

BÖLÜM 18

DİZ OSTEOARTRİTİ VE TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

İbrahim EKE¹

GİRİŞ

Osteoartrit (OA), gelişmiş dünyanın en yaygın eklem hastalığıdır (1) ve sıklıkla diz, kalça eklemlerinin tutulumu sebebi ile kronik sakatlıkların önde gelen sebebidir (1-4). Diz osteoartriti için genellikle gonartroz terimi kullanılır. Gonartroz, diz eklem kıkırdağında hasar, anormal kemik oluşumu, sinoviyal membranda reaktif değişiklikler ve patolojik sinoviyal sıvıyı içeren bir takım değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (5). Gonartroz tüm dünyada ve Türkiye’de nüfusun yaşlanması ve obezite yaygınlığının artması ile birlikte gün geçtikçe sıklığı artan önemli bir halk sağlığı sorunudur.

PREVALANS

Diz OA prevalansının OA tanımı ve çalışma popülasyonunun özelliklerine göre değiştiği, yaşlı nüfusun artması ve obezitenin yaygınlaşması ile birlikte yıllar içinde arttığı bilinmektedir (6,7). Global düzeyde diz OA insidansı ve prevalansının araştırıldığı çalışma kısıtlıdır.

DÜNYADA DURUM

Murphy ve arkadaşlarının 45 ve üzeri yaştaki katılımcılarla gerçekleştirdiği Johnston County Osteoartrit projesinde; en az bir dizde yaşam boyu semptomatik diz OA riski lojistik regresyon modeli ile araştırılmış ve %44,7 olarak bulunmuştur. Bu oran diz yaralanması öyküsü olanlarda %56,8’e kadar yükselmiştir (8). Avrupa’da 500.000’e yakın hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; diz OA’nın 1996’da %2 olarak belirtilen yaşa göre standardize edilmiş toplam prevalansının 2015’de %3,6’ya yükseldiği bildirilmiştir (9). 60 yaş üzeri 2,282 kişi ile yapılan bir diğer çalışmada; erkeklerin %61,9’unda kadınların ise %70,2’sinde

¹ Uzm. Dr., Antalya Atatürk Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, dibrabimeke@gmail.com

Kellgren-Lawrence (KL) ≥ 2 , erkeklerin %20,6, kadınların %24,6'sında KL ≥ 3 düzeyinde radyografik diz OA saptanmıştır. Ağrının eşlik ettiği KL ≥ 2 radyografik diz OA olanların oranı erkeklerde %26,1, kadınlarda %31,8; KL ≥ 3 radyografik diz OA saptananların oranı ise erkeklerde %13,2, kadınlarda %16,2 olarak bulunmuştur (10). Amerika'da tüm popülasyonda 2010 yılında gonartroz tanısıyla total diz artroplastisi (TKA) yapılanların prevalansı %1,52 olarak hesaplanmış ve kadınlarda prevalans erkeklere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı araştırmada 80 yaşında TKA yapılanların tüm nüfusa oranının ise %10,38'e kadar ulaştığı bildirilmiştir (11).

TÜRKİYE'DE DURUM

Ülkemizde 2005 yılında Antalya ilinde 50 yaş üzeri bireylerle yapılan bir çalışmada semptomatik diz OA prevalansı %14,8 (kadınlarda %22,5, erkeklerde %8) olarak saptanmıştır (12). İzmir ilinde 2013 yılında 40 yaş ve üzeri bireylerle yapılan bir başka araştırmada ise prevalans %20,9 olarak bulunmuştur (13).

Ceyhan ve arkadaşları; Türkiye'de 2010-2014 yılları arasında gonartroz tanısı ile toplam 283.400 primer ve 9.900 revizyon diz artroplastisi ameliyatı yapıldığını, primer diz artroplastisi yapılanların %67'sini kadınların oluşturduğunu ve TKA'nın en çok 60-69 yaşlar arasında uygulandığını bildirmişlerdir (14).

ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Diz OA için ileri yaş, kadın cinsiyet, postmenapozal değişiklikler, etnik köken, genetik özellikler, konjenital/gelişimsel durumlar ve diyet sistemik risk faktörleri iken; obezite, yaralanma/cerrahi öyküsü, meslek, fiziksel aktivite, mekanik faktörler ve diz laksitesi lokal risk faktörleri olarak gösterilmiştir (6). Diz OA görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı ve kadınları daha çok etkilediği bilinmektedir (10).

Seksen sekiz çalışmada 10 milyondan fazla kişinin değerlendirildiği bir derlemede, diz OA prevalansı 15 yaş ve üzeri bireylerde %16; 40 yaş ve üzeri bireylerde ise %22,9 olarak bulunmuştur (15). "Framingham diz osteoartriti" çalışmasında diz radyografik görüntüsü olan 63-94 yaş arası nüfusun %33'ünde OA bulguları, %15,7'sinde 3. ve 4. derece radyografik değişiklikler olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kadınların %34,4'ü erkeklerin ise %30,9'unda radyografik diz OA; kadınların %15,5'i erkeklerin ise %16,0'sında 3. ve 4. derece radyografik değişiklikler olduğu raporlanmıştır (16). OA etiyopatogenezinde eklem dejenerasyonu için en önemli faktör, ilerleyici kıkırdak aşınmasına ve hasarına yol açan mekanik streştir (17). Vücut kitle indeksi ile yaşam boyu diz OA riskinin arttığı ve obez olanların 2/3'ünde diz OA geliştiği gösterilmiştir (18).

Diz OA ile ilişkilendirilmiş majör risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (10,19).

Tablo 1. Diz OA ile ilişkilendirilmiş majör risk faktörleri	
Sistemik faktörler	Lokal/biyomekanik faktörler
İleri yaş	Fazla kiloluk ve obezite
Kadın cinsiyet	Menisküs yaralanmaları
Postmenopozal değişiklikler	Yaralanma/cerrahi öyküsü
Etnik özellikler	Mesleksen faktörler
Genetik faktörler	Tekrarlayan diz travmaları
Diyet	Diz laksitesi

Patofizyoloji

Diz OA'daki patofizyolojik süreç özellikle risk faktörlerinin eşlik ettiği hastalarda eklem kullanımının da devam etmesiyle birlikte tabloya enflamasyonun eklenmesiyle başlamaktadır. Enflamasyon, hem kıkırdak kaybının ilerlemesi hem de hastalık semptomlarının ortaya çıkması ile ilişkili majör patolojidir (20). Hastalığın erken döneminde mononükleer hücrelerin sinoviyal membrana infiltrasyonu ve interlökin 1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve kemokinlerin dahil olduğu proinflatuar mediyatörlerin üretimi sinovit gelişimine neden olur. Kıkırdak matriksinin sürekli, devam eden oluşumu ve parçalanması arasındaki dinamik denge, anabolik etkilerin (örn., insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II) ve katabolik etkilerin (örn., IL-1 β , TNF- α ve proteinazlar) etkileşimi ile düzenlenir. Sınırlı bir ölçüde, bu mekanizmalar, kondrositlerin metabolik aktivitesini uyararak ve değiştirerek OA'ya neden olan zararlı etkileri ortadan kaldıracak veya telafi edebilir. Ancak bu zararlı etkiler sistemin telafi etme yeteneğini aştığında matriks bozulması meydana gelir. Bu, ilerlemiş hastalığa geçişte yer alan OA gelişimindeki ilk adımdır. Sonrasında tabloya kıkırdak kaybı, skleroz ve subkondral kistlerin-osteofitlerin oluşumu eklenerek progresif OA tablosu gelişir (21).

OA sinoviyumunda meydana gelen histolojik değişiklikler, sinoviyal astar hücrelerinin sayısındaki artışla birlikte hipertrofi ve hiperplaziyi içerir. Bu değişikliklere çoğunlukla lenfosit ve makrofaj gibi mononükleer hücrelerin infiltrasyonu da eşlik eder. Mononükleer hücrelerin sinoviyuma sızması ile sinoviyal astar hücre tabakasının kalınlığı yakından ilişkili görünmektedir (22). Benzer şekilde sinovitin şiddetiyle kondrositlerdeki dejenerasyon ve semptomların şiddeti de koreledir (22,23). Ne var ki artritik ağrıdan sinovit, anjiyogenez ve hasarlı menisküsün sorumlu olduğu bildirilmektedir (23,24).

KLİNİK

Diz OA'da farmakolojik, tamamlayıcı ve cerrahi tedavilerin en önemli endikasyonu ağrı ve fonksiyon kaybıdır (25). Şişlik, krepitasyon, hareket kısıtlılığı yine sık görülen klinik bulgulardır (26). Orta-şiddetli izole patellofemoral eklem OA'da dramatik şişlik, valgus deformitesi, belirgin şekilde azalmış kuadriseps gücü ve patellofemoral eklem kompresyonunda ağrı öyküsü ayırt edici klinik özelliklerdir. Efüzyon varlığı, kemik büyümesi, hareket açıklığının azalması, mediolateral insabilite ve varus deformitesi ise özellikle tibiofemoral eklem tutulumunun olduğu diz OA'nın diğer kardinal belirtileridir (27).

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü'ne (The National Institute for Health and Care Excellence) (NICE) göre (2014) aşağıdaki durumlarda OA klinik olarak araştırılmadan teşhis edilebilir (28).

- ≥ 45 yaş
- aktivite ile ilişkili eklem ağrısının olması
- sabah diz eklemi tutukluğu olmaması ya da 30 dakikadan uzun sürmeyen sabah tutukluğunun olması

Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı'na (The European Alliance of Associations for Rheumatology) (EULAR) göre;

Hareketle ilişkili eklem ağrısı, 30 dakikadan az sabah tutukluğu ve fonksiyonel kısıtlılığı olan 40 yaş üstü hastalarda, ek olarak şu muayene bulgularından bir veya daha fazlasının bulunması ile diz OA tanısı konulabilir (29,30):

- krepitus
- hareket kısıtlılığı
- kemik büyümesi

Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology) (ACR) kriterlerine göre ise;

Diz ağrısı olan hastalarda aşağıdaki kriter gruplarından birinin bulunması halinde OA vardır (31).

- Krepitus, sabah 30 dakika ya da daha az süren diz eklem tutukluğu, 38 veya daha üzeri yaş
- Krepitus, sabah 30 dakikadan daha uzun süren diz eklem tutukluğu, kemik büyümesi
- Krepitus olmadan kemik büyümesi

TANI

Diz OA'da tanı klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konur. Diz OA'lı hastalarda hafif sinovit görülebilir, ancak eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein seviyeleri gibi inflamasyon belirteçleri genellikle normaldir. Diz OA'da sinoviyal sıvı, inflamatuvar olmayan tiptedir (32). Tanıdan sonra tedavi kararında hastanın radyolojik bulgular doğrultusunda klinik evrelemenin yapılması oldukça önemlidir. Klinik evrelemede en yaygın kullanılan evreleme sistemi Kellgren ve Lawrence tarafından tanımlanan ve ön-arka diz radyografilerinin kullanıldığı sistemdir. Kellgren ve Lawrence her radyografiye 0 ila 4 arasında bir derece vermiş ve bu derecelerin artışı artan OA şiddeti ile ilişkilendirmişlerdir. Derece 0, OA varlığının olmadığını ve Derece 4, şiddetli OA olduğunu göstermektedir (33,34).

Tablo 2. Diz OA'da klinik evreleme (Kellgren ve Lawrence Evrelemesi) (34).

	Röntgen bulguları
Derece 0 (yok)	OA röntgen değişikliklerinin kesin yokluğu
1. derece (şüpheli):	Şüpheli eklem aralığı daralması ve olası osteofitler
2. derece (minimal):	Kesin osteofitler ve olası eklem boşluğu daralması
3. derece (orta)	Orta derecede çoklu osteofitler, eklem aralığında kesin daralma ve bir miktar skleroz ve kemik uçlarında olası deformite
4. derece (şiddetli):	Büyük osteofitler, eklem aralığında belirgin daralma, şiddetli skleroz ve kemik uçlarının kesin deformitesi

TEDAVİ

Diz OA tedavisinde temel amaç, ağrının kontrol altına alınması, diz eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, fonksiyonel bağımsızlığın sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik olmalıdır. Bu hedeflere ulaşmak için diz OA'nın yönetimi farmakolojik olmayan, farmakolojik ve gerektiğinde cerrahi yaklaşımları içermelidir. İyi bir anamnez ve fizik muayene tedavinin başarısını arttıran en önemli unsurlardandır. Tedavi her hasta için kişiye özgü planlanmalıdır (35).

Diz OA'nın farmakolojik, non-farmakolojik ve cerrahi tedavisinde önemli bir kaynak Panamerikan Romatoloji Dernekleri Birliği (Panamerican League Of Associations for Rheumatology) (PANLAR) tarafından 2016 yılında yayınlanan kılavuzdur. PANLAR'ın tedavi rehberindeki önerilerde kullandığı kanıt düzeyi ve tavsiye gücü Tablo 3'de gösterilmiştir (36).

Tablo 3. PANLAR'ın tedavi rehberindeki önerilerde kullandığı kanıt düzeyi ve tavsiye gücü

Kanıt düzeyi	
A	Çeşitli randomize klinik çalışmalar veya meta analizlerden bilgiler
B	Randomize bir klinik çalışma veya randomize olmayan çalışmalardan elde edilen bilgiler
C	Uzmanların fikir birliği, vaka çalışmaları veya tedavi standartları
Tavsiye gücü	
I	Bir prosedürün veya tedavinin faydalı, yararlı veya etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel bir fikir birliği vardır.
II	Bir prosedürün veya tedavinin etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşler
IIa	Kanıt ve/veya fikir birliği, yararlılık veya etkililiği destekler.
IIb	Yararlılık veya etkililik, kanıt veya görüşle oluşturulmaz.
III	Prosedür tedavisinin yararlı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine dair kanıt, genel fikir birliği veya her ikisinin bulunduğu koşullar.

PANLAR'ın diz OA non-farmakolojik, farmakolojik ve cerrahi tedavi modaliteleri özet olarak aşağıda sunulmuştur.

Non-farmakolojik tedavi modaliteleri

1. Diz ekleminin dejeneratif hasarını azaltmak için tedavi hedefleri ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemi hakkında bilgi ve eğitim sağlanmalıdır (IA).
2. Terapötik bir tankta hidroterapi, şişlik ve tutukluk olmayan hafif diz ağrısında endike olabilir; özellikle yaşlı hastalar için faydalıdır. Esneklik, mobilite ve germe egzersizlerinden oluşan bir program dahil edilebilir (IIaA)
3. Esneklik programları ve mobilizasyon içeren mekanoterapi ile germe egzersizleri ağrıyı azaltabilir ve dizin hareket açıklığını artırabilir (IIbA).
4. Termoterapi (sıcak ve soğuk) diz OA semptomlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir (IIaA).
5. Orta ve inatçı ağrılarda fleksiyon egzersizleri yapmadan önce ağrı ve sertliği azaltmak için ısı kullanılması önerilir (IB).
6. Semptomatik diz OA'da yürüme ve merdiven çıkma sırasında ağrıyı azalttığı ve kuadriseps femorisin gücünü geliştirdiği için esneklik, germe ve güçlendirme egzersizleri programı önerilir (IA).
7. Kas gücünü, aerobik kapasiteyi ve dayanıklılığı geliştirdiği için günlük yürüyüş önerilir; iyi bir gece uykusunu kolaylaştırır ve diz ağrısını azaltır (IA).

8. Aerobik egzersiz, seans başına minimum 20 ila 30 dakika olmak üzere haftada üç veya daha fazla sıklıkta her hastanın uygunluk düzeyine göre kademeli ve aşamalı olarak uygulanabilir (IA).
9. Dizin fleksör ve ekstansör kaslarının eş merkezli kasılmasına yönelik egzersizlerin, hem istirahat hem de aktivite sırasında ağrıyı azalttığı gösterilmiş olduğundan endikedir (IA).
10. Destek cihazları, ağrı ve sertliği azaltmak ve dizin işlevselliğini geliştirmek için faydalı olabilir. Tabanlık ve dizliklerin valgus veya varus ve diz ağrısını azalttığı gösterilmiştir (IIaA).
11. Diz OA eklem instabilitesi olan hastalarda bandaj kullanımı ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir (IIaB).
12. Önlem olarak baston, yürüteç veya koltuk değneği gibi yardımcı cihazların kullanılması önerilir. Baston karşı elde kullanılmalı ve dirsek 25 ila 30 derecelik bir açıyla bükülü olarak yükseklik büyük trokanterin seviyesine ayarlanmalıdır (IIaB).

Farmakolojik tedavi modaliteleri

1. Asetaminofen/parasetamol, diz OA'dan kaynaklanan hafif ağrının tedavisi için günde 3 g'a kadar dozda önerilir. Orta derecede gastrolezif etkiler meydana gelebilir ve hastalar olası hepatik komplikasyonlar açısından izlenmelidir (IB).
2. Diklofenak, ibuprofen ve naproksen gibi NSAİİ'ler ve selekoksib ve etoricoxib dahil olmak üzere selektif NSAİİ'ler orta derecede ağrıda endikedir. Her durumda, bir proton pompası inhibitörü gibi mide koruyucu gereklidir ve kardiyovasküler riski olan hastalarda naproksen önerilir (IA).
3. 1 yıllık kullanımdan sonra analjezik yanıt düşse bile, gastrointestinal riski olan hastalarda topikal NSAİİ'ler endike olabilir (IA).
4. Şiddetli ağrı durumunda tramadolün çeşitli uygulama şekillerinde kullanılması tavsiye edilir (IA).
5. Kapsaisin jelin, hafif ila orta şiddette ağrının eşlik ettiği diz OA için etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (IIB).
6. Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu (ultrason eşliğinde), hızlı ağrı kesici sağlamak için faydalı olabilir (IIaB).
7. Kondroitin sülfatın diz OA olan ve yüksek güvenlik profili olan hastalarda semptomlar üzerinde faydalı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Tedavi kesildikten sonra etkisinin 3 ay devam ettiği kanıtlanmıştır (taşınma etkisi). Son çalışmalar, kondroitin sülfat kullanımının OA ilerlemesini geciktirebileceğine dair kanıtlar sağlamıştır (IA).

8. Glukozamin ve kondroitin sülfatın kombine kullanımı, orta ila şiddetli ağrısı olan diz OA'lı hastalarda endikedir (IA).
9. Glukozamin, hastalarda ağrının giderilmesi ve eklem fonksiyonunun iyileştirilmesi için faydalı olabilir (IA).
10. Avokado ve soya fasülyesi ekstreleri; diz OA'da eklem hasarının ilerlemesini yavaşlatmada yardımcıdır (IIbA).
11. İnflamasyonun eşlik ettiği diz OA'da intraartiküler steroidlerin uygulanması makul olabilir (IIbB).
12. Farklı moleküler ağırlıktaki hyaluronik asidin eklem içi enjeksiyonunun diz OA tedavisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır (IIaB).
13. Hyaluronik asidin oral yoldan uygulanması semptomatik diz OA olan hastalarda yararlı bir terapötik etkiye sahip olabilir ve nispeten genç hastalarda muhtemelen daha da büyük bir etkiye sahiptir (IIbC).
14. Stronsiyum ranelat kullanımı diz ağrısının tedavisinde faydalı olabilir (IIbB).
15. Duloksetin, kronik ağrının eşlik ettiği diz OA'da yardımcı olabilir (IIbC).
16. 65 yaşından büyük hastalarda en fazla 12 hafta boyunca düşük doz oral steroid verilmesi düşünülebilir (IIbC).
17. Trombositten zengin plazmanın eklem içi enjeksiyonu, diz OA ile ilişkili ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilir; ancak bizim tavsiyemiz daha kaliteli çalışmalar yapılması yönündedir (IIbC).
18. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, çinko ve E vitamini içeren bir takviyenin kullanılması, ağrı ve sertliği azaltmak ve eklem fonksiyonunu iyileştirmek ve ayrıca NSAİİ'lerin/analjeziklerin alımını azaltmak için düşünülebilir (IIbB).
19. İnfrapatellar yağ yastığından türetilen mezenkimal kök hücrelerin eklem içi enjeksiyonu, ağrıyı azaltmada ve diz fonksiyonunu iyileştirmede etkili olabilir (IIIC).

Cerrahi tedavi modaliteleri:

1. Kısmi menisküs yırtığı varlığında bile diz OA tedavisinde artroskopi kullanımı ile ilişkili bir fayda yoktur (IIIA).
2. Kısmi menisküs rüptürü olan hastalarda, artroskopik olarak yapılan kısmi menisektomi ve ardından bir fizik tedavi programı faydalı olabilir (IIaB).
3. Ağrı ve sertlik üzerindeki olağanüstü etkisi ve müdahaleden 6 ay sonra fiziksel aktivitede elde edilen iyileşme nedeniyle total diz artroplastisi endike olabilir. Deformitelerin (varus veya valgus) ve uzun süreli instabilitelerin düzeltilmesi için uygun preoperatif planlama önemlidir (IIaB).

OA tedavisinde kabul gören en güncel rehberlerden bir diğeri ise 2019 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology) (ACR) ta-

rafından kalça, diz ve el OA için önerilerin bulunduğu tedavi kılavuzudur. Bu rehberde mevcut kanıtlara dayanarak, çeşitli tedavi yaklaşımlarının lehinde veya aleyhinde güçlü veya koşullu öneriler yapılmıştır. Güçlü öneri, oluşması beklenen etkilerin potansiyel istenmeyen etkilere ağır bastığı anlamına gelmektedir. Oluşması istenmeyen potansiyel etkilerin oluşması beklenen etkilere ağır bastığı tedavi önerileri karşıt güçlü öneri olarak tanımlanmıştır. Kanıt kalitesinin düşük, yararın zarardan fazla olduğu tedavi önerileri şartlı öneri, kanıt kalitesinin düşük zararın yarardan fazla olduğu tedavi önerileri ise karşıt şartlı öneri olarak tanımlanmıştır. ACR'nin diz OA tedavi önerileri Tablo 4'de sunulmuştur (37).

Tablo 4. ACR'nin diz OA tedavi önerileri	
Diz OA'nın Yönetiminde Fiziksel, Psikososyal ve Zihin-Beden Yaklaşımları İçin Öneriler	
Tedavi önerisi	Öneri gücü
Egzersiz, kilo kaybı, özyeterlik ve özyönetim programları, Tai chi, baston, tibiofemoral diz breysleri	Güçlü öneri
Denge eğitimi, yoga, bilişsel davranışçı terapi, patellofemoral breys, kinezyotaping, akupunktur, termal uygulamalar, radyofrekans ablasyon	Şartlı öneri
Modifiye ayakkabılar, lateral ve medial kama tabanlıklar, masaj tedavisi, egzersiz ile birlikte olan/olmayan manuel terapi, atımlı titreşim tedavisi	Karşıt şartlı öneri
TENS	Karşıt güçlü öneri
Diz OA'nın Farmakolojik Tedavisi İçin Öneriler	
Önerilen tedavi	Öneri gücü
Topikal NSAİİ'ler, oral NSAİİ'ler, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonları	Güçlü öneri
Topikal kapsaisin, diğer enjeksiyonlarla kıyaslandığında intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonları, asetaminofen, duloksetin, tramadol	Şartlı öneri
Tramadol dışı opioidler, kolşisin, balık yağı, D vitamini, intraartiküler hyalüronik asit enjeksiyonu, intraartiküler botulinum toksin, proloterapi	Karşıt şartlı öneri
Bifosfonat, glukozamin, kondroitin sülfat, hidroksiklorokin, metotreksat, trombosit zengin plazma (PRP), kök hücre enjeksiyonları, biyolojikler (Tümör nekrozis faktör inhibitörleri, interlökin 1 reseptör antagonistleri)	Karşıt güçlü öneri
Ultrason eşliğinde intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu	Öneri yok

Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi (The American Academy of Orthopaedic Surgeons) (AAOS), 2022 Mayıs ayında diz OA'nın artroplasti dışı tedavisi ile ilgili bir klinik uygulama kılavuzu özeti yayınladı. Bu kılavuz diz artroplastisinden daha az invaziv cerrahi prosedürler de dahil olmak üzere, dizdeki semptomatik OA için farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleleri içermektedir. Çalışma grubu; Spor Tıbbı Amerikan Ortopedi Derneği (American Orthopaedic Society for Sports Medicine), Amerikan Kalça ve Diz Cerrahları Derneği (the American Association for Hip and Knee Surgeons), Diz Topluluğu (The Knee Society), Kuzey Amerika Artroskopik Derneği (the Arthroscopic Association of North America), Uluslararası Kıkırdak Onarım Derneği (the International Cartilage Repair Society) ve Amerikan Spor Hekimliği Tıp Derneği (the American Medical Society for Sports Medicine) gibi güçlü dernekleri içermektedir (38).

Kılavuzda diz OA'nın artroplasti dışı tedavisi için yayınlanmış mevcut kanıtlar temelinde çalışma grubunun mümkün olduğunu düşündüğü en iyi önerileri özetlediği bildirilmiştir. Buradaki tavsiyelerde, hastalığın ciddiyetine, eklemdeki konumuna ve semptomlara bakmaksızın her hasta için doğru veya idealmiş gibi, kuralcı olmaktan çok tedavi ilkeleri olarak tasarlandığına değinilmiştir. Kılavuzda ayrıca, kanıta dayalı bir tavsiyenin dışında, hekimin ayrıca kendi klinik yaralarına, deneyimlerine, mevcut kaynaklarına ve hastalarının ve hasta ailelerinin isteklerine güvenmesi gerektiği de özellikle vurgulanmıştır. Özellikle, düşük kaliteli veya yetersiz kanıtlara dayalı olarak sunulan bazı tavsiyelerin gelecekte özenli çalışma ve araştırmalarla tekrar ele alınması gerektiğinin de altı çizilmiştir (38).

Aşağıda diz OA'nın non-farmakolojik, farmakolojik ve cerrahi tedavisinde sıkça tercih edilen tedavi seçenekleri güncel kılavuzlar, derlemeler ve randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilerek irdelenmiştir. Her tedavi seçeneği yanında parantez içinde belirtilen yıldızlar AAOS'un Tavsiye – Kanıt Gücü'nün güç görseğini ifade etmektedir (38).

Tablo 5. Diz OA tedavisinde AAOS Tavsiye – Kanıt Gücü

Tavsiye gücü	Genel kanıt gücü	Kanıt Kalitesinin Tanımı	Güç görseli
Güçlü	Güçlü	Müdahalenin lehinde veya aleyhinde önerilerde bulunmak için tutarlı bulgulara sahip iki veya daha fazla “Yüksek” kaliteli çalışmadan elde edilen kanıtlar	
Orta derece	Orta derece veya güçlü	Tutarlı bulgulara sahip iki veya daha fazla “Orta” kalitede çalışmadan elde edilen kanıt veya müdahaleye yönelik veya aleyhte önerilerde bulunmak için tek bir “Yüksek” kaliteli çalışmadan elde edilen kanıt	
Sınırlı	Sınırlı, orta derece veya güçlü	Tutarlı bulgulara sahip bir veya daha fazla “Düşük” kaliteli çalışmadan elde edilen kanıt veya müdahale için veya aleyhte önerilerde bulunan “Orta” kalitede tek bir çalışmadan elde edilen kanıt	
Uzlaş	Güvenilir kanıt yok	Destekleyici kanıt bulunmamaktadır veya EtD çerçevesinde ele alınan önemli endişeler nedeniyle daha yüksek kalitede kanıtın derecesi düşürülmüştür. Güvenilir kanıtların yokluğunda, kılavuz çalışma grubu klinik görüşlerine dayalı bir öneride bulunmaktadır.	

FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ

Hasta Eğitimi - Öz Yönetim (****)

Diz eklemindeki dejeneratif hasarı azaltmak için hastaya yaşam tarzı değişikliklerinin önemi ve tedavi hedefleri hakkında bilgi ve eğitim verilmelidir. Tabanlık ve dizlik gibi destek cihazlarının kullanılması ağrı ve tutukluğun azaltılmasına yardımcı olabilir (36-38).

Egzersiz (****)

Diz OA olan hastaların refahını ve işlevini en üst düzeye çıkarmak için yaşam boyu egzersizin çok önemli olduğu bilinmektedir. Denetimsiz, denetimli ve suda yapılanlar dahil olmak üzere egzersizin bu hastalarda ağrıyı ve işlevi iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Bu doğrultuda yapılması önerilen egzersiz kadar

egzersize uyumu teşvik etmek için kapsamlı bir kişiselleştirilmiş değerlendirme, karar verme sürecine aktif hasta katılımı ve uzun vadeli izlem oldukça önemlidir (38,39).

On dokuz çalışmanın dahil edildiği bir derlemede diz OA olan hastalarda egzersiz programlarının ağrı ve kas gücü üzerine faydalı etkilerinin olduğu, hem güçlendirme hem de aerobik egzersizlerin güvenli ve olumlu etkiler gösterdiği ve su ve kara temelli programların ağrı, fiziksel işlev ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 8-12 hafta, haftada 3-5 seans ve 1 saat süren pilates, aerobik ve kuvvetlendirme egzersiz programlarının etkili olduğuna da değinilmiştir (40).

Kilo Verme (*)**

OA'lı hastalarda kilo kaybı miktarı ile semptom ve/veya fonksiyonel iyileşme ilişkilendirilmiştir. Vücut ağırlığının $\geq\%5$ kaybı, klinik ve mekanik sonuçlarda düzelme sağlayabilmektedir. Vücut ağırlığının $\%5-10$ 'u, $\%10-20$ 'si ve $>\%20$ 'sının kaybıyla klinik olarak önemli faydaların artmaya devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca OA semptom yönetimi için kilo kaybının etkinliğinin, eşlik eden bir egzersiz programı kullanılarak artırılabilirliği de vurgulanmaktadır (37).

Baston (*)**

AAOS Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre baston diz OA'lı hastalarda ağrı ve işlevi iyileştirmek için kullanılabilir. Genel olarak orta düzeyde bir tavsiye olarak değerlendirilmekte ancak yeni bilgilere karşı tetikte olunması ve hasta tercihlerine karşı duyarlı davranılması da önerilmektedir (38).

Uzun Yürüme Cihazı - Brace (*)**

AAOS, diz OA'lı hastalarda fonksiyon, ağrı ve yaşam kalitesini iyileştirmek için uzun yürüme cihazlarının kullanılabilirliğini bildirmektedir (38).

Nöromusküler Antrenman (*)**

AAOS, egzersizle birlikte kombine edilen nöromusküler idman (denge, çeviklik ve koordinasyon gibi) programlarının, diz OA'nın tedavisinde performans dayalı işlevi ve yürüme hızını iyileştirmek amacıyla kullanılabilirliğini raporlamıştır (38).

Manuel Terapi ()**

Diz OA tedavisinde manuel terapi tartışmalı bir konudur. Pollard ve arkadaşlarının manuel terapi diz protokolünün osteoartritlik diz ağrısı üzerine etkisini araştırdıkları randomize kontrollü çalışmada; müdahale grubunda kontrol gru-

buna kıyasla mevcut ağrı şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu; krepitus gibi diz semptomlarının azaldığını hissettikleri ve diz hareketliliğini ve genel aktiviteleri gerçekleştirme yeteneklerinin geliştiğini bildirdikleri raporlanmıştır. Ayrıca müdahale grubunda tedavi sırasında hiçbir olumsuz reaksiyon bildirilmediğine de değinilmiştir. Kısa süreli manuel terapi diz protokolünün, osteoartritlik diz ağrısı olan katılımcıların maruz kaldığı ağrıyı önemli ölçüde azalttığı ve 2 haftalık tedavi süresinin bitiminden hemen sonra kendi bildirdikleri diz fonksiyonlarında iyileşmelerle sonuçlandığı gösterilmiştir (41).

Diğer ()**

AAOS, diz OA'lı hastalarda ağrıyı azaltmak ve işlevi iyileştirmek için normal bakıma ek olarak aşağıdaki tedavi seçeneklerinin uygulanabileceğini bildirmiştir. Ayrıca uygulayıcıların, bu tavsiyeyi yerine getirirken çok az kısıtlama hissetmesi, klinik yargıda bulunması, faydalar ile potansiyel zararlar arasındaki dengeyi açıklayan veya belirlemeye yardımcı olan ortaya çıkan kanıtlara karşı tetikte olunması gerektiğine değinmiştir. Ek olarak hasta tercihinin önemli bir etkisinin de olması gerektiği vurgulanmıştır (38).

- Masaj
- Lazer tedavisi
- Akupunktur
- Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı
- Perkütan elektriksel sinir stimülasyonu - Atımlı elektromanyetik alan tedavisi
- Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Parasetamol (Asetaminofen) (**)**

Parasetamol ve/veya topikal nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'lar) diz OA'nın farmakolojik tedavisinde ilk seçeneklerden biridir (37).

NSAİ İlaçlar (**)**

Diz OA farmakolojik tedavisinde parasetamol ve/veya topikal NSAİİ'lar; oral NSAİİ'lar, siklo-oksijenaz 2 (COX-2) inhibitörleri veya opioidlerden önce düşünülmelidir. OA tedavisinde en güncel rehberlerden biri olan ve 2019 yılında ACR tarafından kalça, diz ve el OA için önerilerin bulunduğu tedavi kılavuzunda da diz OA olan hastalarda topikal NSAİİ kullanımı güçlü öneri olarak karşımıza çıkmaktadır (37). NSAİİ'ların topikal uygulanması gastrointestinal yan etki riskini azaltmanın basit ve etkili bir yoludur (42).

Parasetamol veya topikal NSAİİ'lerin ağrının giderilmesinde yetersiz kaldığı durumlarda oral bir NSAİİ ile tedaviye devam edilmesi ve buna gastroprotektif bir tedavinin (proton pompa inhibitörü gibi) eklenmesi önerilmektedir (43).

Topikal diklofenak 70-81 mg/gün, sistemik maruziyetin azalması ve daha düşük doz nedeniyle etkili ve genellikle daha güvenli görünmektedir ve diz OA için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak düşünülmelidir (44).

Tüm oral NSAİİ'lar/COX-2 inhibitörleri benzer güçte analjezik etkilere sahiptir, ancak potansiyel gastrointestinal, karaciğer ve kardiyorenal toksisiteleri farklıdır; bu nedenle ajanı ve dozu seçerken, yaş dahil olmak üzere bireysel risk faktörlerinin dikkate alınması uygun olacaktır.

Diz ve kalça OA'da NSAİİ, opioid ve parasetamol tedavisinin etkinliği ve güvenliğini araştıran bir meta-analizde 102.829 katılımcıdan oluşan 192 araştırma ve 90 farklı aktif preparat veya dozu incelenmiştir. Bu çalışmada etoricoxib 60 mg/gün ve diklofenak 150 mg/gün, OA'lı hastalarda ağrı ve fonksiyon için en etkili oral NSAİİ'lar olarak raporlanmıştır. Bununla birlikte, yan etki riskindeki hafif artış nedeniyle, bu tedavilerin komorbiditesi olan hastalar veya uzun süreli kullanım için uygun olmadığına da değinilmiştir. Ek olarak, diklofenak 150 mg/gün için advers olaylara bağlı olarak bırakma riskinin arttığı bildirilmiştir (44).

Opioidler (**)**

OA'lı hastalarda etken maddesi veya dozu ne olursa olsun, opioid tedavisinin klinik yararının, neden olabileceği zarardan daha fazla olmadığı düşünülmektedir (44). Özellikle yaşlı hastalarda opioidlerin kabızlık, üriner retansiyon, sedasyon - hafif kognitif bozukluk ve solunum depresyonu gibi yan etkileri gelişebilir. Solunum depresyonunun derecesi opioidlerin serum düzeyine bağlıdır. Bu yüzden opioid grubu ilaç reçete edilirken hastada oluşabilecek yan etkilerden dolayı sıkı takip ve izlem yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır (45).

Oral/Diyet Takviyeler ()**

AAOS, aşağıdaki takviyelerin hafif ila orta derecede diz OA olan hastalarda ağrıyı azaltmada ve işlevi iyileştirmede yardımcı olabileceğini, ancak kanıtların tutarsız/sınırlı olduğunu ve her takviyenin etkinliğini açıklayan ek araştırmalara ihtiyaç olduğunu bildirmiştir (38).

- Zerdeçal
- Zencefil özü
- Glukozamin
- Kondroitin
- D vitamini

İNTRAARTİKÜLER ENJEKSİYONLAR

Hyaluronik Asit (***)

Diz OA tedavisinde intraartiküler hyaluronik asit uygulamaları tartışmalıdır. Bazı organizasyonlar çok önermezken, bazıları şartlı önermekte, bir kısmı da iyi bir tedavi seçeneği olarak sunmaktadır. Örneğin; ACR hastalığının tedavisinde ilk seçenek olarak önermemekte, ancak önceden uygulanan tedavilere tatmin edici yanıt vermeyen hastalarda şartlı olarak önermektedir (37). Avrupa Osteoporoz ve Osteoartrit Klinik ve Ekonomik Yönleri Topluluğu (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) (ESCEO) çalışma grubu, intraartiküler hyaluronik asitin önceki farmakolojik tedavilere yeterince yanıt vermemiş diz OA'lı hastalarda makul bir alternatif olduğunu ve asetaminofen, NSAİİ'ler gibi geleneksel farmakolojik tedavi yöntemleriyle sürekli veya aralıklı tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalarda ve ayrıca NSAİİ'lerin kullanımını engelleyen komorbiditeleri olan hastalarda diz OA'yı yönetmek için iyi bir silah olabileceğini bildirmektedir (46). PANLAR da farklı moleküler ağırlıktaki hyaluronik asidin eklem içi enjeksiyonunun diz OA tedavisinde faydalı olduğunu savunmaktadır (36),

Maheu ve arkadaşları derlemelerinde; diz OA hastalarında intraartiküler hyaluronik asit uygulamalarının güvenilir ve orta düzeyde semptomatik fayda sağladığını, farmakolojik seçenekler arasında en iyi fayda/risk oranlarından birini sunduğunu, yaşam kalitesini arttırdığını ve total diz protezine giden süreci uzattığını raporlamışlardır (47).

Diz OA'lı hastalarda intraartiküler kortikosterod tedavisini plasebo, intraartiküler hyaluronik asit ve eklem içi lavaj ile karşılaştıran çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede; intraartiküler kortikosteroidlerin kısa vadeli yararının iyi olduğu ve çok az yan etki bildirildiği raporlanmıştır. Aynı çalışmada, hyaluronik asit ürünlerine verilen yanıtın daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca kortikosteroidler ve hyaluronik asit ürünlerinin karşılaştırılmasında, genel olarak enjeksiyondan bir ila dört hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığına ancak enjeksiyondan sonraki beş ila 13 hafta arasında, hyaluronik asit ürünlerinin WOMAC OA indeksi, Lequesne indeksi, ağrı ve hareket açıklığı açısından intraartiküler kortikosteroid tedavisine göre daha üstün olduğuna değinilmiştir (48).

Kortikosteroidler (***)

Diz OA olan hastalarda ağrının giderilmesinde PANLAR, ACR ve EULAR kılavuzlarında intraartiküler glukokortikoid kullanımına yönelik öneriler mevcuttur

(38,39,49). İntraartiküler kortikosteroid kullanımının ağrı ve fonksiyon üzerinde plaseboya göre daha etkili olduğu; kortikosteroid kullanan katılımcıların advers olay yaşama olasılığının plaseboya göre %11 daha az olduğu ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kortikosteroidlerin yaşam kalitesi üzerinde bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunamadığı bildirilmiştir (37).

Genel olarak intraartiküler tedaviler sırasında mutlaka asepsiye dikkat edilmelidir. İntraartiküler enjeksiyon sonrası septik artrit riski çok düşüktür. Bununla birlikte, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu sonrası septik artrit için risk tahminleri %0,005 ila %0,0002 arasında değişirken, yakın tarihli bir çalışmanın mevcut riskin daha yüksek olabileceğini gösterdiği de bildirilmiştir (50).

Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma) (PRP) ()**

Son yıllarda intraartiküler enjeksiyon tedavileri içinde PRP, hem maliyet etkin hem de güvenilir olması sebebi ile ön plana çıkmaktadır. Li ve arkadaşlarının kalça ve diz OA'da PRP kullanım eğilimini belirlemek amacıyla yaptıkları araştırmada; 2010-2018 yılları arasında, %15'inin kalça OA ve %85'inin diz OA olmak üzere toplam 3.884 PRP enjeksiyonunun uygulandığı bildirilmiştir. PRP enjeksiyonlarının 100.000 hasta başına, kalça ve diz OA için yıldan yıla ortalama sırasıyla %53 ve %12 arttığı ve en yüksek enjeksiyon insidansının 44 yaşından küçük hastalarda olduğu gözlenmiştir (51).

Genel olarak, sonuçlar PRP'nin en azından kısa vadede (12 aya kadar) OA için semptomatik fayda sağlama potansiyeline sahip güvenli bir tedavi olduğunu göstermiştir. Daha az şiddetli hastalığı olan daha genç hastaların tedaviye daha duyarlı olabileceği bildirilmektedir (52).

CERRAHİ TEDAVİ

Konservatif tedaviye cevap alınamayan diz OA olgularında ağrının giderilmesi, eklem fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin arttırılmasında hızlı bir iyileşme sağlayacağı için çeşitli cerrahi tedavi seçeneklerinden faydalanılabilir.

Artroskopi (*)**

Artroskopik debridman ve lavaj, diz OA tedavisinde sık uygulanan girişimlerden bir tanesidir. Başarılı sonuç elde edilirse daha büyük girişim olan osteotomi veya artroplasti ileri yaşlara ertelenmiş olur (53).

Tibial Osteotomi ()**

Diz osteoartriti olup artroplasti endikasyonu için nispeten genç hastalarda, revizyon oranı düşük, "diz koruma" anlayışına dayanan diz çevresi osteotomisi, alternatif bir cerrahi tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Diz osteotomi uygulaması

alt ekstremité aksının düzeltilmesini sağlayan bir işlemdir. Bu uygulama ile alt ekstremité kuvvet yatağının mekanik hattı düzeltilmiş olur, normal anatomik yapı korunur ve diz ekleminin fonksiyonel iyileşmesi sağlanır (54).

Dizde tek kompartmanlı osteoartriti olan hastalarda osteotomiyi diğer tedavilerle karşılaştıran, 21 randomize kontrollü klinik çalışmanın ve 1.065 hastanın dahil edildiği derlemede; valgus yüksek tibial osteotominin, dizin medial kompartman osteoartriti olan hastalarda ağrıyı azalttığı ve diz fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada, osteotominin unikondiler diz artroplastisi veya konservatif tedaviden daha etkili olup olmadığını gösteren bir kanıtı rastlanmadığına da değinilmiştir. (55).

Hemiartroplasti (Unikondiler diz artroplastisi)

Diz osteoartriti cerrahi tedavisinde; unikondiler diz artroplastisi, osteotomi veya total diz protezi endikasyonu kararı bireysel olarak verilir. Dizdeki kıkırdak dejenerasyonunun derecesi, hastanın yaşı, kilosu ve aktivite talepleri bu kararda etkilidir (56).

Literatürde; unikondiler diz artroplastisi sonrası, aynı gün taburculuk avantajının olduğunu (57), 60 yaş ve altındaki hastaların normal fiziksel aktivitelerine dönebildikleri hatta birçoğunun yüksek aktivite düzeylerine ulaştığını (58), 10 yıllık ve 15 yıllık sağ kalım oranlarının %90'ın üzerinde olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (59).

Rodriguez-Merchan ve Gomez-Cardero'nun unikondiler diz artroplasti endikasyon, teknik sorunlar ve sonuçlarını değerlendirdikleri derlemede; unikondiler diz artroplastinin total diz artroplastisine göre en büyük avantajının, genç hastalarda daha yüksek memnuniyet oranı ve beklentilerin (işe dönüş ve spora dönüş) karşılanması yönünde olduğu sonucuna varılmıştır (59).

Total diz artroplastisi

Total diz artroplastisi konservatif tedaviye cevap vermeyen diz OA olgularında alternatif bir tedavi seçeneğidir. Alman Ulusal Sağlık Hizmeti Sunucuları derneklerinin uzlaşma panelinde; diz OA olan hastalarda total diz protezi uygulanması için 5 temel endikasyon kriteri üzerinde anlaşmaya varılmıştır (60):

1. En az 3-6 aydır aralıklı (haftada birkaç kez) veya sürekli diz ağrısı,
2. Yapısal diz hasarının (osteoartrit, osteonekroz) radyolojik teyidi,
3. En az 3-6 aylık farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi dahil konservatif tedaviye yetersiz yanıt,
4. Diz hastalığının hastanın yaşam kalitesi üzerinde en az 3-6 ay olumsuz etkisi,
5. Diz hastalığından dolayı hasta tarafından bildirilen acı/hastalıklıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak; diz OA yönetiminde mevcut kanıta dayalı pek çok kılavuz eşliğinde tedavi yaklaşımları planlanabilir. Ancak tedavi şeması düzenlenirken kanıta dayalı bir tavsiyenin yanında, hekimin kendi klinik tecrübeleri, mevcut kaynaklar ile hastalarının ve hasta ailelerinin istekleri de göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytyvyak E, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. BMC Public Health 2015;15:1195. doi: 10.1186/s12889-015-2529-0
2. M. H. Atkinson. Osteoarthritis. Can Fam Physician 1984;30:1503-1507.
3. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull 2013;105(1):185-199. doi: 10.1093/bmb/lds038
4. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. Rheum Dis Clin N Am 2013;39(1):1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004
5. Kwiatkowski K, Płomiński J. Gonarthrosis-pathomechanism and diagnosis. Pol Merkur Lekarski 2004;17(100):415-419.
6. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. Clin Geriatr Med 2010;26(3):355-369. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001.
7. Bodur H. Dünyada ve Türkiye'de osteoartrite güncel bakış; epidemiyoloji ve sosyoekonomik boyut. Turkish Journal of Geriatrics 2011;Özel Sayı 1:7-14.
8. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2008;59(9):1207-1213. doi: 10.1002/art.24021.
9. Spitaels D, Mamouris P, Vaes B, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in general practice: a registry-based study. BMJ Open 2020;10:e031734. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031734
10. Muraki S, Oka H, Akune T, et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(9):1137-1143. doi: 10.1016/j.joca.2009.04.005.
11. Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. J Bone Joint Surg Am 2015;97(17):1386-1397. doi: 10.2106/JBJS.N.01141.
12. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. Rheumatol Int 2005;25(3):201-204. doi: 10.1007/s00296-003-0415-z.
13. Yeşil H, Hepgüler S, Öztürk C, et al. Kırk yaş ve üstü bireylerde semptomatik diz, el ve kalça osteoartritinin görülme sıklığı: İzmir ilinde yapılan bir çalışma. Acta Orthop Traumatol Turc 2013;47(4):231-235.
14. Ceyhan E, Gursoy S, Akkaya M, et al. Toward the Turkish National Registry System: A Prevalence Study of Total Knee Arthroplasty in Turkey. J Arthroplasty 2016;31(9):1878-1884. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.033.
15. Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. E Clinical Medicine 2020;29-30:100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
16. Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 1987;30(8):914-918. doi: 10.1002/art.1780300811.
17. Tanchev P. Osteoarthritis or Osteoarthritis: Commentary on Misuse of Terms. Reconstructive review 2017;7(1):45-46. doi: https://doi.org/10.15438/rr.7.1.178
18. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2008;59(9):1207-1213. doi: 10.1002/art.24021.
19. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. Caspian J Intern Med 2011;2(2):205-212.

20. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(5):471-478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
21. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(9):152-162. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152.
22. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(11):625-635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
23. Koç B, Boyraz İ, Sarman H. Gonartrozun Patofizyolojisi ve Klinik Değerlendirilmesi. *Abant Medical Journal* 2015;4(4):413-419. doi: 10.5505/abantmedj.2015.04274
24. Torres L, Dunlop DD, Peterfy C, et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1033-1040. doi: 10.1016/j.joca.2006.03.015.
25. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115-2126. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
26. Lukusa A, Malemba JJ, Lebughe P, et al. Clinical and radiological features of knee osteoarthritis in patients attending the university hospital of Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Pan Afr Med J* 2019;34:29. doi: 10.11604/pamj.2019.34.29.11283.
27. Peat G, Duncan RC, Wood LR, et al. Clinical features of symptomatic patellofemoral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R63. doi: 10.1186/ar3779.
28. National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoarthritis: Care and Management in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Feb.
29. Skou ST, Koes BW, Grønne DT, et al. Comparison of three sets of clinical classification criteria for knee osteoarthritis: a cross-sectional study of 13,459 patients treated in primary care. *Osteoarthritis Cartilage* 2020;28(2):167-172. doi: 10.1016/j.joca.2019.09.003.
30. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):483-439. doi: 10.1136/ard.2009.113100.
31. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-1049. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>
32. O'Brien M. Clinical anatomy of the patellofemoral joint. *Int Sport Med J* 2001;2(1):1-8.
33. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
34. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(8):1886-1893. doi: 10.1007/s11999-016-4732-4.
35. Tuncer T, Çay HF, Kaçar C, et al. Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. *Turkish Journal of Rheumatology(.)Archives of Rheumatology* 2012;27(1):1-17. doi: 10.5606/tjr.2012.001
36. Rillo O, Riera H, Acosta C, et al. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *J Clin Rheumatol* 2016;22:345-354. doi: 10.1097/RHU.0000000000000449.
37. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheumatology* 2020;72(2):220-233. doi: 10.1002/acr.24131.
38. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2022;30(9):e721-e729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233.
39. Marks R. Knee osteoarthritis and exercise adherence: a review. *Curr Aging Sci* 2012;5(1):72-83. doi: 10.2174/1874609811205010072.
40. Raposo F, Ramos M, Lúcia Cruz A. Effects of exercise on knee osteoarthritis: A systematic review. *Musculoskeletal Care* 2021;19(4):399-435. doi: 10.1002/msc.1538.
41. Pollard H, Ward G, Hoskins W, et al. The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *J Can Chiropr Assoc* 2008;52(4):229-242.

42. Steinhilber J, Bock F, Stöve J, et al. Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: Special considerations of the new German guideline. *Orthop Rev (Pavia)* 2018;10(4):7782. doi: 10.4081/or.2018.7782
43. NICE. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG226] Published: 19 October 2022 05.01.2022 tarihinde <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226> adresinden ulaşılmıştır)
44. BR da Costa, V Pereira T, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321
45. Chau DL, Walker V, Pai L, et al. Opiates and elderly: Use and side effects. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):273-278. doi: 10.2147/cia.s1847
46. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253-263 doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
47. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019;48(4):563-572. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.002
48. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub2
49. Uson J, Rodriguez-Garcia SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis* 2021;80(10):1299-1305. doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220266.
50. Geirsson AJ, Statkevicius S, Víkingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis* 2008;67:638-643. doi: 10.1136/ard.2007.077131.
51. Li AK, Stavrakis AI, Photopoulos C. Platelet-rich plasma use for hip and knee osteoarthritis in the United States. *The Knee* 2022;39:239-246. doi: 10.1016/j.knee.2022.06.006.
52. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(5):24. doi: 10.1007/s11926-017-0652-x.
53. Kılıç B, Turhan Y, Demiroğlu M, et al. Diz Osteoartriti'nde Cerrahi Tedavi Yöntemleri. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg* 2016;6(2):135-138.
54. Peng H, Ou A, Huang X, et al. Osteotomy Around the Knee: The Surgical Treatment of Osteoarthritis. *Orthopaedic Surgery* 2021;13(5):1465-1473. doi: 10.1111/os.13021.
55. Brouwer RW, Huizinga MR, Duivenvoorden T, et al. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(12):CD004019. doi: 10.1002/14651858.
56. Kozinn SC, Scott RD. Surgical Treatment of Unicompartamental Degenerative Arthritis of the Knee. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1988;14(3):545-564. doi: 10.1016/S0889-857X(21)00865-6
57. Bradley B, Middleton S, Davis N, et al. Discharge on the day of surgery following unicompartamental knee arthroplasty within the United Kingdom NHS. *Bone Joint J* 2017;99-B:788-792. doi: 10.1302/0301-620X.99B6.BJJ-2016-0540.R2.
58. Walker T, Streit J, Gotterbarm T, et al. Sports, physical activity and patient-reported outcomes after medial unicompartamental knee arthroplasty in young patients. *J Arthroplasty* 2015;30:1911-1916. doi: 10.1016/j.arth.2015.05.031.
59. Rodríguez-Merchán EC, Gómez-Cardero P. Unicompartamental knee arthroplasty: Current indications, technical issues and results. *EFORT Open Rev.* 2018 Jun 6;3(6):363-373. doi: 10.1302/2058-5241.3.170048.
60. Schmitt J, Lange T, Günther K-P, et al. Indication Criteria for Total Knee Arthroplasty in Patients with Osteoarthritis - A Multi-perspective Consensus Study. *Z Orthop Unfall* 2017;155(5):539-548. doi: 10.1055/s-0043-115120.