

## Uzlaş Önerileri

# Diz Osteoartrit Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Uzlaş Raporu

## Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism

Tiraje TUNCER,<sup>1</sup> Hasan Fatih ÇAY,<sup>2</sup> Cahit KAÇAR,<sup>1</sup> Lale ALTAN,<sup>3</sup> Osman Şahap ATİK,<sup>4</sup> Ahmet Turan AYDIN,<sup>5</sup>  
F. Figen AYHAN,<sup>6</sup> Burcu ÇÖREKÇİ YANIK,<sup>7</sup> Berrin DURMAZ,<sup>8</sup> Nurten ESKİYURT,<sup>9</sup> Hakan GENÇ,<sup>6</sup>  
Yeşim GÖKÇE KUTSAL,<sup>10</sup> Rezzan GÜNAYDIN,<sup>11</sup> Simin HEPGÜLER,<sup>8</sup> Sami HİZMETLİ,<sup>12</sup> Taciser KAYA,<sup>11</sup>  
Yeşim KURTAİŞ,<sup>13</sup> Neşe ÖLMEZ,<sup>14</sup> Merih SARIDOĞAN,<sup>15</sup> Dilşad SİNDEL,<sup>9</sup> Birkan SONEL TUR,<sup>13</sup>  
Serap SÜTBEYAZ,<sup>16</sup> Ömer Faruk ŞENDUR,<sup>17</sup> Hatice UĞURLU,<sup>18</sup> Zeliha ÜNLÜ<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye; <sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji Kliniği, Antalya, Türkiye; <sup>3</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye; <sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; <sup>5</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye; <sup>6</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye; <sup>7</sup>Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; <sup>8</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; <sup>9</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; <sup>10</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; <sup>11</sup>Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye; <sup>12</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye; <sup>13</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; <sup>14</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye; <sup>15</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; <sup>16</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Kliniği, Kayseri, Türkiye; <sup>17</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye; <sup>18</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye; <sup>19</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

**Amaç:** Diz osteoartriti (OA) sık görülen ve neden olduğu ağrı ve sakatlık sonucunda sosyoekonomik yük bindiren bir hastalıktır. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) OA tedavisi ile uğraşan hekimlere günlük klinik uygulamalarında yardımcı olmak amacıyla, uzman görüşleri ile desteklenmiş, ulusal "diz osteoartrit tedavisinde kanıta dayalı önerileri" hazırlamak için bir proje başlatmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Uzmanlar komitesi 23'ü fiziksel tıp rehabilitasyon (FTR) uzmanı (üçü ayrıca romatoloji yan dal uzmanı) ikisi ise ortopedi ve travmatoloji uzmanı olan 25 akademisyenden oluşturulmuştur. İlk toplantıda konu ile ilgili önceden yayınlanmış rehberler üzerinde tartışılmış ve 2008 Osteoarthritis Research Society International (OARSİ) önerilerinin ulusal öneriler için temel şablon olarak kullanılmasına karar verilmiştir. Literatür taraması için Pubmed, Embase, Cochrane ve Türk Tıp Dizini veritabanları kullanılmış olup, uluslararası taramalar için, 2009 yılına kadar yayınlanmış çalışmaların 2010 OARSİ güncellemesinde yer almasından dolayı, 2009-2010 yıllarını kapsayacak bir süre kısıtlaması yapılmıştır. Ulusal yayınların taranması için tarih sınırlaması yapılmamıştır. Konuyla ilgili çalışmalar arasından seçilen makaleler kanıt düzeyi ve kalite açısından derecelendirilmiş, uzmanlar kurulu üyelerine gönderilerek kendilerinden mevcut kanıtlar ve kendi bilgi ve deneyimleri ışığında tedavi önerileri hazırlamaları istenmiştir. Hazırlanan öneriler bir araya getirilmiş, düzeltmeler yapılmış, sonrasında Delphi turları başlatılmıştır. Beş Delphi turu sonunda, üzerinde görüş birliği sağlanan öneriler son toplantıda kanıtlar ışığında tartışılmış ve vizüel analog skala (VAS) üzerinden değerlendirilerek her bir öneri için "öneri gücü" belirlenmiştir.

**Bulgular:** Delphi turları sonucunda, üzerinde görüş birliği sağlanmış olan 19 öneri (biri genel prensip, dokuz nonfarmakolojik, yedisi farmakolojik ve ikisi cerrahi tedaviler ile ilgili olmak üzere) "TRASD Diz Osteoartriti Kanıta Dayalı Tedavi Önerileri" olarak kabul edilmiştir.

**Sonuç:** TRASD tarafından, ülkemizde diz OA'sı ile ilgili ilk kanıta-dayalı tedavi önerileri oluşturulmuştur. Bu önerilerin yeni kanıtlar ve görüşler ışığında düzenli olarak güncellenmesi gerekmektedir. Bu önerilerin, diz OA'sı ile ilgilenen hekimlerin günlük pratiklerine katkısı olacağı beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: Diz osteoartriti; TRASD; tedavi rehberi.

**Objectives:** Knee osteoarthritis (OA) is a common disease which causes pain, disability and great socioeconomic burden as a result. Turkish League Against Rheumatism (TLAR) initiated a project to prepare national, "evidence-based recommendations for the management of knee osteoarthritis" supported by expert-opinion in order to assist the physicians who are interested in knee OA in their daily clinical practice.

**Materials and methods:** The expert committee was composed of 25 academicians, 23 of whom were physical medicine and rehabilitation (PM&R) specialists (three also had rheumatology subspecialty) and two were orthopedic surgeons. At the first meeting, the previous guidelines were discussed, and 2008 Osteoarthritis Research Society International (OARSİ) recommendations were decided to be taken as the fundamental template for national recommendations. Databases of the Pubmed, Embase, Cochrane, and Turkish Medical Index were used to search the literature, and this was carried out for the period between 2009-2010 for international publications since studies up to 2009 were present in the 2010 OARSİ update. No limit was applied for searching of national publications. The selected relevant publications were graded according to evidence level and quality, and were sent to the members who were then asked to suggest propositions according to their experiences, knowledge, and review of the literature. After amalgamation and editing of new proposals, Delphi rounds were started. After five Delphi rounds, the propositions on which the members were in consensus, were discussed with regard to evidence and the "strength of recommendation" was determined by measuring on visual analog scale (VAS) for each proposal at the final meeting.

**Results:** Nineteen propositions (one for general principles, nine for non-pharmacologic treatments, seven for pharmacologic treatments, and two for surgical treatments) were accepted as the "TLAR Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee OA" in consensus as a result of Delphi rounds.

**Conclusion:** Evidence-based recommendations for the management of knee OA were developed by TLAR for the first time in our country. The recommendations should be updated regularly according to new evidence and insights. It is expected that physicians who are interested in knee OA will benefit greatly from this report in their daily clinical practice.

Key words: Knee osteoarthritis; TLAR; treatment guideline.

Osteoartrit (OA) yaşla birlikte sıklığı artan ve ağrı ve sakatlıklara neden olarak bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilen dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Esas olarak kıkırdak harabiyeti ve subkondral kemikte değişikliklere neden olmakla birlikte tüm eklem ve eklem çevresi dokuların etkilendiği bir organ hastalığı olarak kabul edilir. Çeşitli eklemlerde ortaya çıkmakta ve özellikle diz, kalça gibi yük binen eklemler ya da omurga etkilendiğinde sonuçları daha ağır olabilmektedir. Diz OA sıklıkla bilateraldir, kadınlarda daha sıktır, ülkemizde semptomatik diz OA prevalansı %14.8 olarak bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Radyolojik diz OA'nın çok daha sık olduğu kabul edilmektedir. Osteoartrit etyolojisinde başta genetik, metabolik, mekanik birçok faktörün rol oynadığı bilinmekle birlikte etyopatogenez henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Bu nedenle tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Tedavi genellikle semptomlara yönelik planlanmakta, çok çeşitli tedavi yöntemleri kullanılabilir. Konuyla ilgili olarak European League Against Rheumatism (EULAR), Osteoarthritis Research Society International (OARSI) gibi birçok kurum kanıtlar ışığında tedavi yöntemlerinin irdelendiği, uzman görüşünün de yer aldığı çeşitli tedavi kılavuzları hazırlamışlardır.<sup>[2-5]</sup> Bilimsel veriler ışığında toplumların kendi gereksinimlerine ve kendi yasal düzenlemelerine göre kılavuzlar hazırlamaları ya da mevcut kılavuzları uyarlamaları, belli aralıklarla bunları güncellemeleri teşvik edilmektedir. Bu kapsamda Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) tarafından bazı romatizmal hastalıkların tedavisi ile ilgili "kanıta dayalı tedavi önerileri" hazırlanmasına yönelik bir proje başlatılmıştır.

Bu çalışma, toplumda sık görülen ve ortaya çıkardığı ağrı ve sakatlık nedeni ile hem kişisel hem de sosyo-ekonomik açıdan büyük önem taşıyan diz OA tedavisi ile uğraşan hekimlerin mevcut kanıtlar ışığında en iyi klinik pratik uygulamaya ulaşabilmeleri için "Diz osteoartritinde kanıta dayalı tedavi önerileri" hazırlanması amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Nisan 2010'da TRASD tarafından üyelerine genel bir duyuru yapılarak diz OA tedavi önerilerinin oluşturulması projesinde görev almayı arzu edenlerden bilgi, deneyim ve yayınlarını içeren bir formu doldurarak elektronik ortamda göndermeleri istenmiştir. TRASD diz OA tedavisinde kanıta dayalı önerileri oluşturmak üzere başvuruları değerlendirerek bir "Uzmanlar Kurulu" oluşturmuştur. Kurula ayrıca diz OA konusunda deneyimli olduğu düşünülen iki Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı akademisyen de davet edilmiştir.

Bu durumda kurulda 23'ü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanı (3'ü aynı zamanda Romatoloji uzmanı olan) ve ikisi Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı olmak üzere 25 kişi görev almıştır. Kurul üyelerinden biri proje yürütücüsü, ikisi yardımcısı olarak atanmıştır (TT, HFÇ, CK). Yürütücüler öneri oluşturma sürecinde yer almamış, çalışmanın koordinasyonu, literatür taraması ve değerlendirilmesi ve makalenin yazım aşamasında görev almışlardır. Öncelikle yürütücüler tarafından bu konuda yayınlanmış rehber ve öneriler araştırılmış ve toplantı öncesinde tüm üyelere gönderilmiştir. Kurul ilk toplantısında bu rehberlerden "EULAR 2003, OARSI 2008, American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE) ve OARSI 2010 update"<sup>[2-6]</sup> üzerinde tartışılmış ve en yakın tarihli olması, kapsamı ve üyelerinin uluslararası yapısı nedeniyle öncelikle OARSI 2008 önerilerini benimsemiştir. Bu temelde ülkemiz şartlarına, kendi deneyim ve bilgilerine dayanarak ve yeni kanıtları da irdeleyerek OA ile uğraşan hekimlere yönelik öneriler oluşturma kararını almıştır. Ayrıca kurul üyeleri önerilerin hazırlanması, literatür taraması ile ilgili metodolojiyi tartışmış ve öneri hazırlarken kullanabilecekleri "genel prensipler, nonfarmakolojik yaklaşım, farmakolojik yaklaşım ve cerrahi yaklaşım" şeklinde ana başlıklar ve alt başlıkları oluşturmuştur.

Aynı toplantıda 2008 OARSI önerilerinin benimsenme düzeyinin objektif olarak gösterilebilmesi için her bir önerinin her bir uzman tarafından vizüel analog skalada (VAS) değerlendirilmesi kararlaştırılmıştır. Bu kapsamda öneriler daha sonra tüm katılımcılara gönderilerek değerlendirmeleri istenmiş ve her bir öneri için benimsenme düzeyi istatistiksel olarak hesaplanmıştır.

Sistemik literatür taraması OARSI 2008 ve 2010 güncellemeleri dikkate alınarak 2009-2010 için planlanmış, ancak bu yayınlarda incelenemeyen ülkemizdeki Türkçe yayınlar için tarih sınırlaması yapılmamıştır. Taramada diz OA tedavisi ile ilgili her yayın dikkate alınmış ve tarama Pubmed, Embase ve Cochrane veri tabanlarında yapılmıştır. Türkçe yayınlar için Türk Tıp Dizini ve ilgili disiplinlerin dergi indeksleri taranmıştır. Tedavi ile ilgili olmayan yayınlar ayıklanmış ve diğer bölge OA ile ilgili makaleler de hariç tutulmuştur. Kalan yayınlar kanıt hiyerarşisi ve kalite açısından değerlendirilmiştir. Kanıt düzeyini (KD) belirlemek için Tablo 1'de belirtilen kanıt hiyerarşisi kullanılmıştır.<sup>[7]</sup> Kalite değerlendirilmesinde sistematik derleme (SD) ve metaanaliz (MA) için Oxman-Guyatt çizelgesi, randomize kontrollü çalışma (RKÇ) için Jadad yöntemi tercih edilmiştir.<sup>[8,9]</sup> Eğer bir konuda MA ya da RKÇ var ise daha alt kategorideki

**Tablo 1.** Kanıt düzeyi hiyerarşisi

Kanıt düzeyi	Açıklama
Ia	Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizi
Ib	Randomize kontrollü çalışmalar
IIa	Randomize olmayan kontrollü çalışmalar
IIb	Deneyisel sayılabilecek çalışmalar
III	Deneyisel olmayan karşılaştırmalı, korelasyon gibi tanımlayıcı çalışmalar ve vaka-kontrol çalışmaları
IV	Uzman komitesinin görüşleri veya raporları, saygın otoritelerin klinik deneyimleri veya her ikisi birden

çalışmalar incelemeye alınmamıştır. Aynı başlıkta birden fazla çalışma mevcut ise en yüksek kalite skoru olan yayın dikkate alınmıştır. Randomize olmayan diğer çalışmalarda kalite testi yapılmamıştır. İncelenen yayınlarda tedavinin etkinliği ya da yan etkiler ile ilgili olarak etki büyüklüğü (0.4'e kadar küçük etki, 0.4-0.8 arası orta etki ve 0.8 üzeri büyük etki), tedavi için gerekli hasta sayısı, rölatif risk varsa kullanılmıştır.<sup>[10,11]</sup>

Yukarıdaki koşullar çerçevesinde değerlendirilen yayınlar araştırmacılara gönderilmiş ve uyarılma için temel alınan OARSI 2008 önerilerini de dikkate alarak kendi bilgi ve deneyimlerini de katarak ilk toplantıda belirlenen alt başlıkları içerecek şekilde 23 öneri oluşturmaları istenmiştir. Uzmanlar tarafından başlangıçta 477 öneri maddesi gönderilmiştir (Tablo 2). Bu öneriler yürütücüler tarafından incelenmiş, benzer ya da aynı olanlar ayıklanmış ve bir araya getirilmiştir. Üyelerden, yeniden gönderilen önerileri anlam ve yazım açısından incelemeleri istenmiştir. Sonuç olarak 114 öneri Delphi turu için tekrar araştırmacılara gönderilmiş ve aralarından alt başlıkları kapsayacak şekilde 20 öneri seçmeleri istenmiştir. Seçilen önerilerden %60 oranında oylanlar kabul edilmiş, %20'nin altında kalanlar ise reddedilmiş sayılmıştır. Kalan öneriler tekrar oylanmak üzere gönderilmiş ve beş tur sonucunda üzerinde fikir birliği sağlanan öneriler belirlenmiştir.

Belirlenen öneriler kanıtlar ışığında tartışması yapılarak üyelere gönderilmiş ve incelemeleri istenmiştir. Daha sonra tüm üyeler son bir toplantıda bir araya gelmiş ve hazırlanan metin anlam ve gramer hataları açısından irdelenerek son haline getirilmiştir. Yapılan her değişiklik oylanmış ve çoğunluk görüşü sağlanmıştır. Yine aynı toplantıda üyelerden yapılan tartışmaları ve kanıtları dikkate alarak her bir maddeyi 0-100 mm'lik VAS üzerinde ne ölçüde desteklediklerini belirtmeleri istenmiştir. Bu şekilde her bir madde

**Tablo 2.** Delphi turlarından önce sunulan önerilerin kategorilere göre dağılımı

Kategori	Önerilen madde (n)
Genel prensipler	33
Nonfarmakolojik tedavi	
Eğitim	29
Günlük yaşam aktiviteleri	44
Egzersiz ve hareket tedavileri	28
Fizik tedavi yöntemleri	57
Asistif ve adaptif cihazlar	55
Balneoterapi	25
Alternatif ve tamamlayıcı tıp	14
Farmakolojik tedavi	
Oral ve topikal ilaçlar	99
Intraartiküler enjeksiyonlar	36
Cerrahi tedaviler	57
<i>Toplam</i>	<i>477</i>

için öneri gücü ve güven aralığı (%95 Confidence Interval= CI) belirlenmiştir.

## SONUÇLAR

Uzmanlar kurulu OARSI 2008 önerilerini VAS üzerinden değerlendirmiş; bunun sonucunda 25 önerinin en düşük %51 (%95 CI 40-62) ile en yüksek %97 (%95 CI 94-100) oranında benimsenmiş olduğu belirlenmiştir. Delphi turları sonunda uzmanlar kurulu biri genel prensip, dokuzu nonfarmakolojik tedavi, yedisi farmakolojik tedavi ve ikisi de cerrahi tedavi olmak üzere 19 öneri oluşturmuştur (Tablo 3). Ayrıca bu öneriler KD ve öneri gücü ile birlikte Tablo 4'de gösterilmiştir.

### Genel Prensipler

**1. Diz OA'sında 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.**

Diz OA tedavisinin günlük pratikteki uygulamaları farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi seçeneklerinden oluşmaktadır. Bu uygulamalarda hastanın ağrısını azaltmak ve fonksiyonel kapasitesini iyileştirmek hedeflenmektedir. Klinik çalışmalarla ortaya konmuş kanıt olmamakla birlikte genel kabul görmüş bir öneridir. Çalışma esnasında Delphi turlarında da çoğunluk tarafından kabul görmüştür. Kanıt düzeyi IV olsa da daha önce yayınlanmış tüm tedavi kılavuzlarında yer almıştır.<sup>[2-5]</sup> Öneri gücü %96.8 (%95 CI 93-100) olarak belirlenmiştir.

**Tablo 3.** TRASD kanıta dayalı 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 önerilmektedir.
4. Osteoartritli hastalara yönelik egzersiz seçimi hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, OA'nın derecesi göz önüne alınarak bireysel olarak planlanmalıdır. Buna göre eklem hareket açıklığı, germe, izometrik, izotonik, denge ve propriyosepsiyon ve aerobik egzersizlerinin yapılması teşvik edilmelidir. Egzersizler hekimin ve hastanın tercihlerine göre su içinde de düzenlenebilir. Egzersiz tedavisi, hastanın anlayacağı ve kendisinin uygulayabileceği şekilde tarif edilmeli, başlangıçta mutlaka gözetimli olarak uygulanmalı, hastanın egzersizi doğru yaptığınan 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 tabanlı kullanımı ağrıyı azaltarak ambulasyonu kolaylaştırabilir. Medial tibiofemoral OA'sı olan hastalarda lateral kama uygulaması semptomatik yarar sağlayabilir.
7. Elektroterapi ajanları (TENS, interferansiyel akım, diadinamik akımlar gibi) ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlayabilir. Yüzeysel ısıtıcı ajanlar ve derin ısıtıcı fiziksel ajanların (ultrason, kısa dalga diatermi) aktif sinoviti olmayan, seçilmiş hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde yararlı etkileri olabilir. Sinovit varlığında yüzeysel soğuk tedavisi önerilmektedir.
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.

**Tablo 4.** TRASD diz osteoartriti tedavi önerilerinin kanıt düzeyi, konsensus düzeyi ve öneri gücü

Öneriler	Kanıt düzeyi	Konsensus (%)	Öneri gücü % (95% CI)
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.	IV	77.3	96.8 (93-100)
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.	Ib, III	77.3	95.7 (94-98)
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, alafrağa tuvalet kullanmaları önerilmektedir.	III, IV	63.6	94.0 (91-97)
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 edilmektedir. 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.	Ia, Ib	77.3	96.6 (95-98)
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.	Ib	90.9	96.5 (95-98)
6. Hafif/orta instabilitesi olan diz OA'lı hastalarda uygun diz ortezi ağrı ve düşme riskini azaltabilir, stabilizeye yardımcı olabilir. Her hastaya, uygun, rahat, yumuşak tabanlı ayakkabı seçimi konusunda gerekli tavsiyelerde bulunulmalıdır. Diz OA'lı hastalarda tabanlık kullanımı ağrıyı azaltarak ambulasyonu kolaylaştırabilir. Medial tibiofemoral OA'sı olan hastalarda lateral kama uygulaması semptomatik yarar sağlayabilir.	Ia, III, IV, Ib	90.9	86.4 (80-93)
7. Elektrotterapi ajanları (TENS, interferansiyel akım, diadinamik akımlar gibi) ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlayabilir. Yüzeysel ısıtıcı ajanlar ve derin ısıtıcı fiziksel ajanların (ultrason, kısa dalga diatermi) aktif sinoviti olmayan, seçilmiş hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde yararlı etkileri olabilir. Sinovit varlığında yüzeysel soğuk tedavisi önerilmelidir.	Ib, Ia, III	72.7	96.6 (94-99)
8. Fizik tedavi ajanlarından nöromusküler elektriksel stimülasyon, sadece kas güçlendirme amacı ile değil, ağrı ve fonksiyonu iyileştirme amacıyla da egzersiz uygulamayan hastalarda alternatif tedavi olarak kabul edilebilir.	III, Ia	72.7	88.1 (82-94)
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.	Ia, Ib, III	86.4	91.2 (87-95)
10. Tamamlayıcı tedaviler, diğer standart farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin yerini almamalıdır; uygulanacaksa bu tedavilere ek olarak uygulanabilir. Etkileri ve yan etkileri titizlikle izlenmelidir.	Ia	77.3	93.6 (89-98)
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.	Ia, III	77.3	90.6 (83-98)
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.	Ia, Ib, IIb	77.3	95.9 (94-98)
13. Topikal NSAİİ'ler ve kapsaisin analjezik ya da antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte veya bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda tek başına kullanılabilir.	Ia	81.8	95.5 (92-99)
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.	Ia	72.7	97.0 (95-99)
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.	Ia, Ib, III	90.9	88.8 (83-95)
16. Diz OA'da glukozamin ve/veya kondroitin sülfat semptomatik yarar sağlayabilir.	Ia, IIb, Ib	72.7	87.3 (80-95)
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.	Ia	63.6	86.8 (80-93)
18. Dizilim bozukluğu olan orta yaşlı ve aktif hastalarda, unikompartmantal diz OA'da, biyomekaniği düzeltmek amacı ile osteotomi uygulaması önerilebilir.	IIa	90.9	86.9 (80-94)
19. Total diz protezi, ileri evre diz OA'sı 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.	III	90.9	89.2 (84-95)

### Nonfarmakolojik Tedaviler

**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.**

Diz OA'lı hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri, eklem koruma prensipleri, kilo verme gibi konuları içeren eğitimin verilmesi, tedavide ana öneriler arasında yer almaktadır. Grup eğitimleri maliyet açısından daha uygun bir seçenektir. Ev programı ile devam eden grup eğitiminin fonksiyonel kapasitede düzelme ve ağrıya azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (KD Ib).<sup>[12]</sup>

Obezite semptomatik diz OA'sı için risk faktörü olarak kabul edilmekte ve vücut kütle indeksinde 3.4 kg/m<sup>2</sup> artışın riski iki misli artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>[13]</sup> Kilo vermenin semptomlar üzerine etkisinin tartışmalı olduğu belirtilmekle birlikte önceki kılavuzlarda da önerilmektedir.<sup>[2-5]</sup> Son dönemde yapılan bir çalışmada obez hastalarda %10'luk kilo vermenin semptomlarda anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (KD III).<sup>[14]</sup> Yakın zamanda yayınlanan bir diğer RKC'de %11 düzeyinde kilo veren kilolu semptomatik diz OA'lı hastalarda ağrıya küçük ancak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (KD Ib).<sup>[15]</sup> Bu nedenle hastaların kilo kontrolü konusunda eğitilmeleri büyük önem taşımaktadır. Eğitim bireysel ya da grup eğitimi şeklinde olabilir. Uzmanlarımız bu öneriyi kuvvetle desteklemektedir. Öneri gücü %95.7 (%95 CI 94-98).

**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.**

Diz OA tedavisinde nonfarmakolojik tedavi kapsamında günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi önemli yer tutmaktadır. Ayrıca mesleki ve sportif aktivitelerde eklemlerini kullanma prensipleri öğretilmelidir. Diz zorlayıcı aktivitelerin doz/yanıt iliş-

kisi içinde semptomatik kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Her iki cinsiyette diz çökme/çömelme gibi aktiviteler semptomatik diz OA gelişimine katkıda bulunmaktadır (kadınlarda OR 2.5 %95 CI 1.4-4.7, erkeklerde OR 2.2 %95 CI 1.2-3.8), özellikle obezite ve yük kaldırma ile bu risk artmaktadır.<sup>[13,16]</sup> Epidemiyolojik bir çalışmada semptomatik diz OA ile namaz kılma arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (KD III).<sup>[1]</sup> Bu konuda geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Yukarıdaki bilgiler ışığında semptomatik hastaların ibadet esnasında diz fleksiyonu yapmamaları ve alternatif yöntemler kullanmaları yararlı olacaktır (KD IV). Ayrıca her ne kadar yeterli kanıt yoksa da diz eklemine yüklenmeyi artıracak oturma şekli, merdiven, tuvalet kullanma gibi aktivitelerde de değişiklik yapmaları konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.<sup>[16]</sup> Bu öneri uzmanlarımız tarafından kuvvetle desteklenmektedir. Öneri gücü %94 (%95 CI 91-97).

**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 egzersizlerin 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.**

Egzersiz tedavisi hastanın klinik özelliklerine ve gereksinimlerine göre bireysel olarak düzenlenmelidir. Egzersiz tedavisinin diz OA'daki yeri önceki tedavi kılavuzlarında vurgulanmıştır.<sup>[2-6]</sup> Uzun süreli davranışsal aktiviteler ve günlük egzersiz, kalça ve diz OA'da sonuç parametreleri açısından fark göstermemektedir.<sup>[17]</sup> Progresif dirençli egzersizin diz OA'da fiziksel aktiviteyi düzelttiği, güçlendirme egzersizlerinin özellikle ağrıya azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (KD Ia, Ib).<sup>[18]</sup> Tai Chi egzersizleri yeterli kanıt olmamakla birlikte ağrı ve fonksiyon üzerine etkileri olan, güvenli egzersiz seçeneği olarak düşünülebilir.<sup>[19]</sup> Su içi egzersizler diğer egzersizlere göre anlamlı fark göstermemekle birlikte egzersiz sonrası ağrının daha az olması nedeniyle tercih edilebilir.<sup>[20]</sup> Yük binen ve binmeyen egzersizlerin karşılaştırıldığı bir RKC'de sekiz haftalık basit fleksiyon-ekstansiyon egzersizlerinin her iki grupta fonksiyonda anlamlı düzelme sağladığı, yük binen grupta ayrıca pozisyon duyusu üzerine olumlu etki

gösterdiği belirlenmiştir (KD Ib).<sup>[21]</sup> Bir diğer RKC' de, obez hastalarda basit kuvvetlendirme egzersizlerinin ev programı olarak uygulanmasının, uzun dönemde anlamlı derecede ağrı azalma ve fonksiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada kilo vermenin ek yarar sağlamadığı ancak depresyon üzerine etkili olduğu belirlenmiştir.<sup>[22]</sup> Ülkemizde yapılan bir pilot çalışmada grup ve ev programı şeklinde uygulanan Pilates egzersizlerinin etkisi araştırılmış ve birçok parametrede düzelme olduğu, özellikle grup tedavisi alanlarda bu etkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir.<sup>[23]</sup> Yüksüz yapılan proprioseptif egzersizler ile kuvvetlendirme egzersizlerinin karşılaştırıldığı bir diğer RKC' de WOMAC (Western. Ontario and McMaster Universities) Osteoartrit İndeksi, ağrı ve fonksiyon düzeylerinde anlamlı düzelme olduğu belirlenmiştir (KD Ib).<sup>[24]</sup> Özellikle erken OA olgularında progresif dirençli egzersizlerin fiziksel aktiviteler üzerine olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (KD Ib).<sup>[18]</sup> Konsantrik-eksantrik kuadriseps izokinetik egzersiz uygulamaları ile ağrı ve fonksiyonel kapasitede anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (KD Ib).<sup>[25,26]</sup> Görüldüğü üzere diz OA'da çok çeşitli egzersiz uygulamaları yapılabilmektedir. Önemli olan hastanın iyi değerlendirilmesi ve gereksinimine uygun programın hazırlanmasıdır. Bu öneri uzmanlarımızca yüksek oranda desteklenmektedir. Öneri gücü %96.5 (%95 CI 95-98).

**5. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon 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.**

Diz OA'lı hastalarda çeşitli faktörlere bağlı olarak yürüme fonksiyonunda güçlük ortaya çıkabilir. Hastalar genellikle ağırlıklarını hemen tamamen medial kompartman üzerine verebilirler. Bu nedenle buradaki yükün azaltılması önemli bir hedef haline gelebilir, bu amaçla baston önerilebilir. Bir çalışmada iki ay süreyle baston kullanan hastalar ile kullanmayanlar ağrı, fonksiyon açısından karşılaştırılmış ve baston kullananlarda ağrı (etki büyüklüğü 0.18 %95 CI -0.42-0.87) ve fonksiyonda (etki büyüklüğü 0.13 %95 CI -0.11-0.42) küçük ancak anlamlı düzelme olduğu belirlenmiştir (KD Ib).<sup>[27]</sup> Bilateral hastalığı olanlarda daha çok tekerlekli veya düz yürüteçler tercih edilmelidir. Tutulum tek taraflıysa baston veya koltuk değneği sağlam tarafta kullanılmalıdır. Öneri gücü yüksektir %96.4 (%95 CI 95-98).

**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.**

Bu öneri OARSI 2008 tedavi rehberinde de bulunmaktadır. Valgus ortezi, dizlik ve medikal tedavi birlikte veya tek başına karşılaştırılmış ve ortez kullanan olguların altı aylık bir sürede WOMAC skorlarında daha büyük değişiklikler olduğu belirlenmiştir (KD Ia).<sup>[2]</sup> Güncelleme sonrasında yayınlanan bir sistematik derlemede randomize olmayan çalışmalar da incelenmiştir.<sup>[28]</sup> Valgus diz ortezinin medial tibiofemoral kompartmanda kompresif yükü azalttığı, propriosepsiyonu ve kuadrisepte izokinetik gücü artırdığı belirtilmektedir (KD III). Kısa ve orta vadede ağrıyı azaltmakta, yaşam kalitesini artırmaktadır. Ancak etki çok değişkendir ve kullanımı zordur. Hastalar rahatsızlık hissedebilmektedir.

Ülkemizde yayınlanan bir çalışmada patellofemoral eklem OA tedavisinde patellanın bandajlanması araştırılmış ve medial bandajlamanın diğer tedavilere göre anlamlı fark gösterdiği belirlenmiştir (KD III).<sup>[29]</sup>

Uygun ayakkabı kullanımını uzman görüşüne dayanmaktadır (KD IV). Bu konuda yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. Medial tibiofemoral OA olan hastalarda lateral kama uygulaması ise birçok kılavuzda yer almaktadır ve birçok çalışma vardır. 2010 güncelleme sonrası iki RKC yayınlanmıştır, bunlardan biri ülkemizde yapılmış ve lateral kama uygulamasının ağrı ve fonksiyon üzerine etkileri araştırılmış, analjezik ve egzersiz tedavisi alanlara göre kama kullananlarda ağrıda anlamlı azalma, fonksiyonda düzelme olduğu belirlenmiştir (KD Ib).<sup>[30]</sup> Bir diğer RKC' de lateral kama valgus ortezi ile karşılaştırılmış ve her ikisi de başlangıca göre ağrıda anlamlı azalma oluşturmalarına karşın aralarında fark bulunmamıştır (KD Ib).<sup>[31]</sup> Bu öneri uzmanlarımızca orta derecede desteklenmektedir ve öneri gücü %86.4 (%95 CI 80-93) olarak bulunmuştur.

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

Diz OA'da fizik tedavi ajanları yaygın olarak kullanılmakta ve hastalar tarafından da çok tercih edilmektedir. Özellikle ilaç kullanamayan yaşlı hastalarda bazen tek seçenek fizik tedavi olabilmektedir. Uygulamada yüzeysel ve derin ısıtıcı ajanlar, analjezik etkili akımlar kullanılmaktadır. Diz OA'da fizik tedavi uygulamaları tüm kılavuzlarda önerilmektedir.<sup>[2-5]</sup> Bu ajanların etkinliğini araştırmaya yönelik yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ultrason, sıcak paket, transkütanöz elektriksel nöral stimülasyon (TENS) ve kuadriseps güçlendirme egzersizleri ile diklofenak sodyumdan oluşan tedavi uygulaması yalnız diklofenak sodyum kullanan kontrol hastaları ile karşılaştırılmış ve 10 seanslık uygulama sonrasında ağrısız yürüme mesafesi ve günlük yaşam aktivitelerinde anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (KD Ib).<sup>[32]</sup> Bir diğer çalışmada egzersiz ile kombine edilmiş ultrason ve TENS tedavisinin, yalnız egzersiz tedavisi ile karşılaştırması yapılmış ve kombine tedavinin denge fonksiyonunun restorasyonunda daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (KD Ib).<sup>[33]</sup> Diz OA'da TENS kullanımı OARSI 2008 önerilerinde ve mevcut tedavi kılavuzlarının büyük çoğunluğunda ayrıca yer almaktadır. Sistematik bir derlemede TENS'nin diz OA'da ağrı ve fonksiyon üzerine etkinliği araştırılmıştır.<sup>[34]</sup> Ancak incelenen çalışmaların çok heterojen olması, az sayıda hasta içermesi nedeniyle ağrı üzerine etkinliğinin gösterilemediği, uygun şekilde yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır. Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir RKC'de egzersiz ve sıcak kompres tedavisi ile TENS uygulamasının, aynı tedavilerle plasebo TENS uygulamasına göre ağrı üzerine daha etkili olduğu, yaşam kalite ölçeklerinde anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir (KD Ib).<sup>[35]</sup> Literatür gözden geçirildiğinde analjezik etkili olduğu kabul edilen TENS, diadinamik akımlar veya interferansiyel akımların tek başına incelendiği bir çalışmaya ulaşmak mümkün olmamıştır. Genellikle bu ajanlar egzersiz ve/veya ısı tedavisi ile birlikte incelenmiştir. Şüphesiz pratikte de kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır.

Yüzeysel ve derin ısıtıcı ajanlar ve soğuk uygulamanın diz OA'nın tedavisinde sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. OARSI 2008 önerilerinde ve mevcut kılavuzların büyük çoğunluğunda herhangi bir termoterapi ajanının önerildiği görülmektedir. Bir RKC'de mekanik vibrasyon, sürekli pasif hareket ve termoterapi uygulamasının ağrı ve fonksiyon üzerine etkileri araştırılmış, anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (KD Ib).<sup>[36]</sup>

Terapötik ultrason uygulamasının diz OA'nın tedavisinde semptomatik ve fonksiyonel iyileşme sağladığı

2010 yılında yayımlanmış iki ayrı MA'da ortaya konmuş, ancak incelenen araştırmalardaki metodolojik heterojenite ve KD'deki zayıflığın bu etkinin gücünü tahmin etmeyi zorlaştırdığı bildirilmiştir (KD Ia).<sup>[37,38]</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada egzersiz ile kombine edilmiş ultrason veya kısa dalga uygulamasının ağrı ve fonksiyon açısından anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir, ancak hasta sayısı azdır, kontrol grubu yoktur (KD III).<sup>[39]</sup> Bir RKC'de ultrason 10 seans plasebo ultrason ile karşılaştırılmış ve ağrıda %48 oranında anlamlı azalma olduğu belirlenmiştir. Ayrıca WOMAC total skorunda ve 50 m yürüme zamanında anlamlı düzelme gözlenmiştir (KD Ib).<sup>[40]</sup>

Pulse elektromagnetik alan tedavisinin diz OA'da kullanımı ile ilgili olarak ülkemizde gerçekleştirilen 45 hastalık bir çalışmada, bu tedavi ajanı ile WOMAC skorlarında anlamlı düzelmeler elde edildiği bildirilmiştir (KD Ib).<sup>[41]</sup> Pulse elektromagnetik alan tedavisinin diz OA'lı hastaların günlük yaşam aktivitelerine ve ağrılarına olan etkilerinin değerlendirildiği bir MA'da, 483 denek üzerinde gerçekleştirilmiş dokuz çalışma değerlendirilmiştir.<sup>[42]</sup> Bunun sonucunda ağrı ve tutukluk skorlarında iyileşme olduğu, ancak bunun istatistiksel önem arz etmediği rapor edilmiştir. Bunun aksine günlük yaşam aktivitelerinde ve fonksiyon skorlarında anlamlı fark yarattığı ifade edilmiştir (KD Ia). Bu araştırmaya göre pulse elektromagnetik alan tedavisi diz OA'lı hastaların ağrıları üzerinde değil ancak fonksiyonları ve günlük yaşam aktiviteleri üzerinde olumlu etki göstermektedir. Bir çalışmada pulse elektromagnetik alan tedavisinin semptomlar üzerinde klasik fizik tedavi uygulamasından daha üstün olmadığı rapor edilmiştir (KD Ib).<sup>[43]</sup> OARSI önerilerinin 2010 güncellemesinde daha önce yayımlanmış kılavuzlarda manyetik alan tedavisi ile diz OA ağrısında iyileşme sağlandığına dair kanıtlar olmasına rağmen, bu tedavi ajanının önerilerde yer almadığı ifade edilmiştir.<sup>[6]</sup> Özetle pulse elektromagnetik alan tedavisinin fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri bildirilmiş olmasına rağmen ağrı üzerindeki etkinliği açık değildir.

İyontofrez ve fonofrez ağrı ve fonksiyonel aktivitelerde düzelme sağlayabilir. Bir çalışmada ibuprofen iyontofrezi ve fonofrezi uygulamaları karşılaştırılmış, her ikisinin de başlangıca göre ağrı ve fonksiyonda anlamlı fark sağlanmış, ikisi arasında fark bulunmamıştır.<sup>[44,45]</sup>

Çeşitli elektroterapi ajanları ve değişen düzeylerde kanıt içeren bu öneri uzmanlarımız tarafından kuvvetle desteklenmektedir. Öneri gücü %96.5, (%95 CI 94-99).



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

Kuadriseps kasına uygulanan nöromusküler elektiriksel stimülasyonun (NMES) izometrik egzersizle karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki grupta ağrı ve fonksiyonda başlangıca göre anlamlı fark olduğu, stimülasyon uygulanan hastalarda yürüme kapasitesinin arttığı, farkın daha fazla olduğu gözlenmiştir.<sup>[46-48]</sup> Bu çalışmalarda genellikle yüzeyel ısı, TENS gibi diğer ajanlar da kullanılmıştır. Rektus femoris kas çapının genişlemesi büyüklük ve kuadriseps kasının perfüzyonundaki artış BT ve sintigrafi ile de gösterilmiştir (KD III). NMES, artroplasti sonrasında erken dönemde yaygın olarak kullanılmaktadır, bu konuda yapılan bir MA'da incelenen çalışmaların düşük KD'ye sahip olmaları nedeniyle etkisinden emin olunamadığı ifade edilmektedir (KD Ia).<sup>[49]</sup> Öneri gücü %88.1, (%95 CI 82-94).

**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, fizik tedavi rehabilitasyon (FTR) uzman hekimi uygun gördüğü takdirde fizik tedavi ajanları ve egzersizler ile kombine edilebilir.**

Diz OA'da kaplıca ve doğal mineral içeren suların kullanımı uzun yıllardır klinik olarak uygulanmakta olan bir nonfarmakolojik tedavi yöntemidir. 2009 yılına ait bir sistematik derlemede (KD Ia) değerlendirme kapsamına alınan dokuz RKÇ'nin sonuçları incelenmiş, 10-24 haftalık tedavi süresini tamamlayan 493 hastaya ait veriler analiz edilmiştir. Bunun sonucunda ağrı ve fonksiyonel kapasite skorlarında anlamlı iyileşme sonuçlarına ulaşıldığı ve bu iyileşmelerin 24. haftaya kadar devam ettiği bildirilmiştir. Kaplıca tedavisinin etkin ve güvenilir bir yöntem olarak multidisipliner bir yaklaşım içinde diz OA tedavisinde kullanılabilmesine dair kanıtlar olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[50]</sup> Forestier ve ark.<sup>[51]</sup> üç haftalık spa tedavisi ile kombine edilmiş farmakolojik tedavi ve ev egzersiz programının sadece egzersiz ve sıradan tedavilerle kıyaslandığında 6. ayın sonunda daha yüksek oranda ağrı ve fonksiyonel skorlarda düzelme sağladığını ve bu tedavinin iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (KD Ib). Ülkemizde Balıkesir-Gönen kaplıcalarında

gerçekleştirilen bir araştırmaya göre iki hafta boyunca günde iki defa uygulanan 20 dakikalık tedavinin diz OA'lı hastaların yürüme zamanı ve genel sağlık kalitesi üzerinde olumlu etkiler yarattığı rapor edilmiştir (KD: III).<sup>[52]</sup> Kaplıca tedavisi önerilen hastalar olası yan etkiler, özellikle termal kriz konusunda uyarılmalıdır. Kaplıca tesisinde uzman hekim bulunması ortaya çıkabilecek sorunların giderilmesi açısından önemlidir. Ayrıca FTR uzmanı kaplıca tedavisini fizik tedavi ajanları ve egzersiz tedavisi ile kombine edebilir. Öneri gücü %91.1 (%95 CI 87-95) olarak bulunmuştur.

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

Diz OA tedavisinde alternatif yöntem olarak kabul edilen akupunktur uygulaması 2008 OARSI önerilerinde ayrı bir madde olarak yerini almıştır. Ancak bu maddenin genel öneri gücü %59 (%95 CI 47-71) düzeyinde gerçekleşmiştir.<sup>[2]</sup> NICE ve AAOS kılavuzlarında ise önerilmemektedir.<sup>[4-5]</sup> Akupunktur uygulamasının plasebo-kontrollü çalışmalarda yararlı etkileri olduğu belirlenmişse de bu etkinin yeterli seviyeye ve istenilen kalite düzeyine ulaşmadığı görülmüştür (KD Ia).<sup>[53]</sup> Klinik uygulamalardaki etkinliğin bizzat akupunktur uygulaması yapan kişinin stiline göre değişkenlik gösterebileceği, hatta akupunkturun yarattığı düşünülen nörofizyolojik değişikliklerin beklentisel faktörlerce oluşturulan plasebo etkiden kaynaklandığı öne sürülmüştür.<sup>[54]</sup> Öneri gücü %93.5 (%95 CI 89-98)'dir.

### Farmakolojik Tedaviler

**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.**

Birçok OA tedavi kılavuzunda asetaminofen birinci seçenek olarak önerilmektedir.<sup>[2-5]</sup> OARSI 2010 güncellemesinde kümülatif MA sonucunda asetaminofenin ağrı için etki büyüklüğü küçük ancak anlamlı olduğu belirtilmiş, tutukluk ve fonksiyon üzerine bir etki oluşturmadığı ifade edilmiştir (KD Ia).<sup>[6]</sup> Asetaminofenin dozu konusunda tartışmalar vardır. OARSI 2008 önerilerinde 4 g/gün dozda önerilmektedir.<sup>[2]</sup> Son yapılan çalışmalara göre 3 g/gün üzerindeki dozların, daha düşük dozlardaki kullanıma göre, gastrointestinal komplikasyonlar açısından daha yüksek risk içerdiği

ve uzun süreli yüksek doz kullanımlarda renal fonksiyonlarda bozulma ve hipertansiyon ortaya çıktığı öne sürülmektedir.<sup>[55,56]</sup> Bu nedenle önerimizde doz maksimum 3 g olarak sınırlandırılmıştır. Güncelleme sonrasında KD III olan bir çalışma yayınlanmış ve asetaminofenin geç salınımlı formülasyonu ile hasta uyumunun arttığı belirtilmiştir.<sup>[57]</sup> Öneri gücü %90.6, (%95 CI 83-98) olarak bulunmuştur.

**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.**

Semptomatik diz OA'da parasetamolün etkisiz kaldığı olgularda NSAİİ kullanımı hemen her öneri veya kılavuzda yer almaktadır. Daha önce yapılan araştırmalarda NSAİİ ile ağrı azalmasında etki büyüklüğü 0.20-0.29 arasında bildirilmektedir (KD Ia).<sup>[6]</sup> Ülkemizde yapılan bir RKÇ'de diz OA hastalarında diflunisalin etkinliği araştırılmış (KD Ib) ve ağrı düzeyinde plaseboya göre anlamlı azalma olduğu belirlenmiştir.<sup>[58]</sup>

OARSI önerileri 2010 güncellemesinden sonra yayınlanan iki MA'da kalça ve diz OA'da tedavi yanıtları incelenmiş, diz OA için ayrı değerlendirme yapılmadığından değerlendirmeye alınmamışlardır. 2009'dan sonra bazı yeni NSAİİ'ler ile ilgili üç RKÇ yayınlanmıştır (KD Ib). Bunlardan birinde S-adenozilmethionine nabumetone ile karşılaştırılmıştır ve sekiz haftalık tedavi sonucunda her ikisinin de başlangıca göre ağrıda anlamlı azalma oluşturduğu, ancak ikisi arasında etki ve yan etki açısından da fark bulunmadığı ifade edilmiştir.<sup>[59]</sup> Diğer araştırmada naproxcinod, naproksen ve plasebo ile karşılaştırılmış, her iki ilaçla da plaseboya göre ağrı ve fonksiyonda anlamlı düzelme sağlanmış, kan basıncı naproksen grubunda yüksek bulunurken naproxcinod grubunda plasebodan farklı bulunmamıştır.<sup>[60]</sup> KD IIB olan bir araştırmada total diz replasmanı (TDR) planlanan hastalara ameliyat öncesinde dört hafta celecoxib ve indomethacin verilmiş, ameliyat sonrası kartilaj ve sinovyum incelenmiştir.<sup>[61]</sup> Celecoxib grubunda proteoglikan sentezinde anlamlı artış gözlenirken indomethacin ve kontrol grubunda bir fark bulunmamıştır, PGE2 her iki grupta da kontrol grubuna göre azalmış bulunmuş, celecoxib grubunda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  düşük

iken, indomethacin grubunda yalnız IL-1 $\beta$  düşük bulunmuştur. NSAİİ kullanılırken gastrointestinal yan etkileri azaltmak için misoprostol veya proton pompa inhibitörlerinin eklenmesi hemen her kılavuzda yer almaktadır.<sup>[2-5]</sup> Aynı şekilde COX-2 inhibitörleri de tüm kılavuzlarda önerilmektedir (KD Ia). Ancak bu ajanlarla ilgili kardiyovasküler (KV) yan etkiler hakkında birçok çalışma da vardır. İskemik kalp hastalığı olanlarda veya inme geçirenlerde COX-2 inhibitörleri kontrendike ilan etmiş ve hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), sigara, periferik arter hastalığı gibi risk faktörleri olan hastalarda bu ilaçların çok dikkatle kullanılmaları önerilmiştir.<sup>[6]</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde ise tüm NSAİİ için kutuların üzerinde gastrointestinal (GI) ve KV uyarılar bulunmaktadır. Ülkemizde ruhsatlı COX-2 inhibitörü yoktur, ancak bazı yeni formüllerin ruhsat alabileceği düşünülmektedir. KD yüksektir ve uzmanlarımız bu öneriyi kuvvetle desteklemiştir. Öneri gücü %95.8, (%95 CI 94-98).

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

Topikal NSAİİ OARSI 2008 dahil birçok kılavuzda yer almaktadır ve hastalar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağrı ve tutukluğun giderilmesinde plaseboya üstündür (KD Ia). (Etki büyüklüğü 0.41 ve 0.49),<sup>[2]</sup> ancak ajanlar heterojendir. Yan etki açısından plasebodan farklı değildir. Topikal kapsaisin cin biberinden elde edilen lipofilik bir alkaloiddir ve ağrı nosiseptörleri üzerinden etkili olduğu kabul edilir. OARSI 2008 önerilerinde ve hemen her kılavuzda yer almaktadır. Topikal uygulama günde dört kez önerilmektedir ve ağrıda %33 oranında azalma ortaya çıkmaktadır, etki büyüklüğü orta derecededir (0.44 %95 CI 0.27-0.62)(KD Ia).<sup>[2]</sup> Önemli bir yan etkisi yoktur, uygulama yerinde yanma, kaşıntı olabilmektedir. Bu öneri kuvvetle desteklenmektedir. Öneri gücü %95.5, (%95 CI 92-99).

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

İntraartiküler glukokortikoid uygulamaları uzun zamandır ve yaygın olarak kullanılmaktadır, OARSI 2008 önerilerinde ve birçok kılavuzda yer almaktadır. Uygulamadan sonraki 1-3. haftalarda ortaya çıkan etki büyüklüğü 0.58 (%95 CI 0.34-0.82), tedavi için gereken

hasta sayısı 5 (%95 CI 3-38) olarak bildirilmektedir (KD Ia).<sup>[62]</sup> Dördüncü haftadan sonra etkinin ortadan kalktığı görülmektedir. Önemli bir yan etki bildirilmemektedir. Özellikle enflamasyonun eşlik ettiği olgularda endikedir. Tedavi sonrasında hastaların eklemelerini fazla kullanmamaları gerektiği yönünde uyarılmaları önemlidir, aksi takdirde progresyonun hızlanabileceği düşünülmektedir. Kanıt düzeyi yüksek olan bu öneri uzmanlarımızca da kuvvetle desteklenmiştir. Öneri gücü %97, (%95 CI 95-99).

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

Intraartiküler hyalüronik asit (İHA) enjeksiyonları özellikle diz OA'da yaygın olarak kullanılmalarına karşın etkinlikleri halen tartışılmaktadır. NICE kılavuzunda intraartiküler hyalüronik asit önerilmemekte, AAOS kılavuzunda ise tartışmalı bırakılmaktadır.<sup>[4-5]</sup> 2009 yılına kadar yapılan çalışmaları güncelleyen Zhang ve ark.,<sup>[6]</sup> farklı formülasyonlar kullanıldığını, plasebo ya da steroid ile karşılaştırmalı olduğunu, uygulamanın genellikle bir hafta arayla 3-5 kez, tedavinin etkisinin 1-4 haftalarda ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Plasebo ile karşılaştırıldığında etki büyüklüğü genel olarak orta düzeydedir ve ağrıda azalma için 0.60 (%95 CI 0.37, 0.83), fonksiyon düzelmesi için 0.61 (%95 CI 0.35, 0.87), tutukluk azalması için 0.54 (%95 CI -0.17, 1.26) olarak belirlenmiştir. Tedavi için gereken hasta sayısı yedi (%95 CI 3-119) dir. Ancak çalışmaların çok heterojen olduğu ve Jadad skoruna göre kalite elemesi yapıldığında ağrıda anlamlı bir azalma olmadığı ifade edilmiştir. İntraartiküler glukokortikoid uygulaması ile karşılaştırıldığında ilk 2-4 haftada glukokortikoid grubunda ağrıda anlamlı azalma olurken, daha sonra bu etkinin ortadan kalktığı ve 5-13. haftalarda İHA uygulananlarda ağrıda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. 2009 sonrasında yapılmış MA yoktur. Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir RKC'da üç doz yerine tek doz olarak 6 ml hylan G-F intraartiküler olarak uygulanmış ve 26. haftada tedavi grubunda ağrıda anlamlı düzeyde düzelme saptanmıştır (KD Ib).<sup>[63]</sup> Yan etki açısından fark bulunmamıştır. İntraartiküler glukokortikoid ve İHA uygulamasının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada etkiler benzer bulunmuş, İHA grubunda eklem sıvısında HA düzeylerinin anlamlı derecede artmış olduğu ve matriks metalloproteinaz-9 düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü saptanmış, artiküler kartilajda protektif etki kadar katabolizma üzerinde inhibitör etki olduğu ileri sürülmüştür (KD III).<sup>[64]</sup> Üç yüz otuz yedi hastanın yer

aldığı bir diğer çalışmada beş ardışık hafta İHA uygulanmış ve hastalar bir yıl boyunca izlenmiştir. Ağrı, fonksiyon, parasetamol gereksinimi açısından hastalarda 3, 6, 9. ve 12. aylarda plaseboya göre fark bulunmamıştır (KD Ib).<sup>[65]</sup> Bu konuda ülkemizde yapılmış ve ulusal dergilerde yayınlanmış çok sayıda benzer araştırma mevcuttur. KD Ib olan iki çalışmanın birinde beş ardışık hafta uygulanan İHA tedavisi plasebodan farksız bulunmuştur, ancak takip süresi beş haftadır. Diğerinde ise effüzyonlu dizde uygulama yapılmış ve bir yıllık takiplerde plasebodan üstün olduğu vurgulanmıştır.<sup>[66,67]</sup> İHA enjeksiyonu yapılan hastalarda propriozeption ve izokinetik kas gücünde kısa süreli artış ile fonksiyonel durumlarında anlamlı düzelme olduğu bildirilmektedir (KD Ib).<sup>[68]</sup> Özetle İHA ile ilgili çalışmalar heterojendir. Uygun hastada kullanıldığında yararlı olabilir. Öneri gücü %88.8 (%95 CI 83-95) olarak bulunmuştur.

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

Kartilajın doğal yapısında bulunan kompleks şeker yapısındaki glikozamin sülfat (GS) ve kondroitin sülfat (KS) son 10 yılda diz OA olan hastalar tarafından yaygın olarak kullanılmakta ve konuyla ilgili hekimlerin önemli bir bölümü tarafından da tercih edilmektedir. Her ikisi de oral formlar halindedir ve ince bağırsaktan kısmen emilirler, eklemde buldukları yönünde yayınlar vardır.<sup>[69]</sup> GS tedavisi günlük 1500 mg dozda, altı hafta kullanım süresi ve bir hafta ara şeklinde olup altı ay içinde tedaviye yanıt yoksa tedavinin sonlandırılması şeklinde önerilmektedir. GS ve KS'nin diz OA'da kullanımı ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur, ancak etkinliği konusu halen tartışmalıdır. Bu ajanların eklem strüktürünü modifiye edici etkileri olup olmadığı da önemli bir tartışma konusudur. GS diz OA tedavisine yönelik kılavuzlarda KS'ye göre daha çok yer almıştır. 2008 yılında yayınlanan NICE ve AAOS kılavuzlarında ise kullanımları önerilmemektedir.<sup>[4,5]</sup> 2008 OARSI önerilerinde yer alan bu öneri 2005 yılında yayınlanmış olan Cochrane derlemesine dayanmaktadır.<sup>[2]</sup> Bu derlemede kullanılan preperatların formülü dikkate alınmamıştır.<sup>[70]</sup> 2010'da yayınlanan OARSI önerilerinin güncellenmesinde ise GS ve glikozamin hidroklorid (GH) ayrı ayrı irdelenmiştir.<sup>[6]</sup> GH'nin ağrı üzerine etkinliğinin küçük ve anlamlı olmadığı, GS ile ilgili çalışmaların heterojen olduğu, kaliteye göre inceleme yapıldığında etki büyüklüğünün 0.29 (%95 CI 0.0003, 0.57) ile küçük ancak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Çalışmaların heterojen olması önemli bir sorundur, homojen hale getirildiğinde (düşük kalitedeki çalışmalar elendiğinde) etki büyüklüğü

daha da azalmaktadır. KS ile ilgili çalışmalar da heterojendir, kaliteye göre incelendiğinde ağrı üzerine etkisinin küçük ve anlamlı olmadığı görülmektedir. Her iki ajan için önemli yan etki bildirilmemiştir (RR/OR= 0.97 ve 0.99; KD Ia).<sup>[6]</sup> 2008 OARSI önerileri ve daha sonra yayınlanan güncelleme sonrasında eklemde uzun dönem kullanımının progresyon ve yapısal değişiklikler üzerine etkilerini araştıran iki MA yayınlanmıştır.<sup>[71,72]</sup> Lee ve ark.nın<sup>[71]</sup> hazırladığı MA'da 1502 hastanın yer aldığı altı RKÇ incelenmiştir. GS kullanan hastalarda radyolojik olarak medial kompartmanda eklem aralığı daralmasında 1. yılın sonunda anlamlı bir değişiklik olmadığı ancak 3. yılda küçük-orta bir etkinin ortaya çıktığı ve anlamlı olduğu belirlenmiştir (etki büyüklüğü 0.43, %95 CI 0.24-0.63). Aynı şekilde KS kullananlarda ise 2. yıl sonunda küçük ama anlamlı bir değişiklik olduğu gözlenmiştir (etki büyüklüğü 0.261, %95 CI 0.13-0.392). Bu MA sonucunda araştırmacılar glikozamin sülfatın üç yıl ve kondroitin sülfatın iki yıl kullanımının radyolojik ilerlemeyi geciktirdiği sonucuna varmışlardır. İki RKÇ'nin yer aldığı bir diğer MA'da, KS'nin 800 mg/gün iki yıllık kullanımını sonucunda eklem aralığı daralmasında plaseboya göre küçük ama anlamlı değişiklik olduğu belirlenmiştir (etki büyüklüğü 0.23, %95 CI 0.11-0.35).<sup>[72]</sup> Bu MA'da yer alan Kahan ve ark.nın<sup>[73]</sup> yaptığı araştırmada KS kullanan hastalarda plasebo grubuna göre ağrıda azalmanın anlamlı ve daha hızlı olduğu, ilk altı ayda anlamlı fark ortaya çıktığı belirtilmektedir, tedavi için gereken hasta sayısı 8 (%95 CI 5-17) olarak bulunmuştur. Az sayıda hastada yapılan bir çalışmada ise GH'nin eklem aralığı daralması üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır.<sup>[74]</sup> KD IIB olan bir diğer çalışmada GS'nin sıçanlarda OA gelişimini plaseboya göre yavaşlattığı, nosisepsiyonu azalttığı ve kondrositlerde muhtemelen p38 ve JNK (c-Jun N-terminal kinaz) inhibisyonu ve ERK (ekstrasellüler sinyal-regulated kinaz) salınımını artırarak kondrosit metabolizmasını etkilediği belirtilmektedir.<sup>[75]</sup> Kartilaj döngüsünün araştırıldığı bir diğer RKÇ'de (KD Ib) 12 hafta boyunca kuadriseps güçlendirme programı uygulanan hastalarda GS 1500 mg/gün, ibuprofen 1200 mg/gün ve plasebo ile karşılaştırılmış ve serum kartilaj oligometrik protein (COMP) düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>[76]</sup> KD Ib olan bir RKÇ'de hastalarda GH 1500 mg/gün, KS 1200 mg/gün, celecoxib 200 mg/gün ve plasebo iki yıl süre ile kullanılmış ve WOMAC ağrı skorundaki değişiklikler kontrol grubu ve celecoxib kullanan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir.<sup>[77]</sup> Beş yıllık bir gözlem çalışmasında en

az 12 ay GS kullanan hastalarda total diz replasmanının (TDR) plasebo alanlara göre çok daha az yapıldığı bildirilmiştir.<sup>[78]</sup> Ancak TDR endikasyonunu etkileyen çok çeşitli faktörler vardır. Görüldüğü üzere GS ve KS ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Yan etkiler açısından ise glikozaminin DM veya astımı provake ettiği yönünde bir kanıt bulunamamıştır. Yine de riskli hastalarda dikkatli olmakta yarar vardır. Taramamızın sonlanma tarihi olan 2011 Ocaktan sonra yayınlanan bir MA'da glikozaminin glikoz metabolizması üzerine etkileri araştırılmış ve altı RKÇ'den ikisinde glikoz metabolizması üzerine anlamlı etki gösterdiği belirlenmiştir.<sup>[79]</sup> Yine obez hastaları içeren yedi çalışmadan üçünde metabolizma üzerine etki olduğu, buna karşın diyabetik hastaları içeren iki çalışmada bir etki bulunmadığı belirtilmektedir. Ancak çalışmaların bir bölümünde kullanılan glikozaminin tipi ile ilişki açık değildir, glikozamin tek doz ya da bölünmüş dozlarda kullanılmıştır, çalışmalarda incelenen glikoz metabolizması ile ilgili testler heterojendir. Bu nedenlerle bu konuda ileri araştırmalara gereksinim vardır, latent diyabeti provake edebileceği düşünülerek hastaların dikkatle izlenmesinde yarar vardır. Bilindiği üzere gerek glikozaminler, gerekse kondroitin sülfat piyasada besin desteği şeklindeki kombine preparatlar halinde de bulunmaktadır. İtalya'da yapılan bir araştırmada besin desteği şeklinde sunulan ve içeriğinde çeşitli miktarlarda KS bulunan preparatların kalite açısından tartışmalı olduğu, bu konuda sağlık otoritelerinin daha kesin kurallar koymaları ve denetlemeler yapmaları gerektiği üzerinde durulmaktadır.<sup>[80]</sup> Aynı sorun diğer ülkeler için de geçerlidir. Heterojen çalışmalar içeren ve KD tartışmalı olan bu öneri uzmanlarımızca orta derecede desteklenmektedir. Öneri gücü %87.3, (%95 CI 80-95).

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

Diz OA tedavisinde opioid kullanımını OARSI 2008 dahil hemen her kılavuzda yer almaktadır. Ağrı üzerine etki büyüklüğü 0.78 (%95 CI 0.59-0.98), fonksiyon üzerine etki büyüklüğü 0.31 (%95 CI 0.24-0.39) olarak bildirilmiştir (KD Ia).<sup>[81]</sup> Ancak kullanılan opioid ve yöntemler heterojendir. Bulantı, konstipasyon, uyuklama, baş dönmesi, kusma gibi yan etkiler sıktır ve bu nedenle ilacın bırakılma oranı da yüksektir. Uzun dönem kullanımına ait veriler yoktur, özellikle bağımlılık konusu çok açık değildir. Günde bir kez tramadolün

orta-şiddetli ağrı yakınımı olan diz OA'lı hastalarda ağrı üzerine etkisinin anlamlı olduğu ve fonksiyonda da düzelme olduğu belirlenmiştir (KD Ia).<sup>[82]</sup> 2009 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde diz veya kalça OA tedavisinde oral veya transdermal opioidlerin ağrı ve fonksiyon üzerine etkileri ve yan etkileri plasebo ile karşılaştırılarak incelenmiştir (KD Ia).<sup>[83]</sup> Çeşitli formüller ağrı açısından plasebodan üstün bulunmuş, ancak birbirleri arasında anlamlı fark oluşturmamıştır. Yazarlar non tramadol opioidlerin küçük orta etkilerine karşın yan etkilerinin çok fazla olduğunu, rutinde ve hatta şiddetli ağrı durumunda dahi kullanılmamaları gerektiği sonucuna varmışlardır. Diğer tedavilerin kullanılmadığı dirençli olgularda öncelikle tramadol, tramadol/parasetamol, kodein, propoksifen gibi zayıf opioidler tercih edilmeli, oksimorfon, oksikodon, oksitreks, fentanil, morfin sülfat gibi daha güçlü opioidler sadece ciddi ağrı ile seyreden sıra dışı durumlarda düşünülmelidir. Öneri gücü orta düzeydedir ve %86.8, (%95 CI 80-93) olarak bulunmuştur.

### Cerrahi Tedaviler

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

Unikompartmantal diz OA'da osteotominin etkinliği ve güvenliği ile ilgili plasebo veya konservatif tedavi ile karşılaştırma olmamasına karşın Cochrane sistematik derlemesinde yazarlar yüksek tibial osteotominin (YTO) ağrının azalması ve fonksiyonun düzelmesinde bir miktar etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (KD IIa).<sup>[84]</sup> YTO ile ilgili çalışmaları karşılaştırmak veya değerlendirmeye almak güçtür, çünkü farklı teknikler kullanılmaktadır. Bir diğer sistematik derlemede unikompartmantal diz artroplastisi (UDA) YTO ve TDR ile karşılaştırılmıştır.<sup>[85]</sup> Fonksiyon açısından sonuçlar benzer bulunmuş, ancak UDA sonrasında derin ven trombozu gibi komplikasyonlar daha nadir (ancak istatistik olarak anlamlı değil) ve yüksek tibial osteotomiye göre revizyon oranları daha düşük bulunmuştur. Özetle YTO ve UDA medial kompartman OA'ya yönelik nispeten daha genç hastalarda uygulanan tedavi yöntemleridir, ancak sonuçları tartışmalıdır. Konservatif tedavi ile karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Kendi içinde farklı teknikler kullanılması çalışmaların birebir karşılaştırılmasında sıkıntı doğurmaktadır. İyi sonuçlar için uygun hastaların seçilmesi önemli görünmektedir. Diz OA'lı hastaların çok az bir kısmı bu gruba girmektedir. İyi sonuçlar için uygun hasta, 60-65 yaş, orta derecede aktif, obez olma-

yan, hafif varus dizilim bozukluğu 5-10 derece olan, instabilitesi olmayan, hareket genişliği iyi olan, orta derecede unikompartmantal tutulum gösteren şekilde tarif edilmektedir.<sup>[86]</sup> Bu konu tartışmaya açıktır ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Öneri uzmanlarımızca orta derecede desteklenmiştir. Öneri gücü %86.9, (%95 CI 80-94).

**19. Total diz protezi, ileri evre diz OA'sı 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.**

İleri diz OA'da TDR, OARSI 2008 ve tüm kılavuzlarda önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda (KD III) TDR sonrasında değişen derecelerde ağrı azalma, fonksiyonda düzelme ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğu belirtilmekte ve 10 yıl içinde kümülatif revizyon oranı %10 olarak bildirilmektedir, risk faktörleri arasında implantın tipi, hastanın yaşı (ileri yaşta daha az) ve kullanılan teknik sayılmaktadır.<sup>[87,88]</sup> Fonksiyonda kısıtlılık, düşük mental skorlar, komorbite gibi faktörlerin TDR sonuçlarını olumsuz etkilediği ileri sürülmektedir.<sup>[89]</sup> Bu nedenle hasta seçimi ve hastanın beklentisi önemlidir. ABD'de maliyet-yarar ilişkisini inceleyen bir çalışmada TDR'nin sonrasında kalan yaşamı boyunca maliyeti ve yaşam kalitesi açısından maliyet-etkin olduğu, küçük merkezlerde daha pahalı ve daha az etkin olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[90]</sup> Öneri gücü %89.2 (%95 CI 84-95) olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, diz OA'da henüz tam tedavi mümkün değildir. Çeşitli tedavi yöntemleri ile semptomatik rahatlama, fonksiyonun korunması ve yapısal düzelme hedeflenmektedir. Burada titiz bir çalışma ile kanıtlar irdelenmiş ve kanıtlar ışığında ülkemiz için diz OA'da uygulanabilecek tedavi önerileri oluşturulmuştur. Bu önerilerin düzenli olarak yeni kanıtlar ve görüşler ışığında revize edilmesi gerekmektedir. Bu önerilerin, diz OA'sı ile ilgilenen hekimlerin günlük pratiklerine katkısı olacağı umundayız.

### Teşekkür

Metodoloji konusundaki bilimsel destek ve yardımları için Prof. Weiya Zhang'a teşekkürlerimizi sunarız.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
4. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL; Guideline Development Group. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:502-3.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on the treatment of Osteoarthritis of the Knee(nonarthroplasty). Rosemaont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2008.
6. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99.
7. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
8. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271-8.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
10. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981-1000.
11. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
12. Bezalet T, Carmeli E, Katz-Leurer M. The effect of a group education programme on pain and function through knowledge acquisition and home-based exercise among patients with knee osteoarthritis: a parallel randomised single-blind clinical trial. *Physiotherapy* 2010;96:137-43.
13. Vrezas I, Elsner G, Bolm-Audorff U, Abolmaali N, Seidler A. Case-control study of knee osteoarthritis and lifestyle factors considering their interaction with physical workload. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:291-300.
14. Riecke BF, Christensen R, Christensen P, Leeds AR, Boesen M, Lohmander LS, et al. Comparing two low-energy diets for the treatment of knee osteoarthritis symptoms in obese patients: a pragmatic randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:746-54.
15. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, Astrup A, Christensen R. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1798-803.
16. Klussmann A, Gebhardt H, Nübling M, Liebers F, Quirós Perea E, Cordier W, et al. Individual and occupational risk factors for knee osteoarthritis: results of a case-control study in Germany. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R88.
17. Pisters MF, Veenhof C, Schellevis FG, De Bakker DH, Dekker J. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized controlled trial comparing two different physical therapy interventions. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1019-26.
18. Farr JN, Going SB, McKnight PE, Kasle S, Cussler EC, Cornett M. Progressive resistance training improves overall physical activity levels in patients with early osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2010;90:356-66.
19. Wang C, Schmid CH, Hibberd PL, Kalish R, Roubenoff R, Roncs R, et al. Tai Chi is effective in treating knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;61:1545-53.
20. Gill SD, McBurney H, Schulz DL. Land-based versus pool-based exercise for people awaiting joint replacement surgery of the hip or knee: results of a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:388-94.
21. Jan MH, Lin CH, Lin YF, Lin JJ, Lin DH. Effects of weight-bearing versus nonweight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:897-904.
22. Jenkinson intervention CM, Doherty M, Avery AJ, Read A, Taylor MA, Sach TH, et al. Effects of dietary and quadriceps strengthening exercises on pain and function in overweight people with knee pain: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3170.
23. Yakut E, Yağlı VN, Akdoğan A, Kiraz S. Diz osteoartriti olan hastalarda Pilates egzersizlerinin rolü: bir pilot çalışma. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 2006;17:51-60.
24. Lin DH, Lin YF, Chai HM, Han YC, Jan MH. Comparison of proprioceptive functions between computerized proprioception facilitation exercise and closed kinetic chain exercise in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:520-8.

25. Karakuş D, Ersöz M, Eser F, Karaoğlan B, Kurtaran A. Diz osteoartriti olgularında konsantrik kuadriseps-hamstring ve konsantrik-eksantrik kuadriseps izokinetik egzersiz programlarının ağrı, fonksiyonel kapasite ve kuadriseps gücüne etkisi. *Turk J Phys Med Rehab* 2003;49:3-7.
26. Sallı A, Uğurlu H, Emlik D. Diz osteoartrisinde konsantrik, kombine konsantrik-eksantrik ve izometrik egzersizlerin semptomlar ve fonksiyonel kapasite üzerine etkinliğinin karşılaştırılması. *Turk J Phys Med Rehab* 2006;52:61-7.
27. Jones A, Silva PG, Silva AC, Colucci M, Tuffanin A, Jardim JR, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:172-9.
28. Beaudreuil J, Bendaya S, Faucher M, Coudeyre E, Ribinik P, Revel M, et al. Clinical practice guidelines for rest orthosis, knee sleeves, and unloading knee braces in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:629-36.
29. Kozakçıoğlu M, Akı S, Karan A, Aksoy C, Eskiuyurt N, Berker E. Patella femoral eklem osteoartrit tedavisinde farklı bir yaklaşım: Patellanın bandajlanması *Turk J Phys Med Rehab* 1997;11:168-70.
30. Koca B, Öz B, Ölmez N, Memiş A. Effect of lateral wedge shoe insoles on pain and function in patients with knee osteoarthritis. *Turk J Phys Med Rehab* 2009;55:158-62.
31. van Raaij TM, Reijman M, Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA. Medial knee osteoarthritis treated by insoles or braces: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1926-32.
32. Gürer G, Şendur OF, Ay C. Diz osteoartritli hastalarda fizik tedavinin ağrı ve günlük yaşam aktivitesine etkileri. *Rheumatism* 2005;20:33-7.
33. Seçkin U, Çakar E, Özdemir B, Kıralp MZ, Dursun H. Comparison of effects of combined physical therapy program and exercise on corrupted balance functions in patients with knee bilateral osteoarthritis. *Rheumatism* 2008;23:9-13.
34. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Kalichman L, Hendriks E, Osiri M, et al. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD002823.
35. Altay F, Durmuş D, Canturk F. Effects of TENS on pain, disability, quality of life and depression in patients with knee osteoarthritis. *Turk J Rheumatol* 2010;25:116-21.
36. Kitay GS, Koren MJ, Helfet DL, Parides MK, Markenson JA. Efficacy of combined local mechanical vibrations, continuous passive motion and thermotherapy in the management of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1269-74.
37. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003132.
38. Loyola-Sánchez A, Richardson J, MacIntyre NJ. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1117-26.
39. Kalpakçıoğlu BA, Çakmak B, Bahadır C. Comparison of ultrasound and short wave diathermy therapy in knee osteoarthritis. *Turk J Phys Med Rehab* 2006;52:168-73.
40. Özgönel L, Aytekin E, Durmuşoğlu G. A double-blind trial of clinical effects of therapeutic ultrasound in knee osteoarthritis. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:44-9.
41. Külcü Geler D, Gülşen G, Altınok EÇ. Short term efficacy of pulsed electromagnetic field therapy on pain and functional level in knee osteoarthritis: A randomised controlled study. *Turk J Rheumatol* 2009;24:144-8.
42. Vavken P, Arrich F, Schuhfried O, Dorotka R. Effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in the management of osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2009;41:406-11.
43. Özgüçlü E, Cetin A, Cetin M, Calp E. Additional effect of pulsed electromagnetic field therapy on knee osteoarthritis treatment: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Rheumatol* 2010;29:927-31.
44. Madenci E, Gürsoy S, Büyükbese IA. Diz osteoartritli olgularda iyontoforez ve fonoferez yöntemlerinin etkinliklerinin ve yaşam kalitesine olan etkilerinin karşılaştırılması. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi* 2002;13:98-101.
45. Yıldırım K, Karatay S, Şişecioglu M, Uğur M, Şenel K. Diz osteoartritli hastaların tedavisinde iyontoforez ve fonoferez. *Turk J Phys Med Rehab* 2004;50:13-6.
46. Kocaman Ö, Koyuncu H, Dinç A, Toros H, Karamehmetoğlu ŞŞ. The comparison of the effects of electrical stimulation and exercise in the treatment of knee osteoarthritis. *Turk J Phys Med Rehab* 2008;54:54-8.
47. Naragi M, Aksoy C, Ketenci A, Karan A. Diz osteoartritinun rehabilitasyonunda nöromuskuler elektrik stimülasyon ve ev egzersiz programının kantitatif kas güçlendirilmesi ve fonksiyonel iyileşme yönünden karşılaştırılması. *Turk J Phys Med Rehab* 1998;1:58-61.
48. Birtane M, Pekindil Y, Sarıkaya A, Kokino S. Isometric exercise on quadriceps muscle by 99m Tc Sestamibi scintigraphy. *Turk J Phys Med Rehab* 2001;47:20-7.
49. Monaghan B, Caulfield B, O'Mathúna DP. Surface neuromuscular electrical stimulation for quadriceps strengthening pre and post total knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007177.
50. Harzy T, Ghani N, Akasbi N, Bono W, Nejari C. Short- and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2009;28:501-7.
51. Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Françon A, Foote AM, Genty C, et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:660-5.
52. Kiliçoğlu O, Dönmez A, Karagülle Z, Erdoğan N, Akalan E, Temelli Y. Effect of balneotherapy on temporospatial gait characteristics of patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Int* 2010;30:739-47.
53. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001977.

54. Hawker GA, Mian S, Bednis K, Stanaitis I. Osteoarthritis year 2010 in review: non-pharmacologic therapy. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:366-74.
55. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-82.
56. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519-24.
57. Benson M, Marangou A, Russo MA, Durocher J, Collaku A, Starkey YY. Patient preference for sustained-release versus standard paracetamol (acetaminophen): a multicentre, randomized, open-label, two-way crossover study in subjects with knee osteoarthritis. *J Int Med Res* 2009;37:1321-35.
58. Borman P, Kutsal YG. Diz osteoartritli hastaların tedavisinde diflünisal etkinliği. *Fiziksel Tıp* 1999;2:25-7.
59. Kim J, Lee EY, Koh EM, Cha HS, Yoo B, Lee CK, et al. Comparative clinical trial of S-adenosylmethionine versus nabumetone for the treatment of knee osteoarthritis: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, Phase IV study in Korean patients. *Clin Ther* 2009;31:2860-72.
60. Schnitzer TJ, Kivitz A, Frayssinet H, Duquesroix B. Efficacy and safety of naproxen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:629-39.
61. de Boer TN, Huisman AM, Polak AA, Niehoff AG, van Rinsum AC, Saris D, et al. The chondroprotective effect of selective COX-2 inhibition in osteoarthritis: ex vivo evaluation of human cartilage tissue after in vivo treatment. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:482-8.
62. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007;11:125-38.
63. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:113-9.
64. Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, Shinozaki T, Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J Orthop Sci* 2010;15:51-6.
65. Jørgensen A, Stengaard-Pedersen K, Simonsen O, Pfeiffer-Jensen M, Eriksen C, Bliddal H, et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1097-102.
66. Bütün B, Kacar C, Evcik D. Intraarticular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatism* 2002;17:31-8.
67. Sezgin M, Demirel AÇ, Ortancıl Ö, Karaca C, Çınar C, Çakıcı A. The efficacy of hyaluronan treatment on the knee osteoarthritis with effusion: one year placebo controlled trial. *Rheumatism* 2003;18:133-9.
68. Diracoglu D, Vural M, Baskent A, Dikici F, Aksoy C. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2009;22:1-9.
69. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, Locatelli M, Paganini D, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:764-72.
70. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002946.
71. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010;30:357-63.
72. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18 Suppl 1:S28-31.
73. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
74. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO 3rd, Harris CL, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183-91.
75. Wen ZH, Tang CC, Chang YC, Huang SY, Hsieh SP, Lee CH, et al. Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1192-202.
76. Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, Hansen M, Holm L, Koskinen S, et al. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:34-40.
77. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1459-64.
78. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacovelli G, Olejarová M, et al. Total joint replacement after



- glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254-60.
79. Dostrovsky NR, Towheed TE, Hudson RW, Anastassiades TP. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:375-80.
80. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol* 2009;61:1271-80.
81. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-65.
82. Kean WF, Bouchard S, Roderich Gossen E. Women with pain due to osteoarthritis: the efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol. *Pain Med* 2009;10:1001-11.
83. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003115.
84. Brouwer RW, Raaij van TM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Jakma TS, Verhaar JA. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004019.
85. Griffin T, Rowden N, Morgan D, Atkinson R, Woodruff P, Maddern G. Unicompartmental knee arthroplasty for the treatment of unicompartmental osteoarthritis: a systematic study. *ANZ J Surg* 2007;77:214-21.
86. Dettoni F, Bonasia DE, Castoldi F, Bruzzone M, Blonna D, Rossi R. High tibial osteotomy versus unicompartmental knee arthroplasty for medial compartment arthrosis of the knee: a review of the literature. *Iowa Orthop J* 2010;30:131-40.
87. Rand JA, Trousdale RT, Ilstrup DM, Harmsen WS. Factors affecting the durability of primary total knee prostheses. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85-A:259-65.
88. Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86:963-74.
89. Lingard EA, Katz JN, Wright EA, Sledge CB; Kinemax Outcomes Group. Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86:2179-86.
90. Losina E, Walensky RP, Kessler CL, Emrani PS, Reichmann WM, Wright EA, et al. Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume. *Arch Intern Med* 2009;169:1113-21.