunun hümitik asit içeriği ve insan keratinositleri üzerindeki anti-inflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Deniz çamurundan izole edilen hümitik maddeler içerisinde su tutma kapasitesi en yüksek olan alt çeşidin hümitik asit olduğu gösterilmiştir. In vitro yapılan bu çalışmada UVB hasarına maruz bırakılan insan keratinositlerinden bir kısmı deniz çamurundan elde edilen sulu ekstratla, diğer kısmı aynı çamurdan izole edilmiş metanollü ekstratla muamele edilmiştir. Sonrasında hücrelerdeki anti-inflamatuvar aktivite PGE₂ düzeyi ile ölçülmüştür. Deniz çamurundan elde edilen sulu ekstrat ile muamele edilen hücrelerde, metanollü ekstrata kıyasla daha düşük inflamasyon aktivitesi gözlenmiştir. Sulu ekstratın bileşimi incelendiğinde, anti-inflamatuvar etkinlikte major rolü üstlenen minerallerden olan sodyum, magnezyum ve çinkonun yüksek oranlarda bulunduğu gözlenmiştir (55). Mineral içeriği yüksek peloidlerin anti-inflamatuvar etkileri üzerine yapılan başka bir çalışmada magnezyumdan zengin Lut Gölü suyu incelenmiştir. In vitro yapılan bu çalışmada MgCl₂ ile muamele edilen insan epidermal dokusunda Langerhans hücrelerinin

antijen sunma kapasitesinin azaldığı böylelikle inflamatuvar cilt hastalıklarında olumlu sonuçlar verebileceği gösterilmiştir (57).

Mineral içeriğin her ne kadar cilt dokusunda etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilse de daha derin dokularda etkinliği olup olmadığı halen merak konusudur. Bu konuda yapılan deneysel bir çalışmada Beer ve ark. (46) sulu çamur ekstratı içeriğindeki fulvik ve ulmik asitin, kobay midesinden izole edilen düz kas hücrelerinin spontan kas aktivitesini uyardığını göstermiştir. Aynı ekip başka bir in vitro çalışmada sulu ekstrat uygulanan tam kat insan derisinden, biyolojik olarak aktif ulmik ve fulvik asit maddelerinin geçiş yaptığını gözlemlemiştir (46). Başka bir deneysel çalışmada Tateo ve ark.(58), kimyasal maddelerin geçişini göstermek amacıyla geliştirilmiş Franz-tip difüzyon hücrelerine termal çamur uygulamıştır ve madde geçişini değerlendirmiştir. Yirmi dakika tüm vücut uygulama varsayılarak yapılan hesaplama sonucunda sodyum, klor ve kalsiyum gibi birçok mineralin günlük ihtiyacı sağlayabilecek miktarda deriden geçiş sağlayabileceği savunulmuştur.

Kullandığımız peloid Tuzla mineral suyunun sepiolit kil ile karıştırılması ile oluşan; yüksek konsantrasyonda sodyum, klor, sülfat, kalsiyum ve magnezyum içeren toplam mineralizasyonu 3406 mg/L olan bir peloiddir. Çalışmamızda doğrudan peloid uygulamanın bazı klinik ölçütlerde üstünlük sağlaması, mineral içeriğin olası kimyasal etkisine atfedilebilir.

Peloidler yapıları gereği diğer ısıtıcı etkili fiziksel ajanlardan daha farklı etkinlik göstermektedir. Bu konuda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada Sarsan ve ark. (59) diz OA'lı bir grup hastaya peloid tedavisi diğer gruba da hotpack tedavisi vermiştir. Uygulamalar günde 20 dakika olmak üzere toplam 10 seans yapılmıştır. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası, 3. ve 6 aylarda takibe çağırılmıştır. VAS ağrı, WOMAC-A, B, C ve toplam skorlar, peloid grubunda tüm takiplerde tedavi öncesine kıyasla anlamlı azalma göstermiştir. Hotpack grubunda ise WOMAC-A ve C skorlarında tüm takiplerde anlamlı iyileşme bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada WOMAC-A ve C tedavi sonrası değerleri başlangıca kıyasla peloid grubu lehine anlamlı fark göstermiştir. WOMAC-T, gruplar arasında tüm takiplerde peloid grubu lehine anlamlı azalma göstermiştir.

Güngen ve ark.(60) diz OA hastaları ile yaptığı bir çalışmada hotpack ve peloid tedavilerini karşılaştırmıştır. Oniki seans uygulamadan sonra hastalar tedavi sonrasında ve 3.ayda kontrole çağırılmışlardır. VAS ağrı, WOMAC-A, B, C ve toplam skorların ölçümleri her iki grupta tedavi sonunda ve 3.ayda başlangıca göre anlamlı iyileşme göstermiştir. Gruplar arası karşılaştırmada sadece WOMAC-B alt grubunda 3. ayda bazale göre peloid grubu lehine anlamlı fark bulunmuştur

Çalışmamızda grup içi ve gruplar arası değerlendirmede elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalar ile uyum göstermektedir. Peloid tedavisi diz OA'de semptomlara yönelik olumlu etkiler göstermekle birlikte, hotpack ile kıyaslandığında bazı ölçütlerde daha iyi sonuçlar vermiştir. Peloidlerin ısı tutma ve yayma özellikleri termo-mineralli su içeriklerine göre değişmekle beraber, en önemli özelliklerinden biri ısıyı alt katmandaki dokulara yavaş vermesi –partikülden partiküle, molekülden moleküle- ve doku hasarı olmaksızın 50°C kadar uygulamaların tolere edilebilmesidir (42). Bu durum peloidin, hotpack uygulamasına kıyasla gösterdiği üstünlüğü açıklayabilir.

Flusser ve ark.(11) yaptıkları bir çalışmada diz OA'li 40 hastaya doğal peloid uygularken 18 hastaya yıkama sonucu minerali azaltılmış peloid uygulamıştır. Haftada 3 kez ve 3 hafta boyunca toplamda 15 seans uygulama yapılmıştır. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası, 1.ay ve 3.ayda takibe çağırılmıştır. Doğal peloid grubunda LDİ ölçümünde tedavi sonunda ve 1.ay takipte başlangıça oranla anlamlı iyileşme görülmüştür. Kontrol grubunda 1. ayda ve 3. ayda başlangıça oranla anlamlı fark gözlenmiştir (11).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda kontrol grubunda LDİ skorlarında iyileşme anlamlı değildi. Bahsedilen çalışmada kontrol grubuna bizim çalışmamızdaki gibi naylon film üzerinden uygulama yapmak yerine minerali azaltılmış peloid uygulanması, placebo etkisini ortadan kaldırmıştır. Bu da çalışmaya çift kör karakter kazandırmıştır. Peloid içeriğindeki mineralleri, yıkama sonucunda azaltmak peloidin ısı tutma ve ısıyı iletme kapasitesini etkilemektedir. Bu durumda uygulama sıcaklığı ve süresi, minerali azaltılmış peloid için ne olmalıdır sorusu karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda yapılacak ön hazırlık ve laboratuvar analizleri ile elde edilecek mineral miktarı-ısı kapasitesi ölçümleri ile bir standart tablosu oluşturulması ileride yapılacak çift kör çalışmalar için oldukça yararlı olacaktır.

Laboratuvar ölçümlerin değerlendirilmesi

Çalışmamızda IL-1 β değerleri her iki grupta da anlamlı değişim göstermemiştir. Gruplar arası kıyaslamada fark bulunmamıştır. Kullandığımız TNF- α kiti düşük hassasiyeti nedeniyle sonuç vermemiştir.

Bellometti ve ark.'nın (10) yaptıkları bir çalışmada 22 OA'li hastaya toplam 12 seans 20 dk tüm vücut peloid (39-40 °C) uygulaması ardından 10 dakika termal banyo (37-38 °C) uygulaması yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası alınan kan örnekleri karşılaştırıldığında IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Ortega ve ark. (5) diz OA'li 21 hastaya spa tedavisi vererek yaptığı bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası kanda IL-1 β ve TNF- α değerlerini karşılaştırmıştır. Verilen spa tedavisi,

tüm vücut peloid uygulaması (firça tekniği) sonrasında solaryumda kuruma, ardından 15 dakika peloid banyosu (40 °C) ve son olarak termal (38 °C) jet akımla 2 dakika yıkanmadan oluşmaktadır. Toplamda 10 seans yapılan bu tedavi sonrasında IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda IL- β değerlerinde değişim olmamasının bazı sebepleri olabilir. Öncelikle bu çalışmalarda kullanılan peloidin sulfogilikolipit (SGL) içeriği oldukça yüksektir. SGL'ler anti-inflamatuvar özelliğe sahip maddelerdir ve termofilik mikroorganizmalar tarafından üretilirler. Özellikle İtalya'da yaygın olarak uygulanan ve 'olgunlaşma' adı verilen yöntemle termal çamurun anti-inflamatuvar etkisinin artırılması amaçlanır. Olgunlaşma işlemi için alüminyum silikat(mavi kil) ile sülfürden zengin termal su, 36-40°C arasında değişen sıcaklığa sahip bir tankın içinde karıştırılır ve en az 60 gün bekletilir. Bu süreç boyunca termofilik mikroorganizmaların kolonize olmaları böylelikle termal çamurun içeriğindeki SGL'lerin artış göstermesi sağlanır. Bu yöntem sonucu elde edilen çamurun kg başına 5 μ mol SGL içerdiği ve tedavi edilen hastaların günlük yaklaşık 150 μ mol SGL'yi deriden absorbe ettiği gösterilmiştir. Olgunlaşma süreci ile elde edilen bu çamurun alternatif doğal bir yöntem olarak değil başlı başına farmakolojik bir tedavi olarak dikkate alınması savunulmuştur (61,62).

Çalışmamızda inorganik içerikten zengin Tuzla termomineral suyu ile karıştırılmış sepolit kili kullanılmıştır. Bahsi geçen çalışmalarda, uygulama tüm vücuda yapılırken çalışmamızda iki dize lokal olarak yapılmıştır. Ayrıca çalışmalarda kullanılan sitokin analiz yöntemleri ve kullanılan kitler farklıdır. Kullandığımız TNF- α kiti düşük hassasiyeti nedeniyle sonuç vermemiştir. Daha hassas ölçüm yöntemleri çalışmanın etkinliğini ölçmede daha yararlı olmaktadır.

Çalışmamızda IGF-1 değerleri çalışma grubunda tedavi sonunda başlangıca kıyasla artış göstermiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. 6. ay takipte ise IGF-1 değerleri azalma paterni göstermiştir. Kontrol grubunda ise tedavi sonunda ve 6. ayda yükselişin aksine istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Karşılaştırmada başlangıç ve 6. Ay arasındaki değişimde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Başlangıç ve tedavi sonu kıyaslandığında gruplar arası fark anlamlıdır.

Bellometti ve ark.'nın (10) yaptıkları bir çalışmada 22 OA'li hastaya toplam 12 seans 20 dakika tüm vücut peloid (39-40 °C) uygulaması ardından 10 dakika termal banyo (37-38 °C) uygulaması yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası alınan kan örnekleri karşılaştırıldığında IGF-1 seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür.

Sarsan ve ark.'nın (59) yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada diz OA'li bir grup hastaya organik içeriği yüksek peloid tedavisi diğer bir gruba da hotpack tedavisi lokal olarak verilmiştir. Uygulamalar günde 20 dakika olmak üzere toplam 10 seans yapılmıştır. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası, 3. ve 6. aylarda takibe çağırılmıştır. IGF-1 değerlerinde, peloid grubunda tedavi sonunda ve 6. ayda başlangıca kıyasla anlamlı fark görülmezken, 3. ay takipte başlangıca göre anlamlı artış bulunmuştur. Hotpack grubunda ise takiplerde başlangıca kıyasla anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arası değerlendirmede sadece 3. ayda başlangıca kıyasla peloid grubunun lehine anlamlı fark bulunmuştur

Bu çalışmalar bizim çalışmamızla elde ettiğimiz sonuçlarla paralellik göstermektedir. Kontrol grubunda takipte IGF-1 düşüşü çalışma grubundakinden daha belirgindir. Bu da bizlere doğrudan peloid uygulamasının, OA'in katabolik sürecine daha olumlu etkileri olduğu konusunda fikir vermektedir.

Çalışmamızda başlangıç CRP değerleri arasında gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmakla birlikte, çalışma ve kontrol grubunda hiçbir takipte anlamlı azalma gözlenmemiştir.

Olah ve ark.(63) sağlıklı gönüllülerde yaptığı bir çalışmada bir gruba 38 °C minaralli su banyosu diğer gruba da aynı sıcaklıkta düz su banyosu vermiştir. Toplam 15 seans uygulama yapılan hastalar tedavi sonunda ve 3. ayda kontrole çağırılmış ve kan örnekleri alınmıştır. CRP değerleri her iki grupta azalma paterni gösterse de grup içinde ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Güngen ve ark.(64) yaptığı bir diğer çalışmada diz OA hastalarında peloid ve hotpack tedavileri karşılaştırılmıştır. Toplam 12 seans tedavi verilen hastalar tedavi sonunda ve 3. ayda kontrol edilmiştir. Ölçülen CRP değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Osteoartritin her ne kadar düşük sistemik inflamatuvar bir patoloji olduğu yönünde hipotezler geliştirilse de sistemik inflamatuvar etkileri henüz net olarak ortaya konulmamıştır.

Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızın sonuçları balneolojik tedavinin, diz OA'nde ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde uzun dönemde devam eden yararlı etkileri olduğunu göstermektedir. Cilde doğrudan uygulamanın bazı ölçütlerde daha üstün sonuçlar vermesi, termal etkinin yanında kimyasal birtakım mekanizmaların da etkinlikte rolü olduğunu göstermektedir.

Diz OA prevalansı yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte artış göstermekte ve bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Tedavi maliyetleri konusunda ülkemizde henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda İtalyan projesi olan 'Naiade'ye göre kaplıca tedavisi sonrasında NSAİİ ve analjezik kullanımının, hastanede yatış süresinin ve çalışılmayan gün sayısının azaldığı gösterilmiştir (65). Balneolojik tedavi yöntemleri maliyeti düşük, yan etkisi neredeyse olmayan tedavi yöntemleridir. Bu açıdan bakıldığında ulusal sağlık harcamalarında önemli bir azalma sağlayabilme kapasitesine sahiptir.

Çalışmamızda tedavinin ayakta verilmiş olması, diz OA hastalarının normal yaşamlarına devam ederken tedavi almalarını sağlamıştır. Ayrıca kaplıca tedavisindeki ortam değişimi ve istirahat gibi ek iyileştirici faktörlerin etkisinin olmaması, sadece tedaviye bağlı etkinin gözlemlenmesi imkanı sağlamıştır.

Balneolojik tedavide kolay ulaşılabilirlik tedaviye uyumu arttıran bir etkidir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada Özkuk ve ark. (66) diz OA tanılı 50 hastayı randomizasyonla iki gruba ayırmıştır. Bir grup, tedaviyi iki haftalık ardışık kür şeklinde alırken, diğer grup beş haftalık aralıklı kür şeklinde almıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde her iki grupta da iyileşme görülürken, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmamıştır. Böylelikle balneolojik tedavinin bölünmüş kür şeklinde uygulanmasının diz OA'nde etkili olduğu ve çalışan popülasyon için faydalı olabileceği kanısına varılabilir. Çalışmamızda kontrol grubunda takip sırasında bazı klinik ölçeklerde anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Tedavi süresince kontrol grubunda peloidin naylon film üzerinden sürülmesi, seans bitiminde temizliğin daha kolay olmasını sağlamıştır. Bu şekilde, hastaların günlük rutinlerine devam ederken balneolojik tedavilerden daha rahat faydalanabilme imkanı mevcuttur.

Son yıllarda ülkemizde Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji uzmanı hekimlerin görev yaptığı devlet hastanelerinde açılan peloidoterapi ünitelerinin sayısında artış olmaktadır. Bu ünitelerde uygulanan peloid paket uygulamalarının pek çok romatizmal hastalıkta yararlı olduğu bildirilmiştir. Daha fazla peloidoterapi ünitesinin açılmasının, bu ünitelerde ülkemizin çeşitli bölgelerinden elde edilmiş peloidlerin endikasyona uygun kullanılmasının ve bu tedavinin yaygınlaştırılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda bazı metodolojik eksiklikler bulunmaktadır. Uyguladığımız tedavi yönteminin tabiatı gereği altın standart olan çift kör çalışma dizaynı yapmak mümkün olmamıştır. Kontrol grubunda, çalışma grubuna uygulanan peloid ile görünüm olarak ve ısı iletimi açısından aynı özellikte fakat mineralden arındırılmış peloid kullanmak daha özgün sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır. Çalışmaya, tedavisiz takip edilen kontrol grubunun eklenmesi tedavinin gerçekten diz OA hastalarına özgü etkilerinin daha iyi gösterilebilmesini sağlayacaktır. İnflamasyonla ilişkili belirteçlerin ölçümünde daha hassas ölçüm tekniklerine başvurulması çalışmanın kalitesi açısından yararlı olacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul edip sonradan çeşitli nedenlerle tedaviyi bırakan veya takiplere katılamayan hastaların verileri hesaplanmamıştır. Hastaların çalışmadan ayrılma nedenlerinin verilen tedaviyle ilişkili olup olmadığı bilinemeyeceği için, pozitif etkilenmeleri önlemek için yapılması önerilen 'intention to treat' analizi yerine 'per-protokol' analizi yapılmıştır.

Bu konuda daha büyük örneklemelerle yapılacak çalışmalar, balneolojik tedavi, diz OA ve kartilaj fizyolojisiyle ilişkili belirteçler arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlayabilecek daha anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- 1- Tuncer, T., Çay, H. F., Kaçar, C., Altan, L., Atik, O. S., & Aydın, A. T. (2012). Diz osteoartrit tedavisinde kanıta dayalı öneriler: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği uzlaşısı raporu. *Turk J Rheumatol*, 27(1), 1-17.
- 2- Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2013). Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British medical bulletin*, 105(1), 185-199.
- 3- Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arikan V, Dündar U, Oksüz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int* 2005;25:201-4.
- 4- Scanzello, C. R., Plaas, A., & Crow, M. K. (2008). Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound?. *Current opinion in rheumatology*, 20(5), 565-572.
- 5- Ortega, E., Gálvez, I., Hinchado, M. D., Guerrero, J., Martín-Cordero, L., & Torres-Piles, S. (2017). Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: regulation of the altered inflammatory and stress feedback response. *International journal of biometeorology*, 61(10), 1777-1785.
- 6- Miller, R. E., Miller, R. J., & Malfait, A. M. (2014). Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*, 70(2), 185-193.
- 7- Doré, S., Pelletier, J. P., Dibattista, J. A., Tardif, G., Brazeau, P., & Martel-Pelletier, J. (1994). Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to its stimulation. *Arthritis & Rheumatism*, 37(2), 253-263.
- 8- Antonelli, M., Donelli, D., & Fioravanti, A. (2018). Effects of balneotherapy and spa therapy on quality of life of patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*, 1-18.
- 9- Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*. 2010;54(5):495-507.

- 10- Bellometti, S., Giannini, S., Sartori, L., & Crepaldi, G. (1997). Cytokine levels in osteoarthrosis patients undergoing mud bath therapy. *International journal of clinical pharmacology research*, 17(4), 149-153.
- 11- Flusser, D., Abu-Shakra, M., Friger, M., Codish, S., & Sukenik, S. (2002). Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 8(4), 197-203.
- 12- Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., ... & Howell, D. (1986). 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*, 29(8), 1039-1049.
- 13- Uysal, F. G., & Basaran, S. (2009). Knee osteoarthritis/diz osteoartriti. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1-8.
- 14- Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987;30:914-8.
- 15- Jordan JM, Linder GF, Renner JB, Fryer JG. The impact of arthritis in rural populations. *Arthritis Care Research* 1995;8:242–50.
- 16- Bijlsma JWW. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;Vol. 21(No. 1):59e76.
- 17- Sudo, A., Miyamoto, N., Horikawa, K., Urawa, M., Yamakawa, T., Yamada, T., & Uchida, A. (2008). Prevalence and risk factors for knee osteoarthritis in elderly Japanese men and women. *Journal of Orthopaedic Science*, 13(5), 413-418.
- 18- Bilge, A., Ulusoy, R. G., Üstebay, S., & Öztürk, Ö. Osteoartrit. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 8(1), 133-142.
- 19- Külücü DG. Osteoartrit: Risk Faktörleri ve Korunma. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2012;5(2):15-20.
- 20- Güven SC, Özdemir O, Dinçer F. Osteoartrit ve Obezite İlişkisi. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences* 2016;19(1):76-84.
- 21- Arasıl T. Osteoartrit, tarihçe, tanım ve sınıflama. Tanıdan tedaviye osteoartrit. *Nobel Tıp Kitapevleri*. İstanbul, Türkiye, 2007:p. 1-7.
- 22- On A.Y. Osteoartrit: Patofizyoloji Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2012;5(2):1-7.

- 23- Haraoui, B., Pelletier, J. P., Cloutier, J. M., Faure, M. P., & Martel-Pelletier, J. (1991). Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In vivo effects of antirheumatic drugs. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 34(2), 153-163.
- 24- Sohn, D. H., Sokolove, J., Sharpe, O., Erhart, J. C., Chandra, P. E., Lahey, L. J., ... & Robinson, W. H. (2012). Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis research & therapy*, 14(1), R7.
- 25- Çolak R. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(37):10-7
- 26- Isaksson, O. G., Ohlsson, C., Nilsson, A., Isgaard, J., & Lindahl, A. (1991). Regulation of cartilage growth by growth hormone and insulin-like growth factor I. *Pediatric nephrology*, 5(4), 451-453.
- 27- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805-820.
- 28- Galvez, I., Torres-Piles, S., D Hinchado, M., Alvarez-Barrientos, A., Torralbo-Jimenez, P., Guerrero, J., ... & Ortega, E. (2017). Immune-neuroendocrine dysregulation in patients with osteoarthritis: a revision and a pilot study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 17(1), 78-85.
- 29- Çayakar, A. (2018). Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa?. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*, 3(2), 67-76.
- 30- Daghestani, H. N., & Kraus, V. B. (2015). Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(11), 1890-1896.
- 31- S.Black, Kushner I., D. Samols; C-reactive Protein ; *The Journal of Biological Chemistry*; 2004, 279(47), 48487-48490
- 32- Büyükberber, N., & Sevinç, A. (2003). Enfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12(2).
- 33- Jin, X., Beguerie, J. R., Zhang, W., Blizzard, L., Otahal, P., Jones, G., & Ding, C. (2015). Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(4), 703-710.
- 34- Ergin S. Osteoartritte klinik bulgular ve fonksiyonel değerlendirme. Tanıdan tedaviye osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 73-80 p., 2007.

- 35- Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of OA and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(3):623-43 (PMID: 18687276).
- 36- Sarıdoğan, M. (2011). Osteoartritte eklemlere göre klinik bulgular. *Turkish Journal of Geriatrics*, 14(1), 31-35.
- 37- Çapacı K. Osteoartrit: Klinik Bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics* 2012;5(2):28-34.
- 38- Atay M. Osteoartrit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editors. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt II*. Ankara. p. 1805–30, 2000.
- 39- Atalay SG, Alkan BM, Aytekin MN. Osteoartrite güncel yaklaşım. *Ankara Medical Journal* 2013;13(1).
- 40- Dündar Ü, Kavuncu V. Osteoartritte Kaplıca Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics* 2008;1(2):69-74
- 41- Karagülle MZ. Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi, Peloidoterapi, Hidroterapi. In: Beyazova M, Kutsal YG (Ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara, Türkiye, 3. Baskı, 2016;p. 897-912.
- 42- Karagülle MZ (Ed): *Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı*, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002.
- 43- Karagülle M (Ed) *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji*. İstanbul Tıp Fakültesi 185. Yıl Ders Kitapları Serisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013.
- 44- Odabaşı E. Peloidler. *Fiziksel Tıp* 2000. 2000;3(2-3):163-5.
- 45- Odabaşı E.. Tıbbi Çamur/ Peloid uygulamaları ve Etkileri. In: Karagülle M. Karagülle M.Z, editor. *IX Ulusal Kaplıca Tıbbı ve Balneoloji Kongresi Termal SPA kursu*. Nevşehir2012.
- 46- Beer, A. M., Lukanov, J., & Sagorchev, P. (2000). The influence of fulvic and ulmic acids from peat, on the spontaneous contractile activity of smooth muscles. *Phytomedicine*, 7(5), 407-415.
- 47- Odabasi E, Turan M, Erdem H, Tekbas F. Does mud pack treatment have any chemical effect? A randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med*. 2008;14(5):559-65.
- 48- Giacomino MI, de Michele DF. [Is mud an anti-inflammatory?]. *An Med Interna*. 2007;24(7):352-3.

- 49- Poensin, D., Carpentier, P. H., Féchoz, C., & Gasparini, S. (2003). Effects of mud pack treatment on skin microcirculation. *Joint Bone Spine*, 70(5), 367-370.
- 50- Fioravanti, A., Cantarini, L., Guidelli, G. M., & Galeazzi, M. (2011). Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there?. *Rheumatology international*, 31(1), 1-8.
- 51- Liu, H., Zeng, C., Gao, S. G., Yang, T., Luo, W., Li, Y. S., ... & Lei, G. H. (2013). The effect of mud therapy on pain relief in patients with knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of International Medical Research*, 41(5), 1418-1425.
- 52- Berkan F. Osteoartrit ve Kaplıca Tedavisi Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2018;11(1):21-9
- 53- Matsumoto, H., Hagino, H., Hayashi, K., Ideno, Y., Wada, T., Ogata, T., ... & Iwaya, T. (2017). The effect of balneotherapy on pain relief, stiffness, and physical function in patients with osteoarthritis of the knee: a meta-analysis. *Clinical rheumatology*, 36(8), 1839-1847.
- 54- Gyarmati, N., Kulisch, A., Nemeth, A., Bergmann, A., Horvath, J., Mándó, Z., ... & Bender, T. (2017). Evaluation of the Effect of Hévíz Mud in Patients with Hand Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Single-Blind Follow-Up Study. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 19(3), 177-182.
- 55- Kim, J. H., Lee, J., Lee, H. B., Shin, J. H., & Kim, E. K. (2010). Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud. *Natural product communications*, 5(3), 395-398.
- 56- Klöcking, R., & Helbig, B. (2005). Medical aspects and applications of humic substances. *Biopolymers for Medical and Pharmaceutical Applications*. WILEY-VCH Verlag GmbH & C. KGaA. Weinheim, 3-16.
- 57- Schempp, C. M., Dittmar, H. C., Hummler, D., Simon-Haarhaus, B., Schöpf, E., Simon, J. C., & Schulte-Mönting, J. (2000). Magnesium ions inhibit the antigen-presenting function of human epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro. Involvement of ATPase, HLA-DR, B7 molecules, and cytokines. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(4), 680-686.
- 58- Tateo, F., Ravaglioli, A., Andreoli, C., Bonina, F., Coiro, V., Degetto, S., ... & Summa, V. (2009). The in-vitro percutaneous migration of chemical elements from a thermal mud for healing use. *Applied Clay Science*, 44(1-2), 83-94.

- 59- Sarsan, A., Akkaya, N., Özgen, M., Yildiz, N., Atalay, N. S., & Ardic, F. (2012). Comparing the efficacy of mature mud pack and hot pack treatments for knee osteoarthritis. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 25(3), 193-199.
- 60- Gungen, G. O., Ardic, F., Findikoglu, G., & Rota, S. (2016). Effect of mud compress therapy on cartilage destruction detected by CTX-II in patients with knee osteoarthritis. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 29(3), 429-438.
- 61- Tolomio, C., Ceschi-Berrini, C., Moschin, E., & Galzigna, L. (1999). Colonization by diatoms and antirheumatic activity of thermal mud. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*, 17(1), 29-33.
- 62- Galzigna, L., Ceschi-Berrini, C., Moschin, E., & Tolomio, C. (1998). Thermal mud-pack as an anti-inflammatory treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 9(52), 408-409.
- 63- Oláh, M., Koncz, Á., Fehér, J., Kálmánczhey, J., Oláh, C., Balogh, S., ... & Bender, T. (2010). The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *International journal of biometeorology*, 54(3), 249-254.
- 64- Gungen, G., Ardic, F., Findikoğlu, G., & Rota, S. (2012). The effect of mud pack therapy on serum YKL-40 and hsCRP levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatology international*, 32(5), 1235-1244.
- 65- Fioravanti, A., Valenti, M., Altobelli, E., Di, F. O., Nappi, G., Crisanti, A., ... & Marcolongo, R. (2003). Clinical efficacy and cost-effectiveness evidence of spa therapy in osteoarthritis. The results of " Naiade" Italian Project. *Panminerva medica*, 45(3), 211-217.
- 66- Özkuk, K., Gürdal, H., Karagülle, M., Barut, Y., Eröksüz, R., & Karagülle, M. Z. (2017). Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine?. *International journal of biometeorology*, 61(4), 719-728.

7.EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

DİZ OSTEOARTRİTİNDE BALNEOLOJİK TEDAVİNİN (HİDROTERAPİ VE PELOİDOTERAPİ) KLİNİK ETKİNLİĞİ, SERUM IL-1 β , TNF- α DÜZEYLERİNE VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ:RANDOMİZE KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA

Diz kireçlenmesi toplumda sık görülen eklem hastalıklarındandır ve hastalar sıcak suda oturma banyosu ve çamur tedavisinden yarar görürler. Bu çalışmada diz kireçlenmesi olan hastalarda sıcak suda oturma banyosu ve çamur tedavisinin diz ağrısına ve hareket kabiliyetine etkisini araştırmayı planladık. Çalışmada diz kireçlenmesi olan toplam 60 hasta eşit iki gruba ayrılacaktır. Bir gruba (çalışma grubu) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hiroklimatoloji Tedavi Ünitesinde 10 gün süreyle günde 20 dakikasıcak suda oturma banyosu sonrasında her iki diz bölgesine çamur tedavisi verilecektir. Diğer gruba yine oturma banyosu sonrası çamur farklı olarak naylon streç film üzerinden sürülecektir.

Çalışmada tüm hastalardan tedavi öncesi kan alınarak kireçlenme hastalığında kanda seviyesi yükselen interlökin-1 β (IL-1 β), Tümör Nekrotizan Faktörü- α (TNF- α), yüksek hassas C reaktif protein(hs-CRP) seviyelerine bakılacaktır. Kireçlenme sürecinde etkisi bulunan bir diğer madde olan insülin benzeri büyüme faktörü(IGF-1) de bakılacaktır. Hastaların dolduracakları klinik değerlendirme formları ile ağrı ve yaşam kalitelerideğerlendirilecektir.

Tedavi sonrası aynı şekilde kan alınacak ve klinik değerlendirme formları doldurulacaktır. Tedaviden 6 ay sonra hastalar kliniğe çağırılacak kan örnekleri alınacak ve klinik değerlendirme formları ile her tüm hastalar değerlendirilecektir.

Sıcak suda oturma banyosu tedavisi sırasında enfeksiyon(deri, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu), kaygan zemine bağlı düşme, uygulama sıcaklığına bağlı tansiyon düşüklüğü ve bayılma gelişebilir. Çamur uygulamasından sonra geçici kızarıklıklar görülebilir. Bu tür yan etkiler görüldüğü takdirde uygulama hemşiresi ve bölüm doktorları tarafından müdahale edilecek ve gerekli tedavi yapılacaktır. Bu çalışmayla tedavimizin, diz kireçlenmesi üzerine olumlu etkileri kanıtlanmış çok sayıdaki çalışmaya bir yenisi daha eklenmiş olacaktır. Çalışmanın süresi kontrolleriyle birlikte yaklaşık dokuz ay olarak planlanmıştır.

Çalışmamızdaki gönüllüler araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahiptirler. Gönüllüler çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmacıya haber vererek çalışmadan çıkmak isteyebilirler ya da araştırmacı tarafından gerekli görüldüğünde çalışma dışı bırakılabilirler. Gönüllünün araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacağı bilinmelidir. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecek, ayrıca kendisine de bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllülerden alınacak kan örnekleri ve değerlendirmeler yalnızca mevcut bu çalışmamızda kullanılacağı bilinmelidir.

“DİZ OSTEOARTRİTİNDE BALNEOLOJİK TEDAVİNİN (HİDROTERAPİ VE PELOİDOTERAPİ) KLİNİK ETKİNLİĞİ, SERUM IL-1 β , TNF- α DÜZEYLERİNE VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ:RANDOMİZE KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA”

araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.) ;

- “Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum”
- “İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum”
- “hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum”

Seçeneklerinden birisi işaretlenmelidir.

Çalışmaya katılan gönüllülerin kimlik bilgilerinin herhangi bir ikinci kurum veya kişilerle paylaşılmayacağı bilinmelidir.

Sayın DrTuba Adıgüzel tarafından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hıroklimatoloji Tedavi Ünitesinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Dr. Tuba Adıgüzel (İ.Ü. İ.T.F. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji AD), 0551 120 9419**nolu telefon numarasından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Velayet ve vesayet altında veli ve vasi Adı-Soyadı/İmzası/Tarih

Ek-2: Etik Kurul Onayı

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

**Sayı : 252****Konu: Prof. Dr. Hatice GÜRDAL hk.****Tarih : 19.02.2018**

Sayın Prof. Dr. Hatice GÜRDAL
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji

İlgi: Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalının 08/01/2018 gün ve 8199 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Tuba ADIGÜZEL' in yürüteceği 2018/208 dosya numaralı "Diz Osteoartritinde Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi+ Peloidoterapi) Klinik Etkinliği; Serum IL-1 β , TNF- α Düzeylerine ve Biyokimyasal Parametreler ÜZERİNE Etkisinin İncelenmesi: Randomize Kontrollü Klinik Çalışma" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/02/2018 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Diz Osteoartritinde Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi+ Peloidoterapi) Klinik Etkinliği; Serum IL-1β, TNF-α Düzeylerine ve Biyokimyasal Parametreler ÜZERİNE Etkisinin İncelenmesi: Randomize Kontrollü Klinik Çalışma"				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05/02/2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	Belge Adı	☐	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
	Karar No:03	Tarih: 09/02/2018			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Hatice GÜRDAL' ın sorumluluğunda ve Dr. Tuba ADIGÜZEL' in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Şevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Diz Osteoartritinde Balneolojik Tedavinin (Hidroterapi+ Peloidoterapi) Klinik Etkinliği; Serum IL-1 β , TNF- α Düzeylerine ve Biyokimyasal Parametreler ÜZERİNE Etkisinin İncelenmesi: Randomize Kontrollü Klinik Çalışma"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hatice GÜRDAL		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---		
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐	
		Yüksek Doz Araştırması	☐	
		Diğer ise belirtiniz :		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
				ULUSLAR ARASI ☐

Ek-3: Hasta takip formu ve klinik ölçek formları**HASTA TAKİP FORMU**

Yaş/Cinsiyet:			
Boy/Kilo/BMD:			
Eğitim Durumu/Medeni Hali:			
Sigara/Alkol:			
Kullandığı İlaçlar:			
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	6.AY
VAS /AĞRI			
VAS/HASTA			
VAS/DOKTOR			
WOMAC			
LEQUESNE DİZ İNDEKSİ			
IGF-1			
IL-1 β			
TNF- α			
hs-CRP			



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji
Anabilim Dalı

VAS

Hastanın Adı Soyadı :

Tarih :/...../20.....

Hastanın global değerlendirilmesi (0-100)

Çok İyi

Çok Kötü

Doktorun global değerlendirmesi (0-100)

Yok

Çok Kötü

Hastanın ağrısını değerlendirilmesi (0-100)

Yok

Çok Şiddetli



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji
Anabilim Dalı

WOMAC TESTİ

Hastanın Adı Soyadı :

Tarih :/...../20.....

Bölüm A

Aşağıdaki soruları son iki gün içerisinde belinizdeki ya da dizinizdeki kireçlenmeden dolayı gözlemlemiş olduğunuz ağrının derecesine, şiddetine göre lütfen cevaplayınız ve uygun seçenekleri işaretleyiniz.

1. Düz zemin üzerinde yürürken ağrınız; Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐
2. Merdiven çıkıp inerken ağrınız; Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐
3. Gece yatakta iken ağrınız; Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐
4. Oturur veya uzanırken ağrınız; Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐
5. Ayakta dururken ağrınız; Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Bölüm B

Aşağıdaki soruları son iki gün içerisinde gözlemlemiş olduğunuz eklem hassasiyetinizin (ağrı değil) derecesine, şiddetine göre lütfen cevaplayınız ve uygun seçenekleri işaretleyiniz. Eklem hassasiyeti ile eklemlerinizi hareket ettirirken karşılaştığınız zorluklar ve hareketlerinizdeki yavaşlama kastedilmektedir.

1. Eklem hassasiyetinizin sabah kalktığınızdaki durumu nedir?
Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐
2. Eklem hassasiyetinizin gün içerisinde oturduktan veya dinlendikten sonraki durumu nedir?
Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Bölüm C

Aşağıdaki sorular fiziksel fonksiyonlarınız ile ilgilidir. Yani günlük hayatta yaşadığınız faaliyetlerde karşılaştığınız zorlukları anlatır. Lütfen aşağıdaki soruları dizinizdeki ya da belinizdeki kireçlenme nedeniyle karşılaştığınız zorlukların derecesini düşünerek cevaplayınız.

- | | | | | | |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Merdivenden aşağı inme; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 2. Merdivenden yukarı çıkma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 3. Ayakta durma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 4. Yere eğilme; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 5. Düz zeminde yürüme; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 6. Arabaya binme, inme; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 7. Alışverişe çıkma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 8. Çorap giyme; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 9. Yatakta uzanma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 10. Banyo küvetine girme, çıkma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 11. Oturma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 12. Tuvalete çıkma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 13. Ağır ev işleri; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 14. Hafif ev işleri; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 15. Yataktan ayağa kalkma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |
| 16. Çorap çıkarma; | Yok ☐ | Hafif ☐ | Orta ☐ | Şiddetli ☐ | Çok şiddetli ☐ |

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı

LEQUESNE DİZ İNDEKSİ

Lütfen aşağıdaki soruları diz ağrınızı düşünerek cevaplayınız.

1.Geceleri diz ağrınız oluyor mu?

Olmuyor (0) Sadece hareketle oluyor (1) Hareket etmesem de oluyor (2)

2.Sabah tutukluğunuz oluyor mu?

1 dakika veya daha az (0) 2-15 dakika (1) 15 dakikadan fazla (2)

3.Yarım saat ayakta durunca diz ağrınız oluyor mu?

Olmuyor (0) Oluyor (1)

4.Yürüme sırasında diz ağrınız oluyor mu?

Olmuyor (0) Belli bir mesafeden sonra oluyor (1) Yürümeye başlar başlamaz (2)

5.Kollarınızın yardımı olmaksızın oturur pozisyondan kalkarken ağrınız oluyor mu?

Olmuyor (0) Oluyor (1)

6.En fazla ne kadar yürüyebiliyorsunuz? (diz ağrınız da varken)

Kısıtlanmadan istediğim kadar	(0)	1 km' den fazla (15 dakikadan fazla)	(1)
1km (15 Dakika)	(2)	500-900 M	(3)
300-500 M	(4)	100-300 M	(5)
100 M 'den az	(6)	1 Bastonla (veya 1 koltuk değneği)	(+1)
2 Bastonla (veya 2 koltuk değneği)	(+2)		

7.Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

Merdiven çıkabilme	Kolay (0)	Zorlukla (0,5) (1) (1,5)	İmkansız (2)
Merdiven inebilme	Kolay (0)	Zorlukla (0,5) (1) (1,5)	İmkansız (2)
Çömelebilme	Kolay (0)	Zorlukla (0,5) (1) (1,5)	İmkansız (2)
Engebeli arazide yürüyebilme	Kolay (0)	Zorlukla (0,5) (1) (1,5)	İmkansız (2)

Ek-4: Peloid analiz raporu



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı
Balneoloji Laboratuvarı
Fiziko - Kimyasal Su Analiz Raporu



11.02.2009

Laboratuvar Numarası	:	04/2009		
BAŞVURU BİLGİLERİ				
Kaynak Adı	:	Peloid analizi		
Başvuru Sahibi	:			
Gönderiliş Şekli	:			
Analiz Amacı	:	Fiziko-Kimyasal, Mikrobiyolojik ve tıbbi değerlendirme		
Analiz Tipi	:	Ön değerlendirme		
Sorumlu Laboratuvarın Adı	:	Balneoloji Laboratuvarı		
Örnek Alınma Tarihi	:	05.02.2009		
Örnek alındığı andaki suyun sıcaklığı	:	°C		
FİZİKSEL ÖZELLİKLER				
Koku	:	Kokusuz		
Tat	:	Tatsız		
Renk	:	0 UNITS PtCo		
Bulanıklık	:	0 FTU TURBIDITY		
Çökelti	:	Yok (Örnek alındıktan 24 saat sonraki)		
FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER				
pH değeri	:	8,47		
Elektriksel iletkenliği	:	4.500 μ S/cm		
Yoğunluğu	:	1010 gm/cm ³		
Hava sıcaklığı (ölçüm sırasında)	:	24 °C		
Salinite	:	0/00 1,5		
Karbonat CO ₃ ²⁻	:	18,000 mg/L		
Karbondiyoksit CO ₂	:	0 mg/L		
Sertlik	:	42,4 Fr°S		
KATYONLAR		mg/L	mEq/L	% mval
Sodyum Na ⁺	:	977,075	42,500	82,758
Potasyum K ⁺	:	13,685	0,350	0,682
Amonyum NH ₄ ⁺	:	0,000	0,000	0,000
Magnezyum Mg ²⁺	:	57,736	4,752	9,253
Kalsiyum Ca ²⁺	:	74,549	3,727	7,258
Mangan Mn ²⁺	:	0,500	0,018	0,035
Demir Fe ²⁺	:	0,200	0,007	0,014
Toplam	:	1123,745	51,355	100,000
ANYONLAR				
Fluorür F ⁻	:	2,400	0,126	0,253
Klorür Cl ⁻	:	1175,168	33,150	66,355
Bromür Br ⁻	:	3,200	0,040	0,080
İyodür I ⁻	:	1,100	0,009	0,017
Nitrit NO ₂ ⁻	:	0,544	0,012	0,024
Nitrat NO ₃ ⁻	:	28,600	0,461	0,923
Sülfat SO ₄ ²⁻	:	175,000	3,646	7,298
Bikarbonat HCO ₃ ⁻	:	762,500	12,500	25,021
Sülfür (Sülfid) S ²⁻	:	0,000	0,000	0,000
Fosfat (Hidrofosfat) HPO ₄ ²⁻	:	0,700	0,015	0,029
Toplam	:	2149,212	49,959	100,000
ÇÖZÜNMEYEN MADDELER				
Silikat asidi (Metasilikat asit) H ₂ SiO ₃	:	85,124	1,090	
Borik asit (Metaborik asit) HBO ₂	:	48,678	1,111	
Toplam Mineralizasyon	:	3406,758 mg/L'dir.		

ONAY

11.02.2009

Prof.Dr.M.Zeki KARAGÜLLE

Sağ. Teknr. Recai KOÇ



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı
Balneoloji Laboratuvarı



Fiziko - Kimyasal Su Analiz Raporu

11.02.2009

Laboratuvar Numarası	: 04/2009
BAŞVURU BİLGİLERİ	
Kaynak Adı	: Peloid analizi
Başvuru Sahibi	:
Gönderiliş Şekli	:
Analiz Amacı	: Fiziko-Kimyasal, Mikrobiyolojik ve tıbbi değerlendirme
Analiz Tipi	: Ön değerlendirme
Sorumlu Laboratuvarın Adı	: Balneoloji Laboratuvarı
Örnek Alınma Tarihi	: 05.02.2009
Örnek alındığı andaki suyun sıcaklığı	: °C

ESER ELEMENTLER

		<u>mg/L</u>
Arsenik (Hidroarsenat)	HAsO_4^{2-}	: 0,610
Kadmiyum	Cd^{2+}	: 0,0035
Krom	Cr^{3+}	: 0,250
Civa	Hg^{2+}	: 0,000
Nikel	Ni^{2+}	: 0,025
Kurşun	Pb^{2+}	: 0,025
Antimon	Sb^{5+}	: 0,000
Selenyum	Se^{2-}	: 0,000
Baryum	Ba^{2+}	: 10,000
Bakır	Cu^{2+}	: 0,400
Çinko	Zn^{2+}	: 1,200
Alüminyum	Al^{3+}	: 0,045
Molibden	Mo^{6+}	: 0,150
Gümüş	Ag^+	: 0,000

KİRLİLİK BELİRTEN ZEHİRLİ MADDELER

		<u>mg/L</u>
Siyanid	CN^-	: 0,145
Organik maddeler için harcanan oksijen miktarı	O_2	: 32,000

Not: İtalik ile yazılan parametrelere bakılmamıştır.

Sağ. Teknr. Recai KOÇ

ONAY
11.02.2009
Prof.Dr.M.Zeki KARAGÜLLE

8.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı	Tuba	Soyadı	Adıgüzel
Doğ.Yeri	Gaziantep	Doğ.Tar.	12/05/1990
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	14699138876
Email	tuba.adiguzel@istanbul.edu.tr	Tel	+90(551)1209419

Eğitim Bilgileri

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez.Yılı
Lisans	Hacettepe Üniversitesi (İngilizce)	2014
Lise	Kocaeli Körfez Fen Lisesi	2008
İlk ve orta öğretim	Kocaeli Türk Pirelli İlköğretim Okulu	2004

İş Deneyimi (sondan geçmişe doğru)

Görevi	Kurum	Süre (ay-yıl)
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	İTF Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji AD	Haziran 2015-Haziran 2019
Acil Hekimliği	Kağıthane 6 Nolu Acil Yardım İstasyonu	Eylül 2014-Aralık 2014