

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**DİZ OSTEOARTRİT TANILI KÖK HÜCRE
TEDAVİSİ UYGULANMIŞ HASTALARDA DİZ
EGZERSİZ FONKSİYONU SKORLAMALARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.29

ÖZDEN CERTEL

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 130103



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİZ OSTEOARTRİT TANILI KÖK HÜCRE TEDAVİSİ UYGULANMIŞ
HASTALARDA DİZ EGZERSİZ FONKSİYONU SKORLAMALARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
YL-22.29

ÖZDEN CERTEL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ZEKİNE PÜNDÜK

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 130103

BALIKESİR
2022



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
Özden CERTEL tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan
**“Diz Osteoartrit Tanılı Kök Hücre Tedavisi Uygulanmış Hastalarda Diz Egzersiz
Fonksiyonu Skorlamalarının Retrospektif Olarak İncelenmesi”**

başlıklı tez çalışması,

Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/08/2022

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Hürmüz KOÇ
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. Zekine PÜNDÜK
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Doç. Dr. Özkan IŞIK
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 31/08/2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

19/08/ 2022

İmza

Özden CERTEL

İTHAF

Bu çalışmayı, beni her zaman daha iyi olmaya ve kariyerimi başarılı bir şekilde gerçekleştirmeye iten koşulsuz destekleri için tüm aileme büyük bir sevgiyle adıyorum. Her gün evden ayrılırken bana iyi dileklerini ileten, geleceğe dair yeni umutlar taşıyan ve kendini dünyayı güzelleştirmeye adayan canım çocuklarım, hayattaki en kıymetlilerime ithaf ediyorum.

Oğlum Hakan ve Kızım Melek'e...

TEŐEKKÜR

Çalıőmamda bana yol gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danıőmanım sayın Doç. Dr. Zekine PÜNDÜK'e,

Eğitim hayatım boyunca bilgileriyle bana ışık tutan, yüreklendirici sözleriyle bana akademik yolda yürüme őevki kazandıran tüm hocalarıma,

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalıőmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan Sayın Op. Dr. Nuri MENEKŞEOĞLU'na ve Uzm. Dr. Kemal CANER'e ve değerli Balıkesir Devlet Hastanesi personeline,

Yaőamım boyunca beni destekleyen, hakkını asla ödeyemeyeceğim canım annem Nafize őentürk Coőkun'a,

Eğitim hayatım boyunca başarılarımı borçlu olduğum, bana inançları ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme; babam Ömer Lütfi Coőkun'a, eőim Op. Dr. İsmail CERTEL'e, oğlum Hakan CERTEL'e ve kızım Melek CERTEL'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dizin Anatomisi	4
2.2. Osteoartrit.....	6
2.2.1. Osteoartrit Kavramı	8
2.2.2. Osteoartrit için Güncel Terapötikler.....	10
2.2.3. Risk Faktörleri.....	12
2.2.4. Teşhis.....	14
2.2.5. Klinik Özellikleri.....	15
2.2.6. Osteoartritte Subkondral Kemik.....	17
2.2.7. Osteoartrit İçin Terapötik Stratejiler	17
2.3. Sarkopeni Tanımı	18
2.4. Kök Hücre Kavramı	19
2.4.1. Kök Hücrelerin Özellikleri.....	20
2.5. Mezenkimal Kök Hücre	20
2.5.1. Mezenkimal Kök Hücrelerin İzolasyonu ve Karakterizasyonu	21
2.5.2. Mezenkimal Kök Hücrelerin Farklılaşma Potansiyeli	21
2.5.3. Mezenkimal Kök Hücrelerin Kondrojenik Genleşme Potansiyeli ve Osteoartrit Tedavisi.....	22
2.5.4. Diz Osteoartritte Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi	22
2.5.5. Osteoartritte Kıkırdak Rejenerasyonu İçin Mezenkimal Kök Hücrelerin Tedavinin İşlevleri	24
2.5.6. Mezenkimal Kök Hücre Tabanlı Tedavinin Güvenliği.....	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	26
3.2. Veri Toplama Araçları	27
3.2.1. Diz Değerlendirme Formu.....	28
3.2.2. Berg Denge Ölçeği (BDÖ).....	28
3.2.3. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT).....	28
3.2.4. Western Ontarioand McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).....	29
3.2.5. 30 Saniye Kalk Otur Testi	29
3.2.6. Visual Analogue Scale- Ağrı (VAS).....	30
3.2.7. Diz Egzersiz Reçetesi.....	30
3.2.8. Adım Uzunluğu	33
3.2.9. 6 Dakika Yürüme Testi (6 DYT)	34
3.3. Verileri Analizi	34
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	35
4.BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
6.1. Sonuçlar	48
6.2. Öneriler	48
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	58
EKLER	59
EK-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	59
EK-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	60
EK-3: Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Ön İzin Formu	62
EK-4: Balıkesir Devlet Hastanesi Araştırma İzni	63

ÖZET

DİZ OSTEOARTRİT TANILI KÖK HÜCRE TEDAVİSİ UYGULANMIŞ HASTALARDA DİZ EGZERSİZ FONKSİYONU SKORLAMALARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Adipoz doku hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, yaşam boyu sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur. Adipoz doku salgıladığı enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonlarla biyolojik fonksiyonlar ve özellikle enerji metabolizmasının düzenlenmesinde çok önemli bir yere sahiptir.

Bu çalışmada, adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanmış, rutin diz egzersizi verilmiş hastalarda diz fonksiyonelliğinin fiziksel test skorlamalarıyla etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya kök hücre tedavisi almış 25 hastanın dosyaları, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerini içeren, Diz Değerlendirme Formu, Berg Denge Ölçeği, Zamanlı Kalk ve Yürü Testi, Western Ontarioand McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ve Visual Analogue Scale (VAS) gibi dizin fonksiyonel kapasitesini değerlendiren test skorlamaları ve egzersiz reçetesi kayıtlarına ulaşılarak toplanmıştır. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası 1. ve 2. kez olmak üzere bir ay ara ile diz fiziksel fonksiyon ölçümleri karşılaştırıldı.

Dominant ve non-dominant eklem hareket açıklığı operasyon öncesine göre anlamlı olarak gelişti ($p<0.001$). Diz ekleminde Ağrı ve Yorgunluk VAS değerlendirildiğinde, operasyon sonrası ölçümlerin, operasyon öncesine göre anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). 30 sn kalk-otur ve 6 dk yürüme testi sonuçları operasyon sonrasında anlamlı bir şekilde hızlanmıştır ($p<0.001$). BERG ve WOMAC toplam skorlarının takip eden ölçümlerde anlamlı olarak geliştiği tespit edildi ($p<0.001$). BERG ölçeğinde yönergenin gelişimi, ölçümler arasında 3. ve 10. yönergeler hariç, operasyon sonrası 1. ölçümde operasyon öncesi ölçüme göre anlamlı olarak gelişmiştir ($p<0.001$). Operasyon sonrası bazı BERG skorlaması yönergelerinde özellikle rotasyonel denge özelliklerinde anlamlı olarak gelişim göstermediği tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Sonuç olarak, kök hücre tedavisi uygulanmış hastalarda verilen fizik tedavi programının; diz eklem ağrısını azalttığı, genel denge özelliklerini ve diz eklem

fonksiyonlarını olumlu yönde geliştirdiği tespit edilmiş, ancak rotasyonel denge özelliklerinde anlamlı bir gelişim sağlamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Diz, egzersiz, fizik tedavi, fonksiyonel testler, kök hücre, osteoartrit.

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE STUDY ON KNEE EXERCISE FUNCTION SCORINGS IN PATIENTS WHO UNDERWENT STEM CELL TREATMENT UPON DIAGNOSIS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Depending on its energy need and consumption, adipose tissue is a tissue that shows continuous volume variability throughout life in terms of cell number and size. Adipose tissue has a very important place in the regulation of biological functions and especially energy metabolism due to the enzymes, cytokines, growth factors and hormones it secretes.

In the current study, the effect of knee functionality in patients who received adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy and routine knee exercise was evaluated through physical test scores.

Within the scope of the study, information including the files of 25 patients who received stem cell therapy, their evaluations before and after the treatment, test scoring tools assessing the functional capacity of the knee such as Knee Evaluation Form, Berg Balance Scale, Timed Up and Go Test, Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) and Visual Analogue Scale (VAS) and exercise prescription records were accessed and gathered. Knee physical function measurements of the patients were compared, once before and after the operation, with an interval of one month.

Dominant and non-dominant range of motion improved significantly compared to the motion prior to the operation ($p < 0.001$). Pain and Fatigue VAS in the knee joint were evaluated and postoperative measurements were found to be significantly reduced compared to preoperatively ($p < 0.001$). 30 sec stand-sit and 6 min walk test results were significantly accelerated after the operation ($p < 0.001$). BERG and WOMAC total scores have been observed to develop significantly in the following measurements ($p < 0.001$). The development of the items in the BERG scale was significantly improved at the 1st postoperative measurement compared to the preoperative measurement, except for the 3rd and 10th items between measurements ($p < 0.001$). It was determined that there was no significant improvement in some of the post-operative BERG scoring guidelines, especially in rotational balance characteristics, after the operation ($p > 0.05$).

In conclusion, it was determined that the physical therapy program applied to the patients who received stem cell therapy reduced knee joint pain, improved general balance characteristics and knee joint functions positively, but did not provide a significant improvement in rotational balance characteristics.

Keywords: *Knee, exercise, physiotherapy, functional tests, stem cell, osteoarthritis.*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: Amerikan College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Koleji)
ADAMTS	: A Disintegrin And Metalloproteina- Se With Thrombospondin
BDÖ	: Berge Denge Ölçeği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COMP	: Cartilage Oligomeric Matrix Protein
COX-2	: Spesifik Siklooksijenaz-2
CTX	: C-terminali Çapraz Bağlı Telopeptid
DDR	: Diskoidin Domain Reseptör
DFSC	: Dental folikül hücreleri
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EHA	: Eklem Hareket Açıklığı
EKH	: Embriyonik Kök Hücre
EULAR	: European League Against Rheumatism
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HKH	: Hematopoietik Kök Hücreler
HLA-DR	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IL	: İnterlokin
ISCT	: Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği
iPS	: İndüklenmiş pluripotent kök Hücreleri
KL	: Kellgren-Lawrance
MKH	: Mezenkimal Kök Hücreler
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MSC	: Mezenkimal Kök Hücreler
NO	: Nitrik Oksit
NSAII	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OA	: Osteoartrit
OARSI	: Osteoarthritis Research Society International
PGE2	: Prostoglandin
PSC	: Pluripotent Kök Hücre

RA	: Romatoid Artrit
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TDA	: Tanılayıcı Dallanmış Ağaç Tekniği
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimisyanonu
TGF- β	: Büyüme Hormonu-Beta
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TRASD	: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analogue Scale- Ağrı
WOMAC	: Western Ontarioand McMaster Universities Osteoarthritis Index
ZKYT	: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Osteoartrit İçin Risk Faktörleri	13
Tablo 2.2. Osteoartritin Teşhis Araçları.....	15
Tablo 2.3. Diz Osteoartrit İçin ACR Klinik Sınıflandırma Kriterleri	16
Tablo 2.4. Osteoartrit Tanısı İçin Biyobelirteçler	17
Tablo 2.5. Osteoartrit İçin Mevcut Terapötik Stratejiler.....	18
Tablo 3.1. Araştırma Grubuna Katılan Hastaların Demografik Özellikleri.....	27
Tablo 4.1. Operasyon Öncesi Hastaların Diz Fonksiyonel Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	37
Tablo 4.2. Hastaların Operasyon Öncesi ve Sonrası Diz Fonksiyonelliğinin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.3. BERG Denge Ölçeği Yönergelerine Göre Değerlendirilmesi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Osteoartritin Özelliklerini Gösteren Bir Kellgren-Lawrence 3. Derece Dizinin Radyografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleri	7
Şekil 2.2. Osteoartritin Histolojik Özellikleri.	7
Şekil 3.1. 30 Saniye Otur-Kalk Testi	30
Şekil 3.2. Terminal İzometrik (Kuadriseps Femoris) Egzersizi.....	31
Şekil 3.3. Kalça Addüktör İzometrik Egzersizi.	31
Şekil 3.4. Hamstring Kas Grubu İzometrik Egzersizi.....	31
Şekil 3.5. Düz Bacak Kaldırma Egzersizi.	31
Şekil 3.6. Kalça Abduksiyon Egzersizi.....	32
Şekil 3.7. Öne ve Yana Ağırlık Aktarma (Sert Zeminde) Egzersizi.....	32
Şekil 3.8. Dirençli Kuadriseps Femoris Egzersizi.	32
Şekil 3.9. Dirençli Hamstring Kas Grubu Egzersizi.	32
Şekil 3.10. Dirençli Düz Bacak Kaldırma Egzersizi.....	33
Şekil 3.11. Dirençli Kalça Abduksiyon Egzersizi.	33
Şekil 3.12. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi.	34

1. GİRİŞ

Fiziksel, kimyasal ve mekanik faktörlerin etkisiyle yükü taşıyan eklemlerde gelişen osteoartrit (OA), kıkırdak dejenerasyonu, osteofit oluşumu, mobilitede bağımlılık, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık ile görülen, kronik, ağrılı, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir eklem hastalığıdır (Schöler, 2007; Can, 2014). Diz osteoartriti, tüm cinsiyetleri, yaşları ve ırkları etkileyen, ancak en yaygın olarak yaşlılarda ve obez kişilerde bilinen kronik, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Bağ dokusunun dejeneratif bir hastalığı olan osteoartrit, esas olarak eklem kıkırdağını etkiler (Gupta vd., 2012). Semptomlar eklem ağrısı, sertlik ve hassasiyeti içerebilir. Ayrıca kıkırdak maddesi azaldıkça kemik yüzeyi de etkilenebilir. Bu, osteofitlerin (kemik spurları) gelişmesine ve doğrudan kemik-kemik temasına neden olur. Eklem sertliğine ek olarak, hasta eklem hareketini en aza indirerek ağrıdan kaçınmaya çalışır, bu da kas atrofisine ve bağların gevşekliğine yol açmaktadır (Chaganti ve Lane, 2011; Felson, 2006). Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) üzerine ilk çalışma, 1966'da, kobay kemik iliği ve dalak hücrelerinden kemik oluşturan hücreleri kültürleyen Fridenshtein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Pittenger vd., 2019). Daha sonraki çalışmalar, MSC'leri osteoblastlar, kondrositler ve adipositler gibi mezodermden türetilen hücrelere farklılaşabilen klonojenik progenitör hücreler olarak karakterize etmiştir (Friedenstein vd., 1987; Gomez-Salazar vd., 2020). Diz osteoartrisinde günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri; farmakolojik/farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri ve cerrahi tedavi yöntemleridir. Bununla birlikte, intraartiküler steroid ve hyaluronik asit uygulamaları, kondroprotektif ilaçlar ve kök hücre uygulamaları sıkça kullanılmaktadır (Pavelka vd., 2003).

Song vd. (2020)'nin meta-analizin sonuçları, MSC tedavisinin OA'lı hastalarda VAS ve WOMAC skorunu önemli ölçüde azaltabileceğini ve ayrıca diz fonksiyonunu ve yaşam kalitesini iyileştirebileceğini göstermiştir. Zhu vd. (2017), MSC'lerin etki mekanizmasının, kök hücrelerin parakrin etkisine bağlanabilir olduğunu göstermiştir. MSC'lerin en büyük avantajı, kıkırdağı iyileştirebilmeleri ve hatta onarabilmeleridir,

hasarlı kıkırdağın yenilenmesine izin vererek, MSC'lerin dizde enjeksiyonunun gelecekte ana tedavi haline gelmesinin en büyük nedenlerinden biridir (Im, 2018).Diğer çalışmalar, MSC'lerin eklem kondrositlerinin proliferasyonunu ve anabolik aktivitesini uyardığını veya kök hücrelerin/progenitör hücrelerin alımını ve kıkırdak farklılaşmasını desteklediğini göstermiştir (Saulnier vd., 2015). Çoğu MSC, vücutta nadiren hücrel bağışıklık tepkilerine neden olan ve yan etkilere neden olan düşük immünojenik hücrelerdir (Riester vd., 2017; Iijima vd., 2018; Kamei vd., 2018). 7 yıla kadar takip süresi boyunca MSC enjeksiyonu üzerine yapılan bir çalışmada, hastalarda herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir (Park vd.,2017).MSC'ler periosteum, trabeküler kemik, sinovyum, iskelet kası, tendon, gövde ve dişler dahil olmak üzere dokularda yaygın olarak dağılmışlardır (Barry ve Murphy, 2004; He vd., 2007; Ni vd., 2013).

Kök hücre tedavisi uygulanmış diz OA'li hastalarda şimdiye kadar yapılan tedavi yaklaşımlarından; Freitag vd. (2019), ağrı ve fonksiyonel düzeyini araştırmışlar ve yaşam kalitesinin üzerine olumlu etkileri olduğu bulmuşlardır. Dinçer vd. (2008), fiziksel tedavi programı ile egzersiz programının denge üzerindeki etkisini araştırarak WOMAC ve BERG ölçek değerlerini karşılaştırmışlar, denge fonksiyonunun kazanılmasında ağrı kontrolü ile kombine edilen egzersiz programının daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Sallı vd. (2006) ise hastaların VAS ve WOMAC ile ağrı ve fonksiyonel kapasitelerini incelemiş, ölçeklerden aldıkları puanlara göre ağrı düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Deyle vd. (2005) ise ev egzersiz programının etkinliği karşılaştırmışlardır ve hastalar için ev egzersiz programının daha faydalı olduğu bulunmuşlardır. Bennel vd. (2014), egzersizin ağrı ve fiziksel fonksiyonellik üzerine etkisini incelemişler, klinik sonuçlarda karşılaştırılabilir iyileşmeler gözlemlemişlerdir. Parisa vd. (2015), diz OA hastalarda geleneksel konservatif tedavi ile kombinasyon halinde en basit ve en ucuz egzersiz protokollerinin kısa ve uzun vadeli etkilerini araştırmışlardır ve diz çevresindeki kaslar için aerobik olmayan egzersizlerin, medikal tedavi, akupunktur ve diz OA modaliteleri gibi diğer terapötik müdahalelerin etkisini artırabileceğini bulmuşlardır. Li vd. (2020), Ekim 2018'e kadar olan PubMed, Embase ve Cochrane Library elektronik veritabanlarını taramışlar ve ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyonu %95 güvenilir aralıkla ortalama farklılıklarını araştırmışlardır ve trombositten zengin plazma ile kombine edilen hyaluronik asitin, sertlik ve fiziksel fonksiyonu iyileştirmede en iyi etkinliği

gösterdiğini bulmuşlardır. Newberry vd. (2017), hangi tür müdahalelerin hangi hastalar için en etkili olduğunu belirlemek için uygun karşılaştırma gruplarına daha fazla dikkat ve daha uzun süreli daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu söylemişlerdir.

Yapılan çalışmalara göre, halen kullanılan tedavi tekniklerinde kesin iyileşmeye yönelik sonuçların elde edilemediği görülmektedir. Bu bağlamda, bu çalışmada MSC kök hücre tedavisi; hastaların diz fonksiyonelliğini, denge özelliklerini artırarak, ağrı düzeyini azaltıp, egzersizle birlikte tedavinin başarı düzeyini arttıracak hipotezine dayanarak, çalışmadaki amacımız, MSC kök hücre tedavisi uygulanmış diz OA'li hastalarda rutin olarak verilen diz egzersizlerinin, diz fonksiyonelliğini, denge ve ağrıyı fiziksel test skorlamalarıyla (WOMAC, Berg Denge Ölçeği, VAS, Zamanlı Kalk ve Yürü Testi) değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dizin Anatomisi

Diz eklemi, vücudun en büyük ve en karışık eklemlerindedir. Büyük sinovyum ve mekanik etkilere daha sık maruz kalması nedeniyle yaralanma, inflamatuvar, enfeksiyöz olaylara duyarlıdır (Çalış vd., 2017; Da Silva ve Woolf, 2010).

Diz eklemine proksimal tibia, distal femur ve bir sesamoid kemik olan patella oluşturur. Diz eklemi; femur ve tibia arasında iki kondiler tip, patella ile femur arasında sellar tip olmak üzere üç eklemden oluşur. Eklem tipi ginglimus olarak adlandırılır (Çalış vd., 2017). Transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılırken, diz fleksiyonda iken abdüksiyon ve addüksiyon, aynı zamanda internal ve eksternal rotasyon hareketleri yapılır (Möhür, 2015; Yavuz, 2016).

Dizin stabilitesini kemik yapılardan çok kapsül, bağlar ve kas yapıları sağlar. Eklem fonksiyon ve stabilitesi, kemik, eklem kapsülü, menisküs ve diz çevresindeki bağlar gibi statik yapılar ile kas ve tendonlar gibi dinamik yapılar tarafından sağlanır (Tandoğan ve Alparslan, 1999).

Eklem kapsülü, tibia ve femurun eklem yüzeyi ile patellayı tamamen kapsar. Eklem kapsülü fibröz bantlar ile desteklenmiştir (Çalış vd., 2017). Bağ yapıları iç ve dış olarak iki gruba ayrılabilir. Dış bağlar patellar, medial ve lateral kollateral ligamanlardan oluşur. Eklem stabilizasyonunda en aktif rolü olan bağ patellar ligamandır. Medial kollateral ligaman, eklemden medial stabilizasyonu sağlar ve lifleri medial menisküsle bağlantılıdır. Yaralanması durumunda medial menisküs hasarı da oluşabilir. Lateral kollateral ligaman ise varus streslerine karşı stabilizasyonu sağlayan en önemli yapıdır (Arıncı, 1997).

İç bağlar ön ve arka çapraz bağlardır. Ön çapraz bağ üstte ve arkada femurun lateral kondilinin iç yüzüne; aşağıda ve önde tibianın interkondiler bölgesine yapışır. Tibianın öne doğru kaymasını engeller. Dizi ekstansiyonda stabilize eder. Arka çapraz bağ tibianın posterior kısmından öne ve iç tarafa doğru uzanarak, femur iç kondilinin dış yüzünde ön bölüme tutunur. Tibianın arkaya kaymasını önler. Fleksiyon ve ekstansiyon sırasında dizde stabilizasyon sağlar. Ön ve arka çapraz bağlar yapılarında mekanoreseptörler bulundurulur ve bu reseptörler sayesinde propriosepsiyon duyusunun sağlanmasında önemli rol alırlar (Ege, 1998).

Diz eklemi içerisinde fibröz kıkırdak yapısında tibia ve femur eklem yüzeyini kısmen ayıran menisküs yapıları vardır. Avasküler yapılardır. Menisküsler, tibia ile femur arasındaki mekanik yükü absorbe etmeye, eklem elastisitesini arttırmaya ve hareket boyunca sürtünmeyi azaltmaya yardım ederler (Çimen, 1994).

Diz eklemine ekstansiyon hareketini kuadriceps femoris kası yaptırır. Bu kas Musculus(m) rectus femoris, m.vastus lateralis, m.vastus medialis, m.vastus intermedius olmak üzere dört kasın birleşmesinden oluşur. Nervus Femoralis tarafından innerve olur ve kalça fleksiyonu, diz ekstansiyonu yaptırır (Çalış vd., 2017). Hamstring grubu kaslar dizin fleksiyon hareketinden sorumludur. Bu kaslar m.semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoridir. İç rotasyonu sağlayan kaslar; m.popliteus, m.semitendinosus, m. sartorius, m.semimembranosus ve m.gracilistir. Dış rotasyonu sağlayan kaslar; m. biceps femoris ve m.tensor fascia latadır. Dizin önünde yer alan; m.rectus femoris, m.sartorius, m.vastus medialis, m.vastus intermedius, m.vastus lateralis kasları, nervus femoralisin motor dalları ile innerve olur (Arman, 2000; Aydın, 1999).

Dizin arkasındaki popliteal bölgede sinir innervasyonu; obturator sinir ve siyatik sinir tarafından sağlanır. L2-4 sinir kökünden çıkan obturator sinir, adduktor kasları innerve eder. Obturator sinirin superfisial dalı, adduktor longus, brevis ve gracilis kaslarına; posterior dalı ise, obturator eksternus, adduktor magnus ve pektineus kaslarına motor dal verir (Çimen, 1987).

Hamstring kas grubunun motor iletimi L4-S3 köklerinden çıkan siyatik sinirle sağlanır. Siyatik sinirin tibial siniri oluşturan dalı; semitendinosus, semimembranosus, biceps femorisin uzun başı ve adduktor magnusun posterior bölgesinin uyarılmasını sağlarken, peroneal siniri oluşturan dalı; biceps femoris kasının kısa başının motor inervasyonunu sağlar (Çimen, 1987; Clarke, 2006). Diz eklemindeki eklem kapsülü ve eklem kıkırdağı duyu lifi taşımaz (Çimen, 1987).

Yüzeyel peroneal sinir m.peroneus longus ve brevisin motor innervasyonu ile ayak sırtı ve baldır lateralinin duyusunu sağlar. Derin peroneal sinir ise tibialis anterior, ekstansör hallusis longus, ekstansör dijitorum longus ve peroneus tertius kasını innerve eder (Garland ve Moorhouse, 1957).

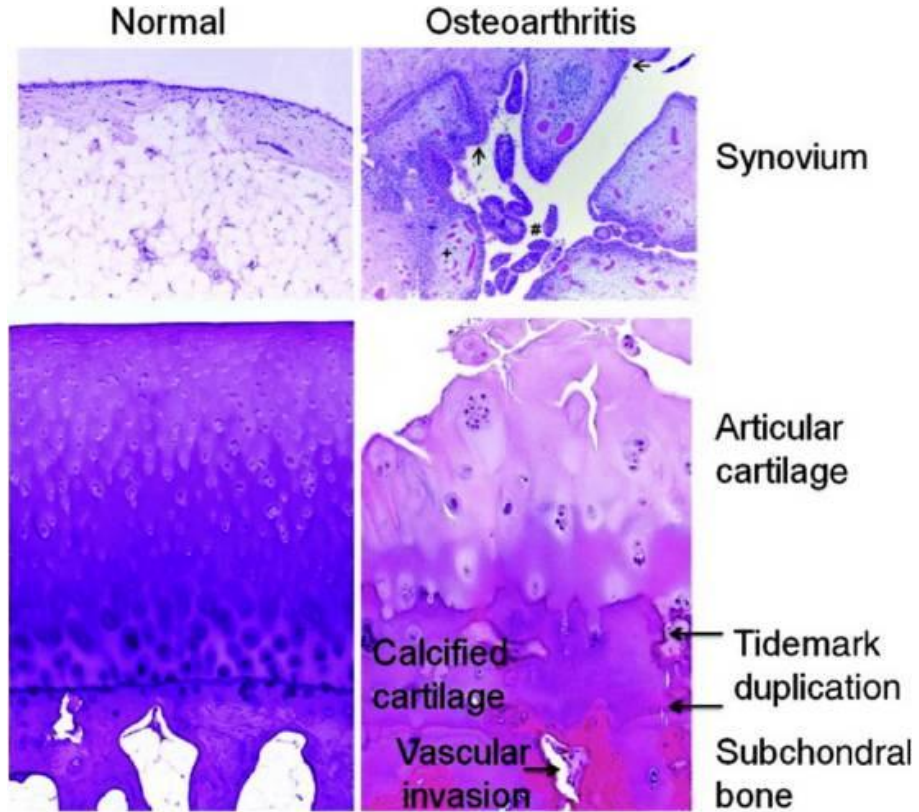
2.2. Osteoartrit

Osteoartrit, eklem bozukluğunun en yaygın şeklidir. Eklem kıkırdağının dejenerasyonu (Wittenauer vd., 2013) ve eklem kenarlarında reaktif yeni kemik oluşumu ile karakterize olup, etkilenen eklemlerde ağrı ve sertliğe neden olur (Birchfield, 2001). OA'nın makroskopik özellikleri radyografi ve manyetik rezonans görüntüleme (Şekil 2.1) ve mikroskopik özellikler histopatoloji (Şekil 2.2) ile ortaya çıkar. OA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir, kalça ve diz sıklıkla fiziksel sakatlığa yol açan en yaygın bölgelerdir (Birchfield, 2001). 60 yaş üstü yetişkinlerin %10-15'inin dünya çapında OA'dan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (Wittenauer vd., 2013). Küresel nüfus yaşlandıkça, 2050 yılına kadar nüfusun >%20'sinin OA'dan muzdarip olacağı ve >40 milyon insanın ciddi şekilde sakat kalacağı tahmin edilmektedir (Wittenauer vd., 2013).



Şekil 2.1. Osteoartritin özelliklerini gösteren bir Kellgren-Lawrence 3. derece dizinin radyografi ve manyetik rezonans görüntüleri (Kong vd., 2017).

(A) Anteroposterior radyografi: distal femur ve tibia platosunda eklem aralığında daralma ve kesin marjinal osteofitler (beyaz ok). (B) Karşılık gelen koronal T1 ağırlıklı görüntü: tibia platosunda yaygın kıkırdak kaybı ve subkondral kistler (siyah ok). (C) Karşılık gelen koronal T2 ağırlıklı görüntü: medial tibial platoda (beyaz ok) kemik iliği ödemli (BML) subkondral kist, X-ışını ile görüntülenemez. Medial menisküs gövdesinin kısmi maserasyonu ve ödemi ve medial menisküs gövdesinin ekstrüzyonu (siyah ok), her iki faktör de radyografik eklem boşluğu daralmasına katkıda bulunur.



Şekil 2.2. Osteoartritin histopatolojik özellikleri(Kong vd., 2017).

Mevcut kök hücre tedavilerinin çoğu, eklemlerdeki hücre tiplerine doğru çok kuşaklı farklılaşmaları ve bağışıklık düzenleyici işlevleri nedeniyle mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) kullanılmasını içerir. Bu, sadece kıkırdak onarımı için değil, aynı zamanda subkondral kemik yeniden şekillenmesi için OA'daki hasarlı eklemleri onarmak için etkili olabilir.

2.2.1. Osteoartrit Kavramı

Osteoartrit (OA), kıkırdak dejenerasyonu ve kemik aşırı büyümesi ile karakterize edilen dejeneratif eklem hastalığının en yaygın şeklidir. Artrit Vakfı'na göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 milyondan fazla insanda OA vardır (Arthritis by the Numbers, 2019). OA'nın en yaygın özellikleri ağrı, hassasiyet, şişlik, sertlik ve etkilenen eklem çevresinde kilitlenmedir (Felson, 2006). OA'nın patogenezi, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin doku homeostazını değiştirerek yıkıcı süreçlerin baskınlığını belirler.

OA, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiklerin parçalanması ile karakterizedir. Eklem kıkırdağı insan vücudunun önemli bir yapısal bileşenidir. Kondrositler olarak bilinen özel hücrelerden oluşur. Bu kondrositler, kolajen lifleri, elastin lifleri ve proteoglikandan oluşan önemli sayıda hücre dışı matris (ECM) üretir.

Mevcut OA terapötik yaklaşımları, hastalığın tedavisi veya ilerlemesini yavaşlatmaktan ziyade ağrının giderilmesine ve semptom kontrolüne odaklanır. Mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) osteoartritik eklem verilmesini içeren hücre bazlı tedaviler, rejenerasyon potansiyellerini ve immünomodülatör etkilerini hedefleyerek mevcut tedavi için umut verici bir strateji olarak ortaya çıkmıştır.

Klinik olarak OA hastaları yavaş gelişen eklem ağrısı, eklem sertliği, eklem şişmesi, eklem hareket açıklığında azalma ve eklem deformitesinden muzdariptir (Ghosh ve Smith, 2002). Epidemiyolojik istatistikler, 40 yaşın üzerindeki kişilerde birincil OA prevalansının %46.3, erkeklerde %41.6 ve kadınlarda %50.4 olduğunu göstermektedir. Ayrıca orta yaşlı ve yaşlı nüfusta görülme sıklığı sırasıyla %40 ve

%80'e ulaşabilmektedir (Zhu vd., 2017). Bu nedenle OA ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

OA için fizyoterapi, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ağrı giderici ilaçlar, hyaluronik asit, trombositten zengin plazma (PRP) veya kortikosteroid bazlı eklem içi enjeksiyonlar, diz artroskopik cerrahisi dahil olmak üzere bazı geleneksel tedaviler vardır. Yukarıda belirtilen tüm tedaviler yalnızca semptomları hafifletebilir, ancak kırıkdağı onaramaz. OA kötüleştikçe total diz artroplastisi gerekir (Freitag vd., 2016). Kök hücre tedavisi, OA tedavisi için rejeneratif tıpta bir kilometre taşıdır.

Etiyoloji

Yaş, OA'nın majör bağımsız risk faktörü olarak kabul edilir. Yaşlanma ilerledikçe, sadece kırıkdağı değil, sinovyum, subkondral kemik ve kas gibi diğer eklem dokularında da değişiklikler meydana gelir (Looser, 2011). Böylece, kas-iskelet sistemindeki yaşlanma değişikliklerinin, eklem hem içsel (örn., hizalanma, aşırı yüklenme) hem de dışsal (örn., genetik) diğer faktörlerle uyum içinde, OA gelişimine katkıda bulunduğu açık hale gelmektedir (Looser, 2010).

Kırıkdağı metabolizması üzerindeki hormonal etkiler, yaralanma riskindeki cinsiyet değişkenliği ve dizin biyomekanik aktivitelerindeki farklılıklar gibi birçok faktöre bağlı olarak diz osteoartritinin kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olduğu bulunmuştur (Pereira vd., 2014). Obezite, OA'nın başlangıcı ve ilerlemesi için yaygın olarak bir risk faktörü olarak kabul edilen başka bir faktördür. Obez bireyler, ağırlık taşıyan eklemler üzerindeki mekanik yükve ayrıca adipokinler yoluyla düşük dereceli sistemik inflamasyon nedeniyle diz OA'sına oldukça yatkındır (Puenpatom ve Victor, 2009)

Spor yaralanması OA riskini artırır. Yıl ilerledikçe diz yaralanması öyküsü olan katılımcıların %41-51'inde radyografik diz OA belirtileri gelişir (Roos, 2005). Kırıkdağı dokusunda ve bağ dokusunda yırtılma ile eklem çıkığı gibi yaygın görülen spor yaralanmaları OA gelişimine neden olabilir (Sernert vd., 2004).

2.2.2.Osteoartrit için Güncel Terapötikler

Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (OARSI), Amerikan Romatoloji Koleji ve Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi (AAOS) OA için üç terapötik yaklaşımı özetlemiştir, bunlar; fiziksel önlemler, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavidir (Zhang vd., 2019).

Fizik Tedavi; günlük aktivitelerle ilgilidir. Dengeli bir gıda ve fiziksel aktivitelerle daha sağlıklı bir yaşam sürmek OA için ek bir tedavi olabilir. Aşırı kilolu veya obez kişiler, mekanik stresi azaltabileceği, eklem ağrısını azaltabileceği ve dolayısıyla OA risklerini azaltabileceği için kilo kaybından yararlanmalıdır (Vincent vd., 2012). Ayrıca egzersiz tedavisi, daha önce bildirildiği gibi ağrıyı azaltmada ve eklem hareketliliğini iyileştirmede özellikle yararlıdır (Fransen vd., 2015; Zhang vd., 2019).

İlaç Tedavisi; OA'da farmakolojik tedavi esas olarak ağrıyı hafifletmeyi ve inflamasyonu azaltmayı amaçlar. Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (OARSI) ve Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi (AAOS)'a göre, asetaminofen hafif-orta OA'da birinci basamak ilaç tedavisi olarak kabul edilir (Zhang vd., 2019).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), antiinflamatuvar ve analjezik özellikler sağladıkları için orta ila şiddetli OA'yı tedavi etmek için uzun süredir kullanılmaktadır.

Eklem İçi Enjeksiyonlar; OA için alternatif bir tedavi olarak eklem içi glukokortikoid(kortikosteroid) ve hyaluronik asit enjeksiyonları önerilmektedir (Zhang vd., 2008). Eklem içi enjeksiyon, esas olarak, oral analjezik ve anti-inflamatuar ilaçlara yetersiz yanıt veren orta-şiddetli ağrısı olan hastaların tedavisi için endikedir. Kortikosteroid uygulaması normalde ağrı ve inflamasyonu azaltmayı amaçlar (Saklatval, 2002); bununla birlikte, uzun süre yüksek dozlarda alındığında zararlı etkilere yol açacaktır (Wernecke vd., 2015). Hyaluronik asit takviyesi, sinovyal sıvı fonksiyonunu iyileştirerek, osteoartritli eklemdaki semptomlarını hafifletme işlevi görmektedir (Moreland, 2003; Hunter, 2015; Keith, 2012). Trombositten zengin

plazmanın (PRP) eklem içi enjeksiyonu, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin dahil olmak üzere farklı tipte doku büyüme faktörlerini içerdiğinden, OA'nın uygulanabilir ve potansiyel bir tedavisi olarak kabul edilebilir.

Yeni Osteoartrit İlaçları; OA tedavisi için yeni ilaçlara olan talepler, mevcut tedavilerin verimsizliği ve çoklu yan etkileri nedeniyle yüksektir. Yeni ilaçlar, terapötik hedeflerine göre farklılık gösterir; kondrojenez indükleyicileri, matris bozunma inhibitörleri, apoptoz inhibitörleri, osteogenez inhibitörleri ve anti-inflamatuar sitokinleri içerir (Zhang vd., 2016).

Cerrahi Tedavi; OA için hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedaviler ağrıyı azaltmada ve işlevleri geri yüklemeye başarısız olduğunda cerrahi tedavi önerilir. Hasarlı eklem yapay bir eklemle değiştirildiği durumlarda da tam eklem değişimi önerilir (Skou ve Ross, 2016). OA için tedavi seçeneği olarak uygulanabilecek bir diğer cerrahi işlem de mikrokıraktır. Mikrokırık, kemik iliğinden mezenkimal stromal/kök hücreleri (MSC'ler) serbest bırakmak ve onarım dokusu oluşturmak için eklem boşluğu ile subkondral kemik iliği arasında teması izin veren bir kemik iliği stimülasyon yöntemidir (Roberts vd., 2011).

Hücre Bazlı Terapi; Kıkırdak onarımı için hücre temelli terapi 1980'li yıllardan itibaren uygulanmaya başlanmıştır. Otolog kondrosit implantasyonu (ACI) olarak bilinen bir teknik ilk olarak 1994 yılında Brittberg ve meslektaşları tarafından tanımlanmıştır.

Brittberg (1994), ACI sonrası 2 yıllık takipte 16 hastanın 14'ünde semptomatik rahatlama bildirmiş ve diz kilitlemesini ortadan kaldırmıştır. Dizdeki kıkırdak defektlerini tedavi etmek için ACI veya mikrokırık olan 118 hastadan oluşan randomize kontrollü bir çalışmada, her iki tedavinin de karşılaştırılabilir klinik sonuçlar sağladığını, ancak ACI'nin gelişmiş yapısal iyileşme nedeniyle üstün olduğunu keşfetmişlerdir (Saris vd., 2008). Yakın tarihli bir çalışma Hinckel ve Gomol (2017) birinci nesil ACI uygulanan 24 hastadan (24 diz) 20 yıllık takipten sonra, 24 dizden

15'inin sertlik dışında tüm klinik parametrelerde anlamlı iyileşme gösterdiğini ve hastalardan tatmin edici sonuçlar alındığını bildirmişlerdir.

Umut verici uzun vadeli klinik sonuçlara rağmen, ACI kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Başlıca sınırlamalardan biri dekolmana, delaminasyona ve geç periost hipertrofisine neden olan periost flebinin biyolojik yanıtıdır (Brittberg vd., 1994).ACI prosedüründen sonra rehabilitasyonun uzunluğu, onarılan dokuların yeniden şekillenmesi ve olgunlaşması için yeterli zamana sahip olmasına izin vermek için bu tedavi seçeneğinde de önemli bir sınırlama olabilir. Bu, spora dönüşün 18 ay kadargecikmesine neden olabilir(Krych vd., 2017). Kıkırdak doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan en umut verici hücre kaynağı mezenkimal kök hücrelerdir.

2.2.3. Risk Faktörleri

Birincil osteoartrit, net bir nedeni olmayan OA'dır. Sekonder osteoartrit, endokrin sistem bozukluğu, anatomik yapı anormalliği, travma sonrası artrit ve inflamatuvar artrit gibi kesin etiyolojiye sahiptir (Wittenauer vd., 2013). OA, eklem kondrositlerinin azalması ve eklem matriksinin yıkımı ile karakterizedir (Birchfield, 2001).

Tablo 2.1.Osteoartrit için risk faktörleri (Felson vd., 2000; Hinton vd., 2002)

OA formları	OA için risk faktörleri		
Birincil OA	Anayasal risk faktörleri	Kalıtsal ve genetik faktörler İdiyopatik	Yaş, cinsiyet, genetik kalıtım
İkincil OA	Doğuştan edinilen	Doğuştan ve gelişimsel bozukluklar Aktivite ile ilgili risk faktörleri Yerel mekanik faktörler Davranışsal ve hormonal faktörler Yerel kemik faktörü İltihaplı enfeksiyon Damar bağ dokusu bozukluğu Nöropatik	Mesleki/tekrarlayıcı faaliyetler, spor faaliyeti, travmatik Yüksek vücut kitle indeksi, obezite, kas zayıflığı, hizalanma, mekanik dengesizlik Sigara, östrojen Kemik iliği lezyonu, kemik mineral yoğunluğu Avasküler, nekroz, hemartroz Ehlers- Danlos sendromu, Marfan sendromu Şeker hastalığı, charcot sendromu

Yaş: OA gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (Karlson vd., 2003; Loeser, 2012). Son zamanlarda, OA'nın başka bir bağımsız nedeni olarak genetik yatkınlığa daha fazla vurgu yapılmıştır(Sarzi-Puttini vd., 2005). Travma sonrası OA, devam eden kırık veya kontüzyon sonrasında eklemlerde gelişebilir (Felson vd., 2000). Bu yaralanmalar her zaman OA gelişiminin ve progresyonunun doğasını hızlandırır (Birchfield, 2001).

Cinsiyet: OA'nın gelişimi ayrıca cinsiyete özgü prevalans ve etnik farklılıklar gösterir. Zhang vd. (2019), Pekin'den Çinli hastalarda ve Framingham, MA, ABD'den Kafkasyalı hastalarda OA prevalansını karşılaştırmışlardır. Çinli ve Kafkasyalı kadınlarda radyografik diz OA prevalansının 60 yaş üstü erkeklere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Etnik çeşitlilik, Çinli kadınların Kafkasyalı meslektaşlarına göre diz OA prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Yüksek vücut kitle indeksi: Diz OA ve kalça OA geliştirme riski ile ilişkilidir. Üzerinde her bir ilave kg/m² için diz OA riski ~ %15 artar (Felson vd., 1988; Coggon vd., 2001). Ancak obezitede OA gelişimi alt ekstremitelerle sınırlı değildir. Üst ekstremitelerde tutulum raporları, ellerin ve bileklerin OA'sında da aynı derecede yaygındır (Carman vd., 1994). Kilo verme ve obeziteyi kontrol etme, OA gelişme riskini azaltabilen tek hasta kontrol değişkenidir (Coggon vd., 2001; Karlson vd., 2003).

Menopoz: Menopozdan sonra kadınlarda OA insidansı yüksek olduğundan östrojen eksikliği OA gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Östrojen replasman tedavisi gören kadınlarda daha düşük OA prevalansı gözlenmiştir. Bununla birlikte östrojenin eklem kıkırdağının yıkımı ve onarımı üzerinde karmaşık etkileri vardır. Bir yandan östrojen, osteoklastların aktivasyonunu önleyerek kemik kütlesini korur, bu nedenle yüksek kemik yoğunluğu ile sonuçlanır, bu da OA riskini artırabilir. Öte yandan, yüksek kemik mineral yoğunluğu OA'nın ilerlemesini koruyabilir, bu nedenle östrojen de OA üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (Felson vd., 2000; Birchfield, 2001).

2.2.4. Teşhis

OA'nın patofizyolojisi çok faktörlü olup mekanik, hücrel ve biyokimyasal süreçleri içerir (Hinton vd., 2002). Bunlar eklem kıkırdağının bileşiminde ve kaybına, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesine ve yumuşak doku ile sinovyal eklem ortamının homeostazında değişikliklere yol açar. OA tanısı temel olarak tam bir fizik muayene ile birlikte hastaların ayrıntılı öyküsüne bağlıdır. Tanı belirsiz kaldığında yardımcı tanı testleri yapılabilir (Felson vd., 2000; Birchfield, 2001) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Osteoartritinteşhis araçları(Hinton vd., 2002; Roemer vd., 2011).

Teşhis Araçları	Detaylar	Belirtiler ve İşaretler
Klinik özellikler	Hastanın geçmişi	Ağrı, sabah tutukluğu
	Fiziksel inceleme	İltihaplanma, şişme, şekil bozuklukları, eklem büyümesi, krepitasyon, hareket kısıtlılığı
	Radyografi	Eklem aralığı daralması, osteofit oluşumu, psödokistler ve subkondral kemiğin sklerozuhakkında nesnel kanıt
	BT ve BT artrografisi	Kortikal kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonunun görselleştirilmesi, kaybedilen kemik miktarının veya subkondral kist boyutunun ölçülmesi
	Manyetik rezonans görüntüleme	OA ile birlikte kıkırdak morfolojisi ve yumuşak doku ilişkisinin değerlendirilmesi
Laboratuvar testi	Ultrasonografi	Yüzeysel eklem kıkırdağının kalitesinin ve kıkırdak kalınlığının değerlendirilmesi
	Serum ve moleküler belirteçler	Enflamasyon belirteçleri, kemik belirteçleri, kıkırdak sentezi ve bozunma belirteçleri, dönüştürücü büyüme faktörü- β

2.2.5. Klinik Özellikleri

OA'nın başlıca semptomu, bir veya birkaç eklemden ağrıdır (Hinton vd., 2002). Ağrı, özellikle bir süre hareketsiz kaldıktan sonra zamanla ilerleme ve ağırlık taşıma ile kötüleşme eğilimindedir. OA genellikle etkilenen eklemlerde sabah sertliğine neden olur ve 30 dakika içinde düzelir. Bu, sertliğin ≥ 45 dakika sürebildiği romatoid artrit farklılık gösterir (Sinusas, 2012).

Fizik muayenede, efüzyonun neden olduğu eklem şişliği ve eklem krepitusla ilişkili kısıtlı eklem hareketi ortaya çıkar (Roemer vd., 2011; Salter, 1999).

Radyografi, OA'nın oluşturulmasında yararlı ve uygun maliyetli bir araçtır (Roemer vd., 2011). Eklem aralığı daralması ve osteofit oluşumunun yanı sıra subkondral kistleri ve subkondral kemiğin sklerozunu ortaya çıkarabilir (Salter, 1999; Zhang vd., 2001). OA'nın şiddetini evrelemek için radyografik sınıflandırma (Kellgren Lawrence derecelendirmesi) vardır(Zhang vd., 2001).Radyografik değişiklikleri olan bazı hastalarda herhangi bir OA semptomu veya herhangi bir sakatlık görülmez ve

semptomatik OA hastalarında herhangi bir radyografik değişiklik olmayabilir(Roemer vd., 2011).

Kortikal kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonunun görselleştirilmesinde bilgisayarlı tomografi ve bilgisayarlı tomografi artrografisi; OA ile kıkırdak morfolojisi ve yumuşak doku ilişkisinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme ve yüzeysel eklem kıkırdağının kalitesinin değerlendirilmesi ve kıkırdak kalınlığının ölçülmesi için ultrasonografi kullanılmaktadır (Roemer vd., 2011).

Amerikan Romatoloji Koleji tarafından geliştirilen klinik sınıflandırma kriterleri, diz OA'sını sınıflandırmak için popüler bir yöntem olmaya devam etmektedir (Altman vd., 1986) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Diz osteoartrit için ACR klinik sınıflandırma kriterleri(Altman vd., 1986).

Klinik ve laboratuvar	Diz ağrısı ve 9'dan en az 5'i	Yaş >50 yıl Sertlik<30 dk Aktif harekette krepitus Kemik hassasiyeti Kemik büyümesi Sinovyumda palpe edilebilir sıcaklık yok Eritrosit sedimentasyon hızı<40 mm/saat Romatoid faktör<1:40 OA'nın sinovyal sıvı belirtileri
Klinik ve radyografik	Diz ağrısı ve en az 1/3	Yaş>50 yıl Sertlik<30 dk Aktif harekette krepitus ve osteofitler
Klinik	Diz ağrısı ve en az 3 / 5	Yaş>50 yıl Sertlik<30 dk Aktif harekette krepitus Kemik hassasiyeti Kemik büyümesi Sinovyumda palpe edilebilir sıcaklık yok

Laboratuvar testleri ve biyokimyasal belirteçler: Genel olarak, OA tanısını koymak için laboratuvar testi gerekli değildir. Tanı belirsiz kaldığında önerilir (Birchfield, 2001). Bauer vd. (2006), BIPED'i, hastalık yükü için B, araştırmacı için I,

prognostik için P, müdahalenin etkinliği için E ve tanı için D ile birlikte OA biyobelirteçleri için bir sınıflandırma şeması olarak önermiştir. OA'nın teşhisine yardımcı olmak ve ilerlemesini izlemek için, kıkırdak matriks bileşenleri ve sinovyal sıvı, serum ve idrardaki moleküler yapıcılar, OA'da kıkırdak, kemik döngüsü ve sinovyal inflamasyondaki kritik rolleri açısından araştırılmıştır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Osteoartrit tanısı için biyobelirteçler(Felson vd., 2000; Sarzi-Puttini vd., 2005; Roemer vd., 2011).

Kategoriler	Biyobelirteçler	Kaynaklar	
Enflamasyon belirteçleri			
Kemik belirteçleri	Tip I kollajenin N-terminali çapraz bağlı telopeptidi	İdrar	
	CTX-I	İdrar	
Kıkırdak belirteçleri	sentez	Tip II kollajenin C-propeptidi	Serum, Sinovyal sıvı
	bozulma	Tip II kolajen N-propeptid II	Serum
		CTX-II	İdrar, eklem sıvısı
		Glc-Gal-Pyd	İdrar
	Kıkırdak oligomerik proteini (COMP)	Serum	
Dönüştürücü büyüme faktörü- β			

2.2.6. Osteoartritte Subkondral Kemik

Fonksiyonel mekanik özelliklere sahip subkondral kemik, eklem kıkırdağının bütünlüğünü desteklerken, bunun tersi de geçerlidir. Zayıf subkondral kemik desteğine sahip avasküler nekrozlu hastalarda, OA gelişimini hızlandırma eğilimindedir(Zhen vd., 2013).

2.2.7. Osteoartrit İçin Terapötik Stratejiler

Terapötik stratejiler; ağrıyı azaltmak, fonksiyon ve yaşam kalitesini iyileştirmek, farmakolojik olan/olmayan tamamlayıcı alternatif tıp teknikleri ve cerrahi metodları içerir (Tablo 2.5). Farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedaviler genellikle OA'nın

erken evresinde düşünülür; orta ve şiddetli OA için glukozamin ve kondroitin ile takviyeler gibi tamamlayıcı alternatif tedavi yöntemleri, cerrahi müdahaleler ve diğer tedavilerle kontrol edilemeyen OA semptomları olan hastalarda uygulanmaktadır (Sinusas, 2012).

Tablo 2.5. Osteoartrit için mevcut terapötik stratejiler(Birchfield, 2001; Sinusas, 2012).

OA'nın Aşamaları	Stratejiler	Miktar
Erken aşama	farmakolojik olmayan	Yaşam tarzına uyum, gerekirse kilo verme, eklem üzerindeki zararlı etkilerin ortadan kaldırılması, fizik tedavi ve uğraşı tedavisi
	farmakolojik	NSAID'ler, glukokortikoidler, opioidler, OA için semptomatik yavaş etkili ilaçlar, antisitokinler
Orta ve şiddetli OA	tamamlayıcı alternatif	Akupunktur, glukozamin ve kondroitin içeren takviyeler, terapötik dokunuş, C, D ve E vitaminleri gibi antioksidanlar
Şiddetli OA	Cerrahi tedavi	Eklemi koruyan cerrahi tedavi: kemik uyarıcı, ACT ve OCT dahil eklem yüzeyi restorasyonu; toplam eklem değişimi: THR veya TKR

2.3. Sarkopeni Tanımı

Sarkopeni kas kütlesi, fonksiyonu ve kuvvetinde ilerleyici, yaygın kaybın olmasıdır. Sarkopeni terimi ilk olarak 1989'da Irwin H. Rosenberg tarafından kullanılmıştır. Rosberg, sarkopeniyi yaşlanmayla ilişkili olarak kas kütlesindeki azalma şeklinde tanımlamıştır (Cruz-Jentoft vd., 2010) Sarkopeni, kas kütlesi ve kuvvetinin progresif olarak azalmasına bağlı jeneralize fonksiyon kaybı, kırılabilirlik, düşmeler ve mortalite nedeni olabilen iskelet kası bozukluğudur (Cruz jentoft, 2019).

Sarkopeni, yaşa bağlı cinsiyet hormonlarında azalma veya mitokondriyel disfonksiyon sonucu primer olarak gelişebileceği gibi; endokrin ve nöro-dejeneratif hastalıklara bağlı olarak sekonder de gelişebilmektedir (Janssen, 2010).

Kronik hastalıklar, sosyal ve fiziksel değişiklikler yaşlıların tüm sistemlerini olumsuz etkilemekte, vücut bileşimini, eklem fonksiyonlarını ve iyileşme süreçlerini etkilemektedir (Vikstedt, 2011).

2.4. Kök Hücre Kavramı

Kök hücreler, organ ve doku sistemlerinin gelişmesinden ve yenilenmesinden sorumlu biyolojik organizasyon birimleri olarak tanımlanabilir (Bacakova vd., 2018). Kök hücreler, fonksiyonel hücelere farklılaşabilen, kendi kendini yenileyen ve farklılaşmamış hücre tipleridir(Sobhani vd., 2017). Kök hücreler hem embriyolarda hem de yetişkin hücrelerde bulunur(Odorico, 2001; Shinin vd., 2006; Can, 2014; Dulak vd., 2015; Avcılar vd., 2018; Zakrzewski vd., 2019).

Totipotent kök hücreler, bölünebilir ve tüm organizmanın hücrelerine farklılaşabilir. Totipotens en yüksek farklılaşma potansiyeline sahiptir ve hücrelerin hem embriyo hem de ekstra embriyonik yapılar oluşturmasına izin verir. Zigot örnek olarak verilebilir (Odorico, 2001; Shinin vd., 2006; Zakrzewski vd., 2019).

Pluripotent kök hücreler (PSC'ler), tüm germ katmanlarının hücrelerini oluşturur, ancak plasenta gibi ekstraembriyonik yapıları oluşturmaz. Embriyonik kök hücreler (ESC'ler) bir örnektir(Odorico, 2001; Shinin vd., 2006; Can, 2014; Dulak vd., 2015; Avcılar vd., 2018; Zakrzewski vd., 2019).

Multipotent kök hücreler, belirli bir soydaki tüm hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahiptir. Doku onarımı, gelişimi ve koruma prosedüründe önemli bir anahtar görevi görür.

Multipotent kök hücreler; Omurilik yaralanması, kemik kırığı, otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, hematopoietik kusurlar ve doğurganlığın korunması gibi farklı bozuklukların tedavisinde uygulanmaktadır (Sobhani vd., 2017).

Oligopotent kök hücreler, birkaç hücre tipine farklılaşabilir. Beyaz kan hücrelerine bölünebilen ancak kırmızı kan hücrelerine bölünemeyen bir örnektir (Odorico, 2001; Shinin vd., 2006; Can, 2014; Dulak vd., 2015; Avcılar vd., 2018; Zakrzewski vd., 2019).

Unipotent kök hücreler, en dar farklılaşma yetenekleri olan ve tekrar tekrar bölünme özelliği ile karakterize edilen kök hücre tipidir. Örneğin dermatositler gibi (Odorico, 2001; Shinin vd., 2006; Can, 2014; Dulak vd., 2015; Avcılar vd., 2018; Zakrzewski vd., 2019).

2.4.1. Kök Hücrelerin Özellikleri

Kök hücre olarak tanımlanabilmek için 5 adet ölçüt vardır ki bunlar (Van Stekelenburg vd., 1995; Verfailli vd., 2002; Ural, 2006);

1- Uzun süre bölünebilme, kendi kendini yenileme yeteneğine sahip olma, kromozomların ucunda bulunan telomerler sayesinde yapısal bütünlüğü koruyabilme özelliğine sahiptirler.

2- Kök hücreler özelleşmiş diğer hücrelere dönüşebilmek için kaynak oluşturabilir.

3- Kök hücreler, döllenmiş yumurta hücresinde olduğu gibi birçok hücre tipine farklılaşabilirler.

4- Kök hücreler, hematopoetik kök hücrelerde, karaciğer ve sinir kök hücrelerinde gösterilebildiği gibi; hasarlı bölgeye ulaşır, kaynak dokuyu çoğaltabilirler.

5- Kök hücreler, in vivo şartlarda nöral ve mezankimal blastosiste enjekte edildiklerinde değişik hücrelere kaynaklık edebilirler.

2.5. Mezenkimal Kök Hücre

“Mezenkimal kök hücre” terimi ilk olarak 1991 yılında embriyonik mezodermal dokulardan kaynaklanan hücreleri temsil etmek için kullanılmıştır (Gomez-Salazar vd., 2020; Caplan, 1991). MSC'ler aynı zamanda mezenkimal "kök" veya "stromal"

hücreleri ifade ederken, yalnızca kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip progenitör hücrelere "mezenkimal kök hücreler" olarak atıfta bulunulması önerilmektedir (Caplan, 2017).

Yönlendirilmiş farklılaşma, bağışıklığın düzenlenmesi, anti-inflamatuar, proanjiyogenez, iyileştirme yoluyla çeşitli hastalıklar üzerinde mikro çevre ve yenilenmenin teşviki ile terapötik etkiler gösterebilir. MSC'ler, erken yumurtalık yetmezliği, parkinson hastalığı, sinir sistemi hasarı, multipl skleroz ve amyotrofik lateral skleroz gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. OA tedavisi için MSC tedavisi uygulanabilir ve cesaret verici sonuçlar göstermiştir (Caplan, 2010; Barry ve Murphy, 2013; Ryu Jae vd., 2014; Susanne ve Julia, 2014; Coulson-Thomas vd., 2016; Mamidi vd., 2016;)

2.5.1. Mezenkimal Kök Hücrelerin İzolasyonu ve Karakterizasyonu

MSC'leri izole etmek için ilk girişim Friedenstein ve arkadaşları (Friedenstein vd., 1966; Friedenstein vd., 1970; Owen ve Friedenstein, 1988) tarafından rapor edilmiştir. MSC'ler daha sonra yağ doku (Bunnell vd., 2008), iskelet kası (Crisan vd., 2008), göbek kordonu kanı (Troyer ve Weiss, 2008) dahil olmak üzere birçok dokudan izole edilmiştir.

2.5.2. Mezenkimal Kök Hücrelerin Farklılaşma Potansiyeli

MSC'ler; kemik, yağ, kas, tendon/bağ ve kemik iliği stroması, dermis ve diğer bağ dokuları dahil olmak üzere mezodermal dokuların soylarında yapılırlar.

Kondrojenik farklılaşma, dönüştürücü faktör (TGF)- β serumun bir yaşam ortamı içinde ve üç boyutlu kültürde büyümesi ile meydana gelmektedir (Denker vd., 1999).

2.5.3. Mezenkimal Kök Hücrelerin Kondrojenik Genleşme Potansiyeli ve Osteoartrit Tedavisi

MSC'lerin kondrojenik olmasından dolayı farklılaşma kapasitesi göz önüne alındığında, OA tedavisinde kullanılması önerilmiştir. OA'de oluşan dejenerasyon için MSC'deki bir fonksiyon bozukluğunun sonucu olabileceği vurgulanmıştır. MSC'ler, yıpranmış dokuları onararak OA etkili olabilir denilmiştir.

Hücre Tedavisi Biyomateryaller; OA tedavisinde biyomateryaller ve hücre tedavisinin birleştirilmesi büyük ilgi görmektedir. Genel olarak, otolog veya allojenik biyomateryalleri üç gruba ayırmak mümkündür: (1) trikalsiyum fosfat, hyaluronik asit (HA), (2) polilaktik asit, poliglikolik asit, polilaktik ve poliglikolik asitlerin kopolimerleri ve polikaprolakton, (3) HA-kollajen nanokompozit sistemleri gibi inorganik ve organikler olarak sınıflanabilir (Williams vd., 2003; Huang vd., 2004; Niamsa vd., 2009; Kundu ve Kundu, 2012; Bhardwaj ve Kundu, 2012; Re'em vd., 2012; Texeira vd., 2012).

2.5.4. Diz Osteoartritinde Mesenkimal Kök Hücre Tedavisi

Mezenkimal Kök Hücreler (MSC'ler), vücudun çeşitli dokularında bulunan yetişkin kök hücrelerdir. Örneğin kemik iliği, yağ dokusu, periferik kan, iskelet kası, kalp ve göbek kordonunda bulunabilirler (Väänänen, 2005). Osteoblastlara, kondrositlere ve adipositlere farklılaşma yetenekleri ve hasarlı doku çevresinde immünomodülatör ve parakrin mekanizmalar oluşturmaları onları rejeneratif tıp alanında ön plana çıkarmıştır (Freitag vd., 2016). MSC'lerin hasarlı kıkırdağı onardığı mekanizmalar; hücre apoptozunun (dokuda hücre sayısının sabit tutulması ve savunmada görevli) inhibisyonu, aktivasyonu baskılayarak inflamasyonun azaltılması, makrofajların proliferasyonu ve infiltrasyonu, T ve B-lenfositleri; trofik, kondrojenik, anjiyojenik, anti-fibrotik ve anti-katabolik faktörlerin salgılanmasıdır (Mancuso vd., 2019).

Kemik İliği Mezenkimal Kök Hücreler

Kemik İliği Mezenkimal Kök Hücreler (BM-MSC'ler) genellikle posterior veya anterior iliak kristadan aspirasyon ile elde edilir. BM-MSC tedavisinin gözlemlenen klinik sonuçları genellikle pozitif olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, Görsel Analog Skala (VAS), Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi (IKDC) fonksiyon skoru ile ölçülen ağrı düzeyinde iyileşme gösterilmiştir. BM-MSC'lerle tedavi öncesi ilgili sonuçlarla karşılaştırıldığında; Tegner Aktivite Ölçeği ve Lysholm Diz skoru, 2014 ve 2019 yılları arasında, intraartiküler otolog BM-MSC enjeksiyonları ile ilgili olarak yayınlanan klinik verilerin yakın tarihli bir literatür incelemesinde ağırlıklı olarak pozitif sonuçlar göstermiştir ve orta-yüksek sayıda hücrenin (40 x 10⁶) olduğuna işaret edilmiştir(Awad vd., 2019).

Adipoz Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Adipoz Türevli Mezenkimal Kök Hücreler (AD-MSC'ler) genellikle abdominal deri altı yağ dokusundan lipoaspirasyon yoluyla elde edilmektedir (Lu vd., 2019). Bu prosedürler, BM-MSC'lerin ekstraksiyon prosedürlerine kıyasla daha az invazivdir ve kolay erişilebilirdir. Ayrıca, yağ dokusu aynı hacimdeki kemik iliğine kıyasla 500 kat daha fazla MSC içerir (McIntryre vd., 2018).

Yakın tarihli bir çalışma, diz OA'sı olan hastalarda AD-MSC'lerin eklem içi uygulamasından sonra dolaşımdaki bağışıklık hücreleri üzerinde sistemik bir etki göstermiştir. Düzenleyici T hücrelerinin ve geçiş B hücrelerinin artan yüzdesi tedaviden sonra en az 3 ay devam ederken, monosit seviyesi AD-MSC enjeksiyonundan 3 ay sonra azaldığı belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmalar, AD-MSC tedavisinin uzun süreli klinik ve sistemik immünomodülatör etki sağladığını göstermektedir (Pers vd., 2016; Saeed vd., 2016).

2.5.5. Osteoartritte Kıkırdak Rejenerasyonu İçin Mezenkimal Kök Hücrelerin Tedavinin İşlevleri

Kondrosit Üzerindeki Etkisi; artan kondrojenez, gelişmiş proliferasyon, azaltılmış apoptoz ve kondrositlerin otofajisinin korunması, osteoartrit üzerinde mezenkimal kök hücre bazlı tedavinin ana işlevleridir (Dickinson vd., 2017).

Ekstraselüler Matriks (ECM) Üzerindeki Etkisi; ECM'nin sentez ve katabolizma dengesini düzenlemek, kronik osteoartrit gibi dejeneratif hastalıkları tedavi etmek için esastır (Zhang vd., 2021).

Enflamatuar Sitokinler Üzerindeki Etkisi; kronik osteoartrit patogenezinde inflamatuvar yanıt önemli bir rol oynamaktadır. Hastalığı kontrol eden en önemli gruplar, antagonistik etkiye sahip proinflamatuvar sitokinler ve antiinflamatuvar sitokinler gibi görünmektedir (Van Geffen vd., 2019).

Bağışıklık Üzerindeki Etkisi; makrofajlar, çeşitli salgılanan aracılar yoluyla osteoartritin patogenezi sırasında inflamasyonun modüle edilmesinde çok önemli bir rol oynayabilir (Cifu vd., 2020).

Mitokondriyal Fonksiyon Üzerindeki Etkisi; yaşlanma ve strese maruz kalma, osteoartritte kondrosit fenotipini belirleyecektir ve yaşa bağlı mitokondriyal disfonksiyon ve ilişkili oksidatif stres, kondrositlerde yaşlanmayı indükleyebilir denilmiştir (Coryell vd., 2021).

Parakrin Etkisi Üzerindeki Etkisi; bazı araştırmacılar mezenkimal kök hücrenin parakrin etkisinin, hücre dışı veziküller tarafından aracılık edildiğini veya gerçekleştirildiğini düşünürken, diğerleri, parakrin etkisinin indüksiyonunun hücre dışı veziküllerden bağımsız olduğunu destekler şekilde düşünmektedir (Hassanzadeh vd., 2021).

2.5.6. Mezenkimal Kök Hücre Tabanlı Tedavinin Güvenliği

Matas ve arkadaşları, tekrarlayan göbek kordonundan türetilen MSC'lerin (2 x 107 hücre , her yarım yılda bir) tedavisinin, osteoartritli bireyler için 1 yıllık takipte yalnızca bir kez enjeksiyon almaya göre ağrı ve fonksiyonda daha iyi iyileşme gösterdiğini açıklamışlardır (Matas vd., 2019).

Yapı, Ağrı, Aktiviteler ve Yaşam Kalitesi zerindeki Etkiler

Yapılan alışmalar mezenkimal kök hücrenin eklem içi enjeksiyonlarının; hasarlı yapıyı, ağrıyı, diz eklemine işlevini iyileştirdiğini ve osteoartrit için umut verici yeni bir tedavi haline geldiğini göstermiştir. Bunların yanı sıra, bu terapi merdiven çıkma ve yürüme gibi aktivitelerde ve inflamatuvar faktörlerde iyileşme yönünde potansiyele sahiptir. Bu faydalar birkaç yıl sürebilir, hatta aylar sonra daha belirgin hale gelebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın gereç ve yöntem kısmında, araştırma boyunca yararlanılan model, araştırmanın evreni ve örnekleme, bulguların elde edilmesi için kullanılan veri toplama araçları ve elde edilen verilerin analizi detaylı olarak ele alınmıştır.

3.1. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Balıkesir Devlet Hastanesine ortopedi ve fizik tedavi kliniklerinde hastaneye başvuran, uzman hekim tarafından osteoartrit tanısı konmuş, gönüllü olarak mezenkimal kök hücre tedavisi almış olan ve gönüllü olarak egzersiz programına katılan kişilerden oluşmaktadır. Bu kişilerin kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Örneklem seçimine gidilmemiştir.

Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilme ölçütleri

1. Diz ağrısı ve eklem hareket kısıtlılığı ile ortopedi kliniğine başvurmuş ve uzman hekim tarafından osteoartrit tanılı hastalar
2. Kök hücre tedavisi uygulanmış olmak
3. Fizik tedavi ve rehabilitasyon için kliniğe yönlendirilmiş olmak
4. Egzersiz protokolü takip ediliyor olmak

Gönüllülerin araştırmadan dışlama ölçütleri

1. Demans problemine sahip olmak
2. Düzenli kontrollere katılmamış olmak
3. Farklı bir hastalıktan dolayı takip edilemeyecek durumda olmak

Aşağıdaki tabloda demografik özelliklerine ilişkin çeşitli bilgiler yer almaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Araştırma grubuna katılan hastaların bazı fiziksel özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	41	85	65.72
Boy	150	175	161.84
Kilo	61	130	80.08
BKİ	23.31	46.61	30.55

3.2. Veri Toplama Araçları

21 Eylül 2020–9 Şubat 2022 tarihler arasında Balıkesir Devlet Hastanesine ortopedi ve fizik tedavi kliniklerinde hastaneye başvuran, uzman hekim tarafından osteoartrit tanısı konmuş, gönüllü olarak mezenkimal kök hücre tedavisi almış olan ve gönüllü olarak egzersiz programına katılan kişilerin (n=25) kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanmadan önce değerlendirilmesi yapılmış hastalara, uygulama yapıldıktan sonra 1. ay ve 2. ay değerlendirmelerini içeren; Diz Değerlendirme Formu, Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) Visual Analogue Scale- Ağrı (VAS), adım uzunluğu-adım genişliği-adım hızı- kadens ölçümleri yapılmış, 6 Dakika Yüreme Testi uygulanmış ve egzersiz reçetesi verilen hastaların kayıtları değerlendirilmiştir.

3.2.1. Diz Değerlendirme Formu

Hastalara yapılan değerlendirmeler, anamnez formu, palpasyon, VAS, duyu, postür analizi, BDÖ, solunum, yürüyüş analizi, çevre ve uzunluk ölçümü, kısalık testi, esneklik değerlendirmesi, eklem hareket açıklığı ölçümleri, kas kuvvet testi, WOMAC, ZKYT, 30 Saniye Kalk Otur Testi, yorgunluk değerlendirmesi, egzersiz reçetesi (izometrik egzersiz, normal eklem hareketleri, denge-koordinasyon egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri) bölümlerinden oluşmaktadır.

3.2.2. Berg Denge Ölçeği (BDÖ)

Dizin denge özelliklerini değerlendirmek amacıyla Türkçe versiyonu kullanılmaktadır. BDÖ, postüral kontrol değerlendirmesi için geliştirilmiştir. 14 maddede statik oturma ve ayakta dengeyle birlikte transferleri, dönmeyi, yerden objeyi almayı içeren günlük aktiviteleri değerlendirmektedir. Puanlama 0-4 arasında uygulanır. 1Kişinin kendinden istenileni güvenli ve bağımsız yapabilmesine göre 4 (normal performans)'ten 0 (hareketi yapamadı)'a kadar puan alır. Toplam skor 56 puandır. BDÖ'nün içerik geçerliliği, geriatrik ortamlarda çalışan 32 sağlık uzmanını kapsayan 3 aşamalı bir geliştirme sürecinde kurulmuştur (Şahin vd., 2008).

3.2.3. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT)

Bu test, rehabilitasyon ünitelerinde, geriatride ve nörofizyolojide yaygın olarak kullanılan fonksiyonel mobilite, denge ve performans testidir. Bir kronometre ve sandalyeden oluşan basit bir ekipman yeterlidir (Siggeirsdotir vd., 2002). Bu testin 15 sn ve üzerindeki bir sürede bitirilmesi, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve düşmelerle ilişkilidir. Test, kas kuvveti, statik duruş ve fonksiyonel dengeyi birlikte değerlendirebilmektedir (Yavuz, 2007).

Test skorlarına göre hastaların kategorize edilmesinde aşağıdaki sınıflama önerilir (Bohannon, 2006):

<10 sn mobil

<20 sn genellikle bağımsız

>20 sn kısıtlı mobil.

3.2.4. Western Ontarioand McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Bu değerlendirme ölçeği üç alt bölümden oluşmaktadır. Bölüm A ağrı derecesini, bölüm B eklem tutukluğunu, bölüm C fiziksel fonksiyonu değerlendirmektedir. Ağrı derecesi için 5 soru, eklem tutukluğu için 2 soru ve fiziksel fonksiyon için 17 soru içermektedir. Her soru 0 ile 4 arasında skorlanmaktadır. Puanlamada 0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli, 4: çok şiddetli durumunu göstermektedir. Her bölümde kendi içinde toplam skor elde edilmektedir. Düşük puan iyi hastalık durumunu, yüksek puan kötü hastalık durumunu göstermektedir. Bölüm A için toplam skor 0 ile 20 arasında, bölüm B için toplam skor 0 ile 8 arasında, bölüm C için toplam skor 0 ile 68 arasında, toplam WOMAC skor ise 0 ile 96 arasında puanlanmaktadır (Kutsal ve Kara, 2007).

3.2.5. 30 Saniye Kalk Otur Testi

Hastanın oturup kalkma aktivitesini, alt ekstremitte gücünü ve dinamik balansını değerlendiren bir testtir. Hastanın 30 sn içinde oturup kalkma sayısı testin skorunu verir. 30 saniyede 10'dan daha az oturup kalkma alt ekstremitte güçsüzlüğüne işaret eder (Rikli ve Jones, 1999).



Şekil 3.1. 30 saniye otur-kalk testi

3.2.6. Visual Analogue Scale- Ağrı (VAS)

Her kontrolde hastaların ağrıları sorgulanmaktadır ve 10 cm Vizüel Analog Skala (VAS) üzerine kaydedilmektedir. Skala 0 noktasında yani başlangıç kısmında ağrı yok bildirimini verirken, diğer uçtaki 10 noktasında dayanılmayacak şiddette ağrı var bildirimini vermektedir. Hastaya skala ayrıntılı anlatılarak, skala üzerinde ağrısının şiddetine uyan noktayı işaretlemesi istenmektedir (Tuncer, 2007).

3.2.7. Diz Egzersiz Reçetesi

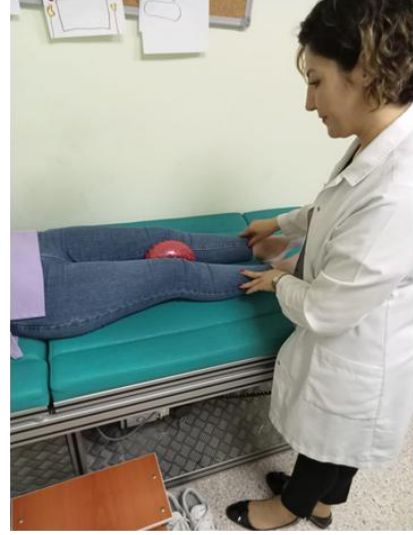
Operasyon sonrası fizik tedavi hastalarında, rutin olarak dizin fonksiyonelliğini ve hareket açıklığını geliştirmek amacıyla kullanılan egzersizleri kapsamaktadır. Bu egzersizler izometrik diz egzersizleri, eklem hareket açıklığı egzersizleri ve denge egzersizleridir.

Yaptığımız çalışmada operasyon öncesi izometrik diz egzersizleri günde 5 set 10'ar tekrarlı, normal eklem hareketleri günde 3 set 10'ar tekrarlı olarak verilmiştir.

Birinci ay kontrollerinde kuvvetlendirme egzersizleri günde 3 set 10'ar tekrarlı olarak eklenmiştir. İkinci ay kontrollerinde sert ve yumuşak zemin denge egzersizleri günde 3'set 10'ar tekrarlı olarak eklenmiştir.



Şekil 3.2. Terminal izometrik (kuadriseps femoris) egzersizi.



Şekil 3.3. Kalça addüktör izometrik egzersizi.



Şekil 3.4. Hamstring kas grubu izometrik egzersizi.



Şekil 3.5. Düz bacak kaldırma egzersizi.



Şekil 3.6. Kalça abduksiyon egzersizi.



Şekil 3.7. Öne ve yana ağırlık aktarma (sert zeminde) egzersizi.



Şekil 3.8. Dirençli kuadriseps femoris egzersizi.



Şekil 3.9. Dirençli hamstring kas grubu egzersizi.



Şekil 3.10. Dirençli düz bacak kaldırma egzersizi.



Şekil 3.11. Dirençli kalça abduksiyon egzersizi.

3.2.8. Adım Uzunluğu

Adım Uzunluğu: Bir topuğun yere temas eden noktası ile diğer topuğun yere temas eden noktası arasındaki mesafedir. Yaklaşık= 70cm+10cm'dir.

Adım Genişliği: İki topuk orta noktası arasındaki horizontal mesafedir. $8\text{cm} \pm 3.5\text{cm} = 10\text{-}15\text{cm}$ 'dir.

Adım Hızı: Mesafe/Zaman Erkeklerde:89m/dak. Kadınlarda: 74 metre/dak(45 cm/sn).

Dakikadaki adımların sayısı (adım sayısı/dak): Yavaş:60 ve<adım/dak. Orta: 80–90 adım/dak. Hızlı:120>adım/dak.

3.2.9. 6 Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

Orta-ciddi kalp veya akciğer hastalığında tedavi yanıtını değerlendirmek ya da tek seferlik ölçümle (Alzheimer, yaşlı hasta, MS, Parkinson, osteoartrit, spinal kord yaralanması, inme gibi hastalıklarda) kişinin mortalite ve morbiditesinde belirleyici olan fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir.



Şekil 3.12. Zamanlı kalk ve yürü testi.

3.3. Verileri Analizi

Çalışmaya katılan gönüllülerden alınan ölçümler SPSS 25 paket programında değerlendirilmiştir. Hasta grubunun iyileşme süreçleri uygulama öncesi ve takip sırasında elde ettikleri ölçek skorlarına göre tanımlayıcı istatistiksel analiz kullanılmıştır. Ölçüm sonuçları, ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur. Ölçümler arası farkların karşılaştırılmasında parametrik testlerden varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Etik Yönu

Araştırmada Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 09.02.2022 tarihli ve 2022/13 sayılı kararı ve Balıkesir İl sağlık Müdürlüğü'nün (2022/13) sayılı kararı ile “etik açıdan sakınca olmadığına” dair onay retrospektif araştırma modeline uygun şekilde alınmıştır. Hastaların kayıtlarında yer alan verilerinin kullanılacağına dair gönüllü onamı alınmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların dosyalarından tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerini içeren, Diz Değerlendirme Formu, Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT), Western Ontarioand McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ve Visual Analogue Scale-Ağrı (VAS) gibi dizin fonksiyonel kapasitesini değerlendiren test skorlamaları ve egzersiz reçetesi kayıtlarına ulaşılmıştır. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 2. ay test takip skorlamaları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada 25 hastanın operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ay ve 2. ay olmak üzere diz fiziksel fonksiyon ölçümleri karşılaştırılmıştır. Hastaların 22'si kadın 3'ü erkektir. Hastaların operasyon öncesi, operasyon sonrası 1. ay ve 2. ay alınan ölçümleri değerlendirilmiştir.

Katılımcıların operasyon öncesi diz fonksiyonel özelliklerinden olan, adım genişliği, adım uzunluğu, adım hızı değerleri Tablo 4.1'de sunulmuştur. Yapılan ilk değerlendirme sonuçlarına göre hastaların bu özellikleri normal sınırlar arasındaydı ve operasyona engel teşkil edecek anormal fizikselfonksiyonel değerleri yoktu.

Tablo 4.1. Operasyon öncesi hastaların diz fonksiyonel özelliklerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Minimum-Maksimum	Ort (SE)	Normal Değerler
Adım Genişliği (cm)	7- 25	14 (0.9)	10 – 15
Adım Uzunluğu (cm)	20- 67	41 (2.3)	10-70
Adım Hızı (m/sn)	1-5	3.1 (0.2)	4.5
Kadans (adım sayısı/dak)	10-50	36.8 (2)	Yavaş: 60 < Orta: 80 – 90 Hızlı: 120 >
Kas Grouş Üst	3-5	4.3 (0.16)	3
Kas Grouş Alt	3-5	3.8 (0.12)	3

Hastaların operasyon öncesi ve sonrasında yapılan, eklem harekete açıklığı, ağrı VAS, yorgunluk VAS, 30 sn kalk-otur testi, 6 dk yürüme testi değerleriyle birlikte, BERG denge ve WOMACdeğerlendirme ölçeği istatistiksel sonuçları Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası diz fonksiyonelliğinin değerlendirilmesi.

	Operasyon Öncesi Ort (SE)	Operasyon Sonrası 1. Ay Ort (SE)	Operasyon Sonrası 2. Ay Ort (SE)	p değeri
Diz eklem hareket açıklığı (Derece)				
Dominant	116 (3.1)	123 (1.8)	127 (1.3)	0.001
Non-Dominant	120 (2.2)	125 (1.8)	128 (1.3)	0.001
Ağrı VAS	8 (0.5)	6.4 (0.4)	5.1 (0.3)	0.001
Yorgunluk VAS	7.4 (0.4)	5.8 (0.4)	4.7 (0.4)	0.001
30 sn Kalk Otur Testi (sn)	6.8 (0.5)	8.4 (0.5)	10.08 (0.5)	0.001
6 dk Yürüme (m)	202 (20.5)	442 (20.9)	504 (20.7)	0.001
BERG Denge Toplam skor	37.8 (2.2)	43.9 (2.1)	46.3 (1.9)	0.001
WOMAC TOPLAM skor	80.2 (4.5)	60.11 (4.4)	44.22 (4.2)	0.001
Ağrı	16.2	12.1	8.8	0.001
Sertlik	6.3	4.7	3.3	0.001
Fiziksel Fonksiyon	54.5	40.8	30.1	0.001

Tablo 4.2’de değerlendirmeye göre dominant ve non-dominant eklem hareket açıklığı operasyon öncesine göre anlamlı olarak gelişti ($p<0.001$). Diz ekleminde var olan ağrı (Ağrı VAS) ve fiziksel harekete bağlı olarak gelişen (Yorgunluk VAS) değerlendirildiğinde her iki ağrı değeri operasyon sonrasında takip eden aylarda operasyon öncesine göre anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). Fiziksel fonksiyonel testlerden, 30 sn kalk-otur ve 6 dk yürüme testi sonuçları operasyon sonrasında takip eden ölçümlerde anlamlı bir şekilde hızlanmıştır ($p<0.001$). Dizin denge duygusunu değerlendiren BERG skoru ile birlikte, dizin ağrı, sertlik ve fonksiyonelliğini değerlendiren WOMAC ölçeği toplam skorları operasyon öncesine göre operasyon

sonrası takip eden ölçümlerde anlamlı olarak iyileştiği ve geliştiği tespit edildi ($p<0.001$).

Hastaların denge özellikleri, BERG yönerge ölçeğine göre değerlendirildi ve yönergeler arasındaki anlamlı gelişimler Tablo 4.3’de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. BERG Denge Ölçeği yönergelerine göre değerlendirilmesi.

	Operasyon Öncesi		Operasyon Sonrası 1. ay		Operasyon Sonrası 2. ay		p değeri Operasyon Öncesi, Operasyon Sonrası 1. ve 2. ay
	Ort. (SE)		Ort. (SE)		Ort. (SE)		
Yönerge1: Lütfen ayağa kalkın. Ellerinizden destek almamaya çalışın.	2.7	0.55	3.3	0.75	3.5	0.65	0.001 / 0.001 / 0.06
Yönerge2: Lütfen hiçbir yere tutunmadan iki dakika ayakta durun.	2.9	0.97	3.4	0.76	3.5	0.65	0.001 / 0.001 / 0.24
Yönerge3: Lütfen kollarınızı kavuşturarak iki dakika oturun.	3.4	0.71	3.7	0.43	3.8	0.40	0.001/ 0.100/0.40
Yönerge4: Lütfen oturun.	3.2	0.87	3.5	0.65	3.6	0.63	0.008 / 0.002 / 0.05
Yönerge5: Sandalyeleri transfer yapılacak şekilde göre yerleştirin. Hastaya bir kolluklu bir de kolluksuz koltuğa doğru yer değiştirmesini söyleyin. İki sandalye (biri kolluklu diğeri kolluksuz) ya da bir yatak ve bir koltuk kullanabilirsiniz	3.1	1.02	3.5	0.65	3.6	0.64	0.01 / 0.003 / 0.48
Yönerge6: Lütfen gözlerinizi kapayın ve ayakta 10 saniye hareketsiz durun.	3.0	0.95	3.4	0.77	3.6	0.55	0.002 / 0.001 / 0.06
Yönerge7: Ayaklarınızı birleştirin ve tutunmadan ayakta durun.	2.2	0.89	3.0	0.88	3.3	0.75	0.001 / 0.001 / 0.02
Yönerge8: Kollarınızı 90 derece kaldırın. Parmaklarınızı uzatın ve öne doğru uzanabildiğiniz kadar uzanın. [Gözetmen eller 90° iken hastanın parmak uçları hizasında bir cetvel tutar. Öne uzanırken hastanın parmakları cetvele değmemelidir. Hastanın en ileri uzanabildiği noktada parmak uçlarının kat ettiği mesafe kaydedilmelidir. Gövdenin dönmesini önlemek için, hastaya mümkünse iki kolunu da uzatmasını söyleyin].	2.2	0.91	2.8	1.01	3.1	0.97	0.001 / 0.001 / 0.03
Yönerge9: Ayağınızın hemen önünde bulunan ayakkabıyı/terliği alın.	2.8	0.81	3.0	0.81	3.4	0.76	0.04 / 0.001 / 0.008

Tablo 4.3. BERG Denge Ölçeği yönergelerine göre değerlendirilmesi(devamı).

	Operasyon Öncesi		Operasyon Sonrası 1. ay		Operasyon Sonrası 2. ay		p değeri
	Ort. (SE)	Ort. (SE)	Ort. (SE)	Ort. (SE)	Ort. (SE)	Ort. (SE)	Operasyon Öncesi, Operasyon Sonrası 1. ve 2. Ay
Yönerge10: Sol omzunuzun üzerinden dönerek arkanıza bakın. Aynısını sağ tarafınızda tekrar edin. [Gözetmen deneğin daha iyi bir dönüş hareketi gerçekleştirmesini sağlamak için deneğin arkasında yer alan bir nesneyi bakış noktası olarak belirleyebilir.]	2.7	1.30	3.0	1.25	3.0	1.25	0.09 / 0.05 /0.98
Yönerge11: Tam daire çizecek şekilde kendi etrafınızda dönün. Durun. Sonra ters yönde tam daire çizin.	2.6	1.06	3.0	1.08	3.12	1.09	0.008 / 0.003 /0.24
Yönerge12: İki ayağı da sırasıyla taburenin üstüne koyun. Her iki ayak da tabureye 4 kere değene kadar harekete devam edin.	2.4	1.04	2.9	1.03	2.96	1.05	0.001 / 0.001 /0.98
Yönerge13: Hastaya gösterin: Bir ayağınızı diğerinin tam önüne koyun. Bunu yapamıyorsanız, ayağınızı, topuk kısmı öteki ayağınızın başparmağı hizasına gelecek şekilde bir adım atın. (3 puan vermek için adımın mesafesi diğer ayağın uzunluğunu geçmeli ve duruşun genişliği deneğin normal yürüyüş adımıdaki genişliğe yakın olmalı.	2.2	1.05	2.6	1.21	2.96	1.05	0.001 / 0.001 /0.01
Yönerge14: Tek ayağın üzerinde durabildiğinizce fazla durun.	1.9	0.84	2.1	0.97	2.40	0.95	0.12 / 0.001/ 0.01

BERG ölçeğinde yer alan, her bir yönergenin gelişimi ölçümler arasında incelendiğinde 3. ve 10. yönergeler hariç diğer yönergelerdeki gelişim operasyon sonrası 1. ölçümde operasyon öncesi ölçüme göre anlamlı olarak gelişmiştir ($p<0.001$). Operasyon sonrası 1. ve 2. ölçümler karşılaştırıldığında ise 2, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, yönergelerdeki gelişim düzeyi hariç diğer yönergelerin (3, 4, 10, 11, 12, yönergeler) anlamlı olarak gelişim göstermediği tespit edilmiştir ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Diz OA'li hastalarda ağrı, yorgunluk, eklem hareket açıklığı, yürüyüş, fonksiyonellik parametreleri açısından; kök hücre tedavisi uygulanmış ve rutin diz egzersizi verilmiş olan hastalarda diz fonksiyonelliğinin arttığı fiziksel test skorlamalarıyla ispatlanmıştır. Diz osteoartritli hastalarda uygulanan kök hücre tedavisi hastaların fonksiyonelliğini artırmaktadır hipotezimizin doğruluğu gösterilmiştir.

Çalışma sonucunda VAS, WOMAC, BERG skorlamalarına göre tedavi sonrası özellikle 2. aydan sonra, dizin denge, ağrı, sertlik ve fonksiyonellik özelliklerinde ileri düzeyde bir gelişim sağlanmıştır. Diz OA'li olgularımızın VAS değerlendirmelerine baktığımızda, ağrı VAS operasyon öncesi ortalaması 8, operasyon sonrası 1.ay ortalaması 6.4, operasyon sonrası 2. ay ortalaması 5.1 bulundu. Yorgunluk VAS değerlendirmesine baktığımızda; operasyon öncesi ortalaması 7.4, operasyon sonrası 1.ay ortalaması 5.8, operasyon sonrası 2. ay ortalaması 4.7 olarak bulundu.Yapılan çalışmalar incelendiğinde, Spasovski vd., (2018), adipoz türevli mezenkimal kök hücre enjeksiyonu yaptığı hastalarda 18 ay sonra diz fonksiyonel skorlamalarında gelişim ve VAS takibinde de azalma kaydetmiştir. Benzer şekilde Huang vd. (2005), kök hücre uygulaması yaptığı ve herhangi bir tedavi yapılmayan osteoartrit tanısı konmuş hastalarda terapatik egzersizleri karşılaştırmış ve ağrının VAS skorlamasına göre azaldığını tespit etmiştir. Bu yapılan çalışmalarda olduğu gibi yapmış olduğumuz çalışmada da kök hücre uygulamasının ağrıyı VAS skorlamasına göre azalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda osteoartritli hastalarda dizdeki ağrı, sertlik ve fonksiyonelliği WOMAC skorlamasına göre değerlendirildi ve bu değerlendirme sonucunda özellikle tedavi sonrası operasyon sonrası 2. aydan sonra önemli gelişim sağlandığını tespit edilmiştir. Bu bağlamda, Persvd. (2016), yapmış olduğu bir çalışmada, diz OA'li hastalarda eklem içine farklı dozlarda (düşük-orta-yüksek) adipoz türevli stromal hücreler enjekte etmiştir. Altı ay sonrası takip sonucunda WOMAC skorlamasına göre

önemli derecede iyileşme kaydetmiştir. Herhangibir yan etki bulgusu da gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde Jo vd. (2017), 2 yıllık takipte diz OA için otolog yağ dokusu kaynaklı AD-MSK'lerin eklem içi enjeksiyonunun orta dönem güvenlik ve etkinliğini değerlendirmek için hastalara düşük, orta ve yüksek doz eklem içi enjeksiyon uygulamış ve WOMAC skorlarına göre diz fonksiyonunun iyileştiğini, VAS'a göre diz ağrısının azaldığını rapor etmiştir. Yaptıkları bu çalışmada, düşük ve orta doz gruplarında klinik sonuçlar 1 yıl sonra bozulma eğilimi gösterirken, yüksek doz grubunda 2 yıla kadar plato etkisini koruduğunu rapor etmişlerdir. Yokota vd., (2017), Stromal Vasküler Fraksiyon (SVF hücre tedavisi) intraartiküler diz enjeksiyonunun 6 aylık takip dönemini tamamlayan 13 hastanın, klinik sonuçlarını değerlendirmiştir. Uyguladıkları kök hücre tedavisinden bir ay sonra, WOMAC (%32) ve VAS (%40) skorlarının, başlangıca göre önemli ölçüde iyileştiğini tespit etmiştir. Lee vd., (2019), yaptığı çalışmada, diz osteoartriti olan hastalarda tek bir eklem içi AD-MSK enjeksiyonunun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Tedaviye aldıkları hasta grubunu,6 aya kadar normal salin enjeksiyonu uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Çalışma grubunda WOMAC skorunda önemli bir iyileşme kaydetmişken, kontrol grubunda WOMAC skorunda bir değişiklik olmadığını kaydetmiştir. Fodor ve Pautseth (2016), VAS ve eklem içi SVF enjeksiyonunun güvenliğinin değerlendirildiği çalışmada; WOMAC, VAS ağrı ölçeği, eklem hareket açıklığı (ROM), ameliyat öncesi ve sonrası değişikliklerini değerlendirmiştir. Değerlendirme sonuçlarına göre, WOMAC ve VAS skorlarında (operasyon sonrası 3. ay ve 1. yıl) iyileşme olduğunu rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda da WOMAC ve VAS skorlarında benzerlik göstermiştir. Freitag vd., (2019), 30 diz OA'lı hastada 12 ay boyunca ağrı, fonksiyon ve hastalık modifikasyonu üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için AD-MSK uygulamıştır. Sonuç olarak kök hücre tedavisinin diz OA'lı hastalarda; ağrı ve fonksiyonel iyileşme gösterdiğini kaydetmiştir. Snog vd., (2018), 18 osteoartritli hastada otolog insan yağ kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin güvenliğini ve terapötik potansiyelini üç doz grubuna ayırarak (düşük-orta-yüksek) değerlendirmiştir. Enjeksiyon uyguladıkları hastalar 96 hafta boyunca takip edilmiş ve takip sonucunda, mezenkimal kök hücre enjeksiyonlarının güvenli olduğunu, diz ekleminin ağrı, fonksiyon ve kıkırdak hacminin iyileştiğini rapor etmiştir. Yapılan bu çalışma sonuçları benzer olarak elde ettiğimiz bu çalışma sonuçlarını desteklediğini ve herhangi bir komplikasyon oluşturmadan diz fonksiyonelliği geliştirmiştir.

McKnight vd., (2010), erken teşhis edilen diz OA'lı hastalarda kuvvetlendirme egzersizlerini ve verilen ev programı egzersizlerini karşılaştırmıştır. Karşılaştırma yaptıkları 1. gruba kuvvetlendirme egzersizleri, 2. gruba ev programı egzersizleri, 3. gruba ise ev programı ve kuvvetlendirme egzersizleri vermiştir. Tedavi sonunda VAS skorunda azalmayla birlikte diz fonksiyonellik seviyelerinde önemli artışlar kaydetmiştir. Sallı vd., (2006), 80 diz OA'lı hastayı dört gruba ayırmış ve 1. gruba konsantrik izokinetik, 2. gruba kombine konsantrik-eksantrik izokinetik, 3. gruba izometrik egzersiz uygulamıştır. Kök hücre tedavisi uygulanmayan, sadece egzersiz tedavisi uygulanan hastalarda, her iki izokinetik egzersiz grubunda, izometrik egzersiz grubuna göre ağrı VAS ve fonksiyonel kapasitede WOMAC skorlarında belirgin gelişme gördüklerini rapor etmiştir. Deyle vd., (2000), tarafından yapılan randomize kontrollü klinik bir çalışmada rastgele seçilen diz osteoartritli 83 hasta iki gruba ayrılmıştır. Tedavi grubundaki hastalara klinik ortamda manuel terapi ve standart diz egzersiz programı uygulamışlar, kontrol grubundaki hastalara ise subteröpatik ultrason uygulaması yapmışlardır. Hastaları tedaviye başlamadan önce, tedavinin 4., 8. hafta ve 1. yılında WOMAC ölçeği ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirmişlerdir. Sonuçta, manuel tedavi ve denetimli egzersiz kombinasyonunun diz osteoartritli hastalar için fayda sağladığını, cerrahi müdahale ihtiyacını geciktirdiğini veya önlediğini belirtmişlerdir. Thomas vd. (2002), 2 yıl süreyle yapılan ev egzersiz programının diz ağrısının kontrol edilmesinde önemli olduğunu vurgulamıştır. Deyle vd., (2005), tarafından yapılan bir çalışmada ev egzersiz programının etkinliği belirtilmiştir. Gözetimli yapılan klinik egzersiz ve manual terapi prosedürlerinin ev egzersiz programıyla karşılaştırıldığı bu çalışmada, iki grupta da anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Kaydedilen değerler bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda diz OA'lı hastaların Berg Balance skoru operasyon öncesi ortalaması 37.8, operasyon sonrası 1.ay ortalaması 43.9, operasyon sonrası 2. ay ortalaması 46.3 olarak bulundu. Diz osteoartritli hastalarda denge probleminin daha fazla olduğu bilinmektedir. Uygulanan tedavi ve verilen egzersiz reçetesine uyum ile denge kazanımı olduğu görülmektedir. Uzunkulaoğlu vd. (2020), diz osteoartriti (OA) olan yaşlı hastalarda birinci gruba sadece denge egzersizleri, ikinci gruba denge egzersizleri ve bilişsel görevler (şarkı söylemek, 10'dan geriye saymak, haftanın günlerini saymak) vermiştir ve performans üzerindeki etkilerini karşılaştırmıştır.

Hastaları Berg denge skalası, zamanlı kalk ve yürü testi ile birinci hafta başında ve dördüncü hafta sonunda değerlendirmiş, egzersizin ve bilişsel eğitimin dengenin iyileştirilmesinde etkili olduğunu söylemiştir. Ancak egzersiz ve bilişsel eğitimin, sadece egzersiz eğitimden üstün olmadığı sonucuna varmıştır. Blasco vd., (2020), operasyon öncesi denge eğitiminin total diz replasman cerrahisi sonrası erken operasyon sonrası denge ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir, ayakta tedavi müdahalesinin evde yapılan müdahale kadar etkili olup olmadığını test etmiştir. Berg Denge Skalası ile ölçülen genel denge durumu ve Günlük Yaşam Aktivitelerinde Diz Yaralanması ve Osteoartrit Sonuç Skoru İşlevi ölçeğine göre, hasta tarafından algılanan işlevsellik sorguları sonucunda ev ve hastane grupları arasında farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Santos vd., (2020), diz OA'lı yaşlı kadınlarda hastalığın, fonksiyonel performans, yaşam kalitesi ve ağrı üzerindeki etkisini belirlemek için otur – kalk testi, 6 dakika yürüme testi, Berg Denge Ölçeği, WOMAC ve ağrı için VAS'ı uygulamıştır. Çalışma sonucunda, fonksiyonel performans, yaşam kalitesi ve yüksek ağrı düzeylerinde düşüş olduğunu kaydetmiştir. Güneri (2018), diz OA'lı hastalarda hastalık şiddetinin yürüme parametreleri, denge, diz eklemi pozisyon hissi, kas kuvveti, ağrı, günlük yaşam üzerindeki etkilerini Denge Berg Balance Scale, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesini Knee Outcome Survey-ADLS, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score ve Health Assessment Questionnaire ile değerlendirmiştir. Çalışma sonucu, hafif diz OA'sında kinetik parametreler, kas kuvveti, denge ve diz fonksiyonlarının etkilendiğini ve orta diz OA'sında yürüyüşün temporo-uzaysal ve kinematik parametrelerinde değişimin başladığını göstermiştir. Gökşenoğlu vd. (2021), semptomatik diz osteoartriti olan kadınlarda fonksiyonel mobilite ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçlamış, fonksiyonel mobilite ve denge, Timed Up and Go testi ve Berg Denge Ölçeği kullanılarak değerlendirmiştir. Çalışmada, diz osteoartriti olan kadınlarda düşük fonksiyonel mobilitenin, ileri yaşın, yüksek vücut kitle indeksinin dengeli ve yaşam kalitesini bozduğu sonucuna varmıştır.

Önemli olarak bu çalışma sonucunda, BERG denge skorlamasına göre 3. yönerge olan “Lütfen kollarınızı kavuşturarak iki dakika oturun.” ve 10. yönerge olan “Sol omunuzun üzerinden dönerek arkanıza bakın. Aynısını sağ tarafınızda tekrar edin.” yönergelerinde anlamlı bir gelişim sağlanmadığını tespit ettik. Araştırma açısından bu önemli bir bulgudur. Literatür incelendiğinde, kök hücre tedavisi uygulanmış diz OA'lı

hastalarda Berg Denge Skalası sonuçlarına göre rotasyonel dengenin irdelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Rotasyonel dengenin bu hastalarda gelişmemesinin nedeni, muhtemelen operasyon sonrası verilen egzersizlerde, rotasyonel dengeyi geliştirici egzersize yer verilmemesinden kaynaklanabileceği yorumu yapılabilir. Bundan dolayı ileri düzeyde detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fiziksel performansın değerlendirilmesinde, diz OA'li hastalarda sıklıkla başvuru olan 6-DYT ve ZKYT kullanılmaktadır (Wideman vd., 2016). Düşük fiziksel performansın OA gibi kronik hastalıkların ilerlemesini de arttırdığı bilinmektedir (Biniaminov vd., 2018; Booth vd., 2012; Laaksonen vd., 2002). Düşük fiziksel performansın, düşük kas yoğunluğu ve toparlanma süresinin uzaması gibi negatif faktörlerden kaynaklandığı bildirilmektedir. Bu sorunların giderilmesinde fiziksel aktivitenin artırılması gerekir. Literatürde de yapılan birçok çalışma, fiziksel aktivite ve fiziksel performansın birbirlerine bağlı iki faktör olduğu göstermektedir (Deforche vd., 2003; Myers vd., 2004; Warburton vd., 2010). Egzersiz tedavisi, fiziksel performansı etkilemektedir. Bu bağlamda yaptığımız çalışma, diz osteoartrit tanılı hastalarda kök hücre uygulaması ve egzersiz tedavisi sonrası, hastaların ağrı şiddetinde azalmanın yanısıra; denge, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, günlük yaşam aktivitelerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Çalışmamızda bu amaçla yaptığımız bireysel egzersiz programı, hastaların fizyoterapistle yönlendirilmesi konusunda klinisyenlere yol göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, MSC kök hücre tedavisi uygulanmış hastalarda uygulanan fizik tedavi programının; diz eklem ağrısını azalttığı, genel denge özelliklerini ve yaşam kalitesini olumlu yönde geliştirdiği tespit edilmiş, ancak rotasyonel denge özelliklerinde anlamlı bir gelişim sağladığı tespit edilmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Çalışmanın sonucunda, hastaların fonksiyonel kapasitelerinin olumlu yönde geliştiği görüldü.

2. Düzenli egzersiz programı ile ağrı ve yorgunluk azaldı. Fiziksel fonksiyonel testlerden, 30 sn kalk-otur ve 6 dk yürüme testi sonuçları operasyon sonrası takip eden ölçümlerde anlamlı bir şekilde hızlandı.

3. Dizin denge duyusunu değerlendiren BERG skorlamasıyla birlikte; dizin ağrı, sertlik ve fonksiyonelliğini değerlendiren WOMAC ölçeği toplam skorlamalarının operasyon öncesine göre, operasyon sonrası takip eden ölçümlerinde anlamlı olarak gelişti.

4. Genel denge iyileşirken, rotasyonel dengede bir gelişmenin olmadığı tespit edildi.

5. Kök hücre ve fizik tedavi yönteminin birlikte kullanılması, tedavinin etkinliğini artırdı. Hastalara ve hasta yakınlarına verilen eğitimlerde aşırı yüklenmelerin neler olduğu ve nasıl azaltılacağı, bireysel egzersizin önemi ve doğru uygulanmasının gerekliliği öğretildi.

6. Kök hücre uygulamasından sonra dize yönelik uygulanan fizik tedavi programının, tedavideki başarıyı büyük ölçüde artırdığı; gerek ağrı yönetiminde gerekse yorgunluk, denge, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, bireysel egzersiz programına uyumda büyük kazanımlar sağlanabileceği gösterildi.

6.2. Öneriler

1. Tedavi uygulaması sonrasında hastalara rutin fizik tedavi egzersizleri yanısıra; ayakta veya otururken, vücudun her iki yanından geriye doğru dönüp bakmasını

sağlayacak; ayaktayken sağ ve sol yanından dengesini kaybetmeden dönüşler yapacak şekilde, rotasyonel dengesini artırıcı egzersizler verilmelidir.

2. Uygulanan tedavi uzun dönem sonuçlarla incelenmelidir.

3. Bu konuyla ilgili ileri çalışmalarda; sadece kök hücre, kök hücre ile fizik tedavi ve egzersiz, sadece fizik tedavi ve egzersiz uygulanmış hasta gruplarının bulunduğu çalışmalar yapılmalı ve sonuçlar karşılaştırılmalıdır.

4. Dizde farklı OA şiddet düzeyine sahip hastaların, yeterli hasta sayısı ile karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları yapılmalıdır.

5. Tedavi sürecine ayrıca, solunum egzersiz eğitimi eklenmelidir.

6. Aşırı yüklenme gerektiren sporlarda oluşan eklem hasarı veya osteoartrit gibi sağlık sorunlarında da kök hücre ve egzersiz tedavisi kullanılıp sonuçları karşılaştırılabilir.

7. Osteoartrit tanılı hastalarda kök hücre uygulamasında; ortopedi, fizik tedavi ve spor hekimleri ile fizyoterapistlerin klinik yararlanım konusunda iş birliği içinde olmalarının yararlı olacağı görüşüdeyiz.

KAYNAKLAR

- Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., Christy, W., Cooke, T., Greenwald, R. ve Hochberg, M. (1986). Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism*, 29, 1039-1049.
- An, X., Wang, T., Zhang, W., Yu, H., Chunhua Zhao, R., Guo, Y., Wang, C., Qin, L. ve Guo, C. (2020). Chondroprotective effects of combination therapy of acupotomy and human adipose mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis rabbits via the GSK3 β -Cyclin D1-CDK4/CDK6 signaling pathway. *Aging Dis.*, 11(5), 1116–1132.
- Arıncı, K. (1997). *Anatomi*. İstanbul: Beta Yayınevi.
- Arman, M.I. (2000). Diz muayenesi. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editors. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Arthritis by the Numbers. Available online: <https://www.arthritis.org/getmedia/e1256607-fa87-4593-aa8a-8db4f291072a/2019-abtn-final-march-2019.pdf> (Erişim tarihi: 12.01.2022).
- Avcılar, H., Saraymen, B., Özturan, O.Ö. ve Köker, M.Y. (2018). Embriyonik kök hücreler ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler. *Asthma Allergy Immunol*, 16, 1-10.
- Awad, M.E., Hussein, K.A., Helwa, I., Abdelsamid, M.F. ve Aguilar-Perez, A. (2019). Meta-analysis and evidence base for the efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in knee cartilage repair: Methodological guidelines and quality assessment. *Stem Cells Int.*, 1-15.
- Aydın, A.T. (1999). *Diz eklemi anatomisi, diz cerrahisi*. In: Tandoğan RN, Alpaslan AM, editors. Ankara: Haberal Eğitim Vakfı.
- Bacakova, L., Zarubova, J. Travnickova, M., Musilkova, J. Ve Pajorova, J. (2018). Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells-A review. *Biotechnology Advances*, 36(4), 1111-1126.
- Barry, F. ve Murphy, M. (2013). Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*, 9(10), 584–594.
- Barry, F.P. ve Murphy, J.M. (2004). Mesenchymal stem cells: Clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol*, 364, 568e84.
- Bauer, D.C., Hunter, D.J., Abramson, S.B., Attur, M., Corr, M., Felson, D., Heinegard, D., Jordan, J.M., Kepler, T.B., Lane, N.E., Saxne, T., Tyree, B. ve Kraus, V.B. For the Osteoarthritis Biomarkers Network V.K.C. Classification of osteoarthritis biomarkers: A proposed approach. *Osteoarthritis & Cartilage*, 14(8), 723-727.
- Bhardwaj, N. ve Kundu, S.C. (2012). Chondrogenic differentiation of rat MSCs on porous scaffolds of silk fibroin/chitosan blends. *Biomaterials*, 3310,2848e57.
- Biniaminov N, Bandt S, R. A., Haertel S, Neumann R, ve Bub, A. (2018). Irisin, physical activity and fitness status in healthy humans: No association under resting conditions in a crosssectional study. *PLoS ONE*, 13(1), e0189254.
- Birchfield, P.C. (2001). Osteoarthritis overview. *Geriatr Nurs.*, 223:124e30.
- Blasco, J., Acosta-Ballester, Y., Ignacio, M., Pablo, G., Igual-Camacho, C., Roig-Casasús, S. (2020). The effects of preoperative balance training on balance and functional outcome after total knee replacement: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 34(2), 182-193.

- Bohannon, R.W. (2006) Reference values for the timed up and go test: A descriptive meta-analysis. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 29(2), 64-68.
- Booth, F.W., Roberts, C.K., Laye, M.J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*, 2(2), 1143-211. doi: 10.1002/cphy.c110025.
- Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O. ve Peterson, L. (1994). Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 331, 889-895.
- Bunnell, B.A., Estes, B.T., Guilak, F. ve Gimble, J.M. (2008). Differentiation of adipose stem cells. *Adipose Tissue Protoc*, 155e71.
- Can, A. (2014). Kök hücrelerin genel özellikleri, embriyonik vee yetişkin kök hücrelere genel bakış. *Hematolog*, 4, 238-254.
- Caplan, A.I. (2010). Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.*, 213(2), 341-347.
- Caplan, A.I. (1991). Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.*, 9,641-650.
- Caplan, A.I. (2010). Mesenchymal stem cells: The past, the present, the future. *Cartilage*, 11:6e9.
- Caplan, A.I. (2017). Mesenchymal stem cells: Time to change the name! *Stem Cells Transl Med.*, 6,1445-51. 10.1002/sctm.17-0051
- Chaganti, R.K. ve Lane, N.E. (2011). Risk factors for incident osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Rev Musculoskelet Med.*, 4, 99-104.
- Cifù, A., Domenis, R., Pozzi-Mucelli, M., Di Benedetto, P., Causero, A., Moretti, M., Stevanato, M., Pistis, C., Parodi, P.C. ve Fabris, M. (2020). The Exposure to osteoarthritic synovial fluid enhances the immunomodulatory profile of adipose mesenchymal stem cell secretome. *Stem Cells Int.*, 2020:4058760.
- Clarke, D.H. (2006). Surgery of the Knee. In: Scott WN., editor. *Insall and Scott*. 4 ed. Churchill-Livingston.
- Coggon, D., Reading, I., Crof, P., McLaren, M., Barrett, D. ve Cooper, C. (2001). Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(5),622-7. doi: 10.1038/sj.ijo.0801585.
- Coryell, P.R., Diekman, B.O., Loeser, R.F. (2021). Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 17, 7-57.
- Coulson-Thomas, V.J., Coulson-Thomas, Y.M., Gesteira, T.F. ve Kao, W.Y. (2016). Extrinsic and intrinsic mechanisms by which mesenchymal stem cells suppress the immune system. *Ocul Surf.*, 14(2), 121-134.
- Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C.W., Corselli, M., Park, T.S. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*, 33, 301e13.
- Cruz Jentoft, A.J., Sayer, A.A. (2019). Sarcopenia. *Lancet*, 393:2636-46.
- Cruz-Jentoft, A.J., Baeyens, J.P., Bauer, J.M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F. (2010). Sarcopenia: european consensus on definition and diagnosis report of the european working group on sarcopenia in older. *Age Ageing.*, 39(4):412-23
- Çalış, M., Cüce, İ. ve Akgül, Ö. (2017). Dizlerde görülen ortopedik sorunlar. In: T G, editor. *Ortopedik rehabilitasyon*. İstanbul: Bilmedya Grup.

- Çimen, A. (1987). *Anatomi*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi.
- Çimen, A. (1994). *Anatomi*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi.
- Da Silva, J.A.P. ve Woolf, A.D. (2010). Regional Syndromes the Knee. In: Da Silva JAP, Woolf AD, editors. *Rheumatology in practice*. London: Springer-Verlag.
- Deforche, J. L., Bourdeaudhuij, I.D., Andrew, P., William Duquet, H. ve Bouckaert, J. (2003). Physical fitness and physical activity in obese and nonobese Flemish youth. *Obesity Research*, 11(3), 434-441
- Denker, A.E., Haas, A.R., Nicoll, S.B. ve Tuan RS. (1999). Chondrogenic differentiation of murine C3H10T1/2 multipotential mesenchymal cells: I. Stimulation by bone morphogenetic protein-2 in high density micromass cultures. *Differentiation*, 64:67e76.
- Deyle, G.D., Allison, S.C., Matekel, R.L., Ryder, M.G., Stang, J.M., Gohdes, D.D., Hutton, J.P., Henderson, N.E. ve Garber MB. (2005). Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. *Phys Ther*, 85(12), 1301–1317.
- Deyle, G.D., Henderson, N.E., Matekel, R.L., Ryder, M.G., Garber, M.B. ve Allison, S.C. (2000). Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee, a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.*, 132(3),173–181.
- Dickinson, S.C., Sutton, C.A., Brady, K., Salerno, A., Katopodi, T., Williams, R.L., West, C.C., Evseenko, D., Wu, L., Pang, S.(2017). The Wnt5a receptor, receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2, is a predictive cell surface marker of human mesenchymal stem cells with an enhanced capacity for chondrogenic differentiation. *Stem Cells.*, 35(11), 2280–91.
- Dinçer, Ü., Çakar, E., Özdemir, B., Kıralp, M.Z. ve Dursun H. (2008). Bilateral Diz Osteoartritinde Kombine Fizik Tedavi Programı ile Egzersiz Programının Bozulmuş Denge Fonksiyonuna Etkisinin Karşılaştırılması. *Romatizma* 2008; 23: 9-13.
- Dulak, J., Szade, K., Szade, A., Nowak, W. ve Józkwicz, A. (2015). Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol.*, 62, 329-337.
- Ege, R. (1998). *Diz sorunları*. Ankara: BizimBüro Basımevi,
- Felson, D.T., Anderson, J.J. Naimark, A. (1988). Obesity and knee osteoarthritis: The framingham study. *Annals of Internal Medicine*, 109(1), 18-24
- Felson, D.T., Lawrence, R.C., Dieppe, P.A., Hirsch, R., Helmick, C.G. ve Jordan, J.M. (2000). Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Ann Intern Med.*, 133: 635e46.
- Felson, D.T. (2006). Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.*,354, 841-848.
- Fodor, P.B. ve Paulseth, S.G. (2016) Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint. *Aesthetic Surg J.*, 36,229-236.
- Fransen, M., McConnell, S., Harmer, A.R., Van der Esch, M, Simic, M. ve Bennell, K.L. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee: A Cochrane systematic review. *Br. J. Sports Med.*,49, 1554–1557.
- Freitag, J., Bates, D., Boyd, R., Shah, K., Barnard, A. ve Huguenin, L.(2016). Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy –A review. *BMC Musculoskel Disord*, 17(1), 230-242.
- Freitag, J., Bates, D., Wickham, J., Shah, K. ve Huguenin, L. (2019). Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Regen Med.*, 14, 213-230.

- Friedenstein, A.J., Chailakhjan, R.K. ve Lalykina, K.S. (1970). Development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*, 34, 393-403.
- Friedenstein, A.J., Chailakhyan, R.K. ve Gerasimov, U.V. (1987). Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet.*, 20, 263-272. 10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x
- Friedenstein, A.J., Piatetzky, S. ve Petrakova, K.V. (1966). Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol.*, 16, 381e90.
- Garland, H. ve Moorhouse, D. (1957). Compressive lesions of the external popliteal (Common peroneal) nerve. *Br Med J.*, 3, 137-138.
- Ghosh, P. ve Smith, M. (2002). Osteoarthritis, genetic and molecular mechanisms. *Biogerontology*, 3,(1-2):85-8.
- Gomez-Salazar, M., Gonzalez-Galofre, Z.N., Casamitjana, J., Crisan, M., James, W. ve Peault, B. (2020). Five decades later, are mesenchymal stem cells still relevant? *Front Bioeng Biotechnol.*, 8,148. 10.3389/fbioe.2020.00148.
- Gökşenoğlu vd. (2021). Semptomatik diz osteoartritli kadınlarda fonksiyonel mobilite ile ilişkili faktörler. *J PMR Sci.*, 24(2), 121-126.
- Gupta, P.K., Das, A.K., Chullikana, A. Ve Majumdar, A.S. (2012). Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther.*, 3, 25-36.
- Güneri, S. (2018). Diz osteoartriti şiddetinin yürüme parametreleri, denge ve diz fonksiyonları üzerine etkisi. Yayınlanmamış doktora tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
- Hassanzadeh, A., Rahman, H.S., Markov, A., Endjun, J.J., Zekiy, A.O., Chartrand, M.S., Beheshtkhou, N., Kouhbanani, M.A.J., Marofi, F. ve Nikoo, M. (2021). Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes in regenerative medicine and cancer; overview of development, challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther.*, 12(1), 297-241.
- He, Q., Wan, C. ve Li, G. (2007). Concise review: Multipotent mesenchymal stromal cells in blood. *Stem Cells*,251:69e77.
- Hinckel, B.B. ve Gomoll, A.H. (2017). Autologous Chondrocytes and Next-Generation Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation. *Clin. Sports Med.*, 36, 525-548.
- Hinton, R., Moody, R.L., Davis, A.W. ve Thomas, S.F. (2002). Osteoarthritis: diagnosis and therapeutic considerations. *Am Fam Physician*, 655:841e8.
- Huang, C.Y.C., Reuben, P.M., D'Ippolito, G., Schiller, P.C. ve Cheung, H.S. (2004). Chondrogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in agarose culture. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.*, 278A1:428e36.
- Huang, H., Nakayama, Y., Co, B. ve Qin, K. (2005). Differentiation from embryonic stem cells to vascular wall cells under in vitro pulsatile flow loading. *Journal of Artificial Organs*, 8(2),110-8.
- Hunter, D.J. (2015). Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.*, 372, 1040-1047.
- Iijima, H., Isho, T., Kuroki, H., Takahashi, M. ve Aoyama, T. (2018). Effectiveness of mesenchymal stem cells for treating patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis toward the establishment of effective regenerative rehabilitation. *NPJ Regen Med.*, 3(1), 1-22.
- Janssen, I. (2010). Evolution of sarcopenia research. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 35(5), 707-712.

- Jo, C.H., Chai, L.W., Jeong, E., Oh, S., Shin, J.S., Shim, H., Yoon, K.S. (2017). Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *Am J Sports Med.*, 45(12), 2774-2783. doi: 10.1177/0363546517716641. Epub 2017 Jul 26.
- Kamei, N., Ochi, M., Adachi, N., Ishikawa, M., Yanada, S. ve Levin, L.S. (2018). The safety and efficacy of magnetic targeting using autologous mesenchymal stem cells for cartilage repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*, 26(12), 3626-3635.
- Keith, M.P. (2012). Updates on intra-articular hyaluronic Acid therapy for knee osteoarthritis. *Am. J. Orthop.*, 41. E61-E63.
- Krych, A.J., Pareek, A., King, A., Johnson, N.R., Stuart, M.J. ve Williams, R.J. (2017). Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: A meta-analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 25, 3186-3196.
- Kundu, B. ve Kundu, S.C. (2012). Silk sericin/polyacrylamide in situ forming hydrogels for dermal reconstruction. *Biomaterials*, 3330:7456e67.
- Kutsal, Y.G. ve Kara, M. (2007). *Diz osteoartriti. Tanıdan tedaviye osteoartrit*. Sarıdoğan M. (Ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Laaksonen, D.E., Lakka, H., Leo, K., George, N., Kaplan, A., Jukka, T. Salonen, T. (2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 156(11), 1070-1077, <https://doi.org/10.1093/aje/kwf145>.
- Lee, W.S., Kim, H.J., Kim, K.I., Kim, G.B. ve Jin, W. (2019). Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med.*, 8, 504-11.
- Li, S., Zhang, Y. ve Bi, L. (2020). Comparative efficacy of treatments for patients with knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 25(27), 1-25.
- Loeser, R.F. (2010). Age-Related Changes in the Musculoskeletal System and the Development of Osteoarthritis. *Clin. Geriatr. Med.*, 26, 371-386.
- Lu, L., Dai, C., Zhang, Z., Du, H. ve Li, S. (2019). Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: A prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. *Stem Cell Res Ther.*, 10, 143-152.
- Mamidi, M.K., Das, A.K., Zakaria, Z. ve Bhonde, R. (2016). Mesenchymal stromal cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.*, 24(8), 1307-1316.
- Mancuso, P., Raman, S., Glynn, A., Barry, F. ve Murphy, J.M. (2019). Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: The critical role of the cell secretome. *Front Bioeng Biotechnol*, 7, 9-20.
- McKnight, P.E., Kastle, S., Going, S., Villanueva, I., Cornett, M., Farr, J. ve Zautra, A. (2010). A comparison of strength training, self-management, and the combination for early osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care & Res.*, 62(1), 45-53.
- Moreland, L.W. (2003). Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: Mechanisms of action. *Arthritis Res.*, 5, 54-67.
- Möhür, H. (2015). Alt ekstremite kinezyolojisi ve yürüme. In: Oğuz H, editor. *Tıbbi rehabilitasyon*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Ni, M., Rui, Y.F., Tan, Q., Liu, Y., Xu, L.L. ve Chan, K.M. (2013). Engineered scaffold-free tendon tissue produced by tendon-derived stem cells. *Biomaterials*, 348, 2024e37.

- Niamsa, N., Srisuwan, Y., Baimark, Y., Phinyocheep, P. ve Kittipoom, S. (2009). Preparation of nanocomposite chitosan/silk fibroin blend films containing nanopore structures. *Carbohydr Polym.*, 781:60e5.
- Owen, M. ve Friedenstein, A.J. (1988). Stromal stem-cellsdmarrowderived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp.*, 136: 42e60.
- Park, Y.B., Ha, C.W., Lee, C.H., Yoon, Y.C. ve Park, Y.G. (2017). Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med.*,6(2), 613–621.
- Pavelka, K., Bruyera, O. ve Rovati, L.C. (2003). Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure-modifying drug trials. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11,730-777.
- Pereira, H., Caridade, S., Frias, A., Correia, J.S., Pereira, D., Cengiz, I.F., Mano, J., Oliveira, J., Espregueira-Mendes, J. ve Reis, R.L. (2014). Biomechanical and cellular segmental characterization of human meniscus: Building the basis for Tissue Engineering therapies. *Osteoarthr. Cartil.*, 22, 1271–1281.
- Pers, Y.M., Rackwitz, L., Ferreira, R., Pullig, O., Delfour, C. ve Barry, F. (2016). Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase i dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med.*, 5, 847–856. 10.5966/sctm.2015-0245.
- Puenpatom, R.A. ve Victor, T.W. (2009). Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Individuals with Osteoarthritis: An Analysis of NHANES III Data. *Postgrad. Med.*, 121, 9–20.
- Re'em, T., Kaminer-Israeli, Y., Ruvinov, E. ve Cohen, S. (2012). Chondrogenesis of hMSC in affinity-bound TGF-beta scaffolds. *Biomaterials*, 333:751e61.
- Riester, S.M., Denbeigh, J.M., Lin, Y., Jones, D.L., Moou, T.D. ve Lewallen, E.A. (2017). Safety studies for use of adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells in a rabbit model for osteoarthritis to support a phase I clinical trial. *Stem Cells Transl Med.*,6(3), 1–13.
- Rikli, RE. ve Jones, CJ. (1999). Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. *JAPA*, 7(1), 129-61.
- Roberts, S., Genever, P., McCaskie, A. ve De Bari, C. (2011). Prospects of stem cell therapy in osteoarthritis. *Regen. Med.*, 6, 351–366.
- Roemer, F.W., Crema, M.D., Trattnig, S. ve Guermazi, A. (2011). Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology*, 260(2),332-54. doi: 10.1148/radiol.11101359.
- Roos, E.M. (2005). Joint injury causes knee osteoarthritis in young adults. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 17, 195–200.
- Saeed, H., Ahsan, M., Saleem, Z., Iqtedar, M., Islam, M. ve Danish, Z. (2016). Mesenchymal stem cells (MSCs) as skeletal therapeutics - an update. *J Biomed Sci.*, 23,41. 10.1186/s12929-016-0254-3.
- Saklatvala, J. (2002). Glucocorticoids: Do we know how they work? *Arthritis Res.*, 4, 146–150.
- Salli, A., Uğurlu, H. ve Emlak, D. (2006). Comparison of the effectiveness of concentric, combined concentric-eccentric and isometric exercise on symptoms and functional capacity in patients with knee osteoarthritis. *Turk J Phys Med Rehab.*, 52,61-7.

- Saulnier, N., Viguier, E., Perrier-Groult, E., Chenu, C., Pillet, E. ve Roger, T. (2015). Intra-articular administration of xenogeneic neonatal mesenchymal stromal cells early after meniscal injury downregulates metalloproteinase gene expression in synovium and prevents cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.*, 23(1),122–133.
- Schöler, H.R. (2007). The potential of stem cells: An inventory. In: Knoepffler N, Schipanski D, Sorgner SL ed. Humanbiotechnology as social challenge. London: Ashgate Publishing.
- Sernert, N., Kartus, J.T., Ejerhed, L. ve Karlsson, J. (2004). Right and left knee laxity measurements: A prospective study of patients with anterior cruciate ligament injuries and normal control subjects. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.*, 20, 564–571.
- Shinin, V., Gayraud-Morel, B., Gomès, D. ve Tajbakhsh, S. (2006). Asymmetric division and cosegregation of template DNA strands in adult muscle satellite cells. *Nat Cell Biol.*, 8, 677-687.
- Siggeirsdottir, K., Jonsson, B.Y., Jonsson, H.J. ve Warsson, S. (2002) The timed 'Up & Go' is dependent on chair type. *Clin Rehabil.*, 16(6), 609-616.
- Sinusas, K. (2012).Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, 85(1), 49-56.
- Skou, S.T. ve Roos, E. (2016). Laursen, M.B. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N. Engl. J. Med.*, 374, 691–692.
- Sobhani, A., Sobhani, A., Khanlarkhani, N., Baazm, M., Mohammadzadeh, F., Necefi, A., Shayesteh M. ve Sargolzaei Aval, F. (2017).Multipotent stem cell and current application. *Acta Med Iran*, 55(1),6-23.
- Song, Y., Zhang, J., Xu, H., Lin, Z., Chang, H., Liu, W. ve Kongb, L. (2020). Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal List J Orthop Translat.*, 24, 121-130. doi: 10.1016/j.jot.2020.03.015.
- Spasovski, D., Spasovski V., Baščarević, Z., Stojiljković, M., Vreća, M., Anđelković, M. ve Pavlović, S. (2018). Intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis. *J Gene Med.*, 20(1), 1-25.
- Susanne, G. ve Julia, L. (2014). Tissue-engineering strategies to repair chondral and osteochondral tissue in osteoarthritis: use of mesenchymal stem cells. *Curr Rheumatol Rep.*, 16(10), 452-470.
- Şahin, F., Yılmaz, F., Özmaden, A. ve Kotevoğlu, N. (2008). Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 31(1), 32- 37.
- Tandoğan, R.N. ve Alparşlan, M. (1999). *Diz cerrahisi*. Ankara: Haberal Eğitim Vakfı.
- Thomas, K.S., Muir, K.R., Doherty, M., Jones, A.C., O'Reilly, S.C. ve Bassey, E.J. (2002). Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: Randomised controlled trial. *B.M.J.*, 325(7367),752. 2002.
- Troyer, D.L., Weiss, M.L. (2008). Concise review: Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population. *Stem Cells.*, 26(3):591e9.
- Ural, A.U. (2006). Kök hücreler. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği Dergisi*, 5(3- 4),140-5.
- Uzunkulaoğla, A., Kerim, D., Ay, S., Ergin, S. (2020). Effects of single-task versus dual-task training on balance performance in elderly patients with knee osteoarthritis. *Arch Rheumatol*, 35(1),35-40.
- Väänänen, H.K. (2005). Mesenchymal stem cells. *Ann Med.*, 37, 469-479.
- van Geffen, E.W, van Caam, A.P.M., Vitters, E.L., van Beuningen, H.M., van de Loo, F.A., van Lent, P., Koenders, M.I. ve van der Kraan, P.M. (2019). Interleukin-37 protects stem cell-based cartilage formation in an inflammatory osteoarthritis-like microenvironment. *Tissue Eng Part A.*, 25(15–16),1155–66.

- Van Stekelenburg-Harmers, A.E., Van Achterberg, T.A., Rebel, H.G., Flechon, J.E., Campbell, K.H., Weima, S.M. ve Mummery, C. (1995). Isolation and characterization of permanent cell lines from inner cell mass cells of bovine blastocysts. *Mol Reprod Dev.*, 40(4),444 -54.
- Vincent, H.K., Bs, K.H., Bs, J.C., Hurley, R.W., Connelley, J. (2012). Obesity and Weight Loss in the Treatment and Prevention of Osteoarthritis. *PM&R.*, 4. 59–67.
- Vikstedt, T.S. (2011). Nutritional status, energy, protein and micronutrient intake of older service house residents. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12, 302-307.
- Wernecke, C., Braun, H.J. ve Dragoo, J.L. (2015). The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: A systematic review. *Orthop. J. Sports Med.*, 3, 2325967115581163.
- Williams, C.G., Kim, T.K., Taboas, A., Malik, A., Manson, P. ve Elisseeff, J. (2003). In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a photopolymerizing hydrogel. *Tissue Eng.*, 94,679e88.
- Wittenauer, R., Smith, L. ve Aden, K. (2013).*Background paper 6.12 osteoarthritis*. Geneva: World Health Organization.
- Yavuz, B.B. (2007). Geriatrik değerlendirme ve testler. *İç Hastalıklar Dergisi*, 14, 5-177.
- Yavuz, S. (2016). Alt ekstremitte biyomekaniği ve kinezyolojisi. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Yokota, N., Yamakawa, M., Shirata, T., Kimura, T. Ve Kaneshina, H. (2017). Clinical results following intra-articular injection of adiposederived stromal vascular fraction cells in patients with osteoarthritis of the knee. *Regen Ther.*, 6,108-12.
- Zakrzewski, P., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. ve Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(68), 1-22.
- Zhang, W., Moskowitz, R., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R.D. ve Arden, N. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(2), 137-62. 103.
- Zhang, W., Ouyang, H., Dass, C.R. ve Xu, J. (2016). Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res.*, 4, 15040.
- Zhang, W., Robertson, W.B., Zhao, J., Chen, W. ve Xu, J. (2019). Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front. Endocrinol.*, 10, 431-444.
- Zhang, Q., Xiang, E., Rao, W., Zhang, Y.Q., Xiao, C.H., Li, C.Y., Han, B. ve Wu, D. (2021). Intra-articular injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats by inhibiting cartilage degradation and inflammation. *Bone Joint Res.*, 10(3),226–36.
- Zhu, Y., Yuchen W., Bizeng, Z., Xin, N., Bin, H., Qing,L. (2017). Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther.*, 8(1), 64-78.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Özden CERTEL
Eğitim	
Lise	Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (1998)
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Protez- Ortez Bölümü (2001) Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi (2007) Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi (2013) Anadolu Üniversitesi İş Sağlığı ve Güvenliği (2021) Balıkesir Üniversitesi İş Sağlığı ve Güvenliği (2020)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği (2021) Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı (2019-halen devam)
Doktora	-
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	İyi Düzeyde
Almanca	İyi Düzeyde
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Türk Geriatri Derneği Osteosports Spor Fizyoterapistleri Derneği Türk Spastik Çocuklar Derneği Anadolu Lonfödem Derneği Evde Sağlık Hizmet Sunumu Diyabet Okulu Obesite Okulu Alzheimer Hastalarının Destekleme Derneği

EKLER

EK-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Diz Osteoartrit Tanılı Kök Hücre Tedavisi Uygulanmış Hastalarda Diz Egzersiz Fonksiyonu Skorlamalarının Retrospektif Olarak İncelenmesi"
------------------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLU			T�rk�e <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ G�N�LL� OLUR FORMU			T�rk�e <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			T�rk�e <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŐURU			T�rk�e <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	AÇıklama		
		SİĞORTA				
	ARAŞTIRMA B�T�ESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOĞİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/13	Tarih:09.02.2022	<p>Yukarıda bilgileri verilen baŐıvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaŐım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiŐ ve uygun bulunmuŐ olup araştırmanın/çalışmanın baŐıvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması Őartıyla gerçekleŐtirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul �ye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyoloğik �r�nlerin Klinik AraŐtırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>
------------------------	-------------------------	-------------------------	---

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyoloğik �r�nlerin Klinik AraŐtırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile iliŐki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Fuat EREL	G�Ğ�s Hastalıkları AD	BA�N Tıp Fak�ltesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.G�lten ERKEN	Fizyoloji AD	BA�N Tıp Fak�ltesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Do�.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BA�N Tıp Fak�ltesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Do�.Dr.Ey�p AVCI	Kardiyoloji AD	BA�N Tıp Fak�ltesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Do�.Dr.Elif AKS�Z	Tıbbi Farmakoloji AD	BA�N Tıp Fak�ltesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mehmet �ALIŐKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
H�sn� KUNDAK�I	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve ArŐ.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul BaŐkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (...Osteoartrit tanılı hasta.....grubu için)

Sizi Balıkesir Devlet Hastanesinde yapılmış olan “Diz Osteoartrit Tanılı Kök Hücre Tedavisi Uygulanmış Hastalarda Egzersiz Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak İncelenmesi” başlıklı **araştırmada uygulanan egzersiz tedavisinin etkinliğini değerlendiren dosyanızı incelemek üzere** davet ediyoruz.

Araştırmaya ait dosyanızı incelenmesine katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Bu bağlamda çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda ilgili çalışma bilgilerinizin çalışmadan **çıkarma** hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Fizik tedavi ve egzersiz etkinliği ile dosyalar inceleneceği için maruz kalacağınız herhangi **bir risk yoktur**. Bunun için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırmada, kendi haklarınızı veya araştırmayla ilgili soru sormak ve daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Fzt. Özden CERTEL ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz. (Telefon No:0532 3737333)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarımız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorumuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı Osteoartrit tanılı diz hastalarında SELF-FAT teknolojisi ile uygulanmış olan kök hücre tedavisinin diz eklem hareket açıklığına, kas kuvvet, denge ve fonksiyonelliğine olan etkisini geçmişe yönelik ilgili dosyalarımızı inceleyerek değerlendirmektir. Çalışmada kullanılacak yöntem aşağıda açıklanmıştır.

Buna göre; Eylül 2020 tarihinden itibaren etik onay alınan tarihe kadar olan tarihler arasında Balıkesir Devlet Hastanesinde ortopedi ve fizik tedavi kliniklerinde hastaneye başvuran, uzman hekim tarafından osteoartrit tanısı konmuş, gönüllü olarak mezenkimal kök hücre tedavisi almış olan ve gönüllü olarak egzersiz programına katılan kişilerin (n=20) dosya kayıtları retrospektif (geçmişe dönük) olarak incelenecektir. Hastaların dosyalarından tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerini içeren, Diz Değerlendirme Formu, Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) ve Visual Analogue Scale- Ağrı (VAS) ve egzersiz reçetesi kayıtlarına ulaşılabılır.

Siz bu araştırmanın **gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabılır.

Ben.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim ve fizyoterapist tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı,

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(...Osteoartrit tanılı hasta.....grubu için)

istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasımın bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayım için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllüğün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı:Fzt. Özden CERTEL

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin



Adı-Soyadı:Op. Dr. Nuri MENEKŞEOĞLU

İmzası:

Görevi: Doktor


Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK-3: Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Ön İzin Formu

T.C. BALIKESİR VALİLİĞİ Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü			
 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BALIKESİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BALIKESİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ		
BİLİMSEL ARAŞTIRMA ÖN İZİN FORMU			
Döküman Kodu: ARGE. FR.02	Yayın Tarihi:14.07.2016	Revizyon Tarihi 08.01.2020	Revizyon No: 3
1. Araştırma Sahibinin	Adı Soyadı/Ünvanı: Özden CERTEL		
	Kurumu /Üniversitesi: Balıkesir Devlet Hastanesi		
2. Araştırmanın Statüsü	<input type="checkbox"/> () Klinik Araştırma <input type="checkbox"/> () Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma <input type="checkbox"/> () Bilimsel Araştırma ve Projeler <input type="checkbox"/> Tezsiz Yüksek Lisans Projesi <input type="checkbox"/> Doktora Tezi <input type="checkbox"/> Lisans Bitirme Projesi <input type="checkbox"/> Uzmanlık Tezi <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans Tezi <input type="checkbox"/> Bireysel Araştırma Projesi <input type="checkbox"/> Diğer ise, belirtiniz.....		
3. Araştırmanın Konusu	Diz Osteoartrit Tanılı Kök Hücre Tedavisi Uygulanmış Hastalarda Diz Egzersiz Fonksiyonu Skorlamalarının Retrospektif Olarak İncelenmesi		
4. Araştırmanın Yapılacağı Öngörülen Tarih Aralığı	Eylül 2020 – Onay Alınan Tarihe Kadar		
5. Diğer Araştırmacılar (Adı-Soyadı/Unvanı)	Doç. Dr. Zekine PÜNDÜK Op. Dr. Nuri MENEKŞEOĞLU Uzm. Dr. Kemal CANER		
6. Çalışmaya Katılan Merkezler	<input type="checkbox"/> () Çok merkez <input checked="" type="checkbox"/> (X) Tek merkez		
***Çalışma Çok Merkezli İse ve Belirlenmişse Diğer Merkezleri Belirtiniz			
7. Etik Kurul Kararı	<input type="checkbox"/> () Var <input checked="" type="checkbox"/> (X) Yok		
8. Ön İzin İçin Görüş Alınan Birim /Klinik Sorumlusu	Birim / Klinik		
	Unvan /Ad / Soyad		
	İmza		
9. Diğer Belgeler /Hususlar (Belirtiniz)			

07.02.2022 08.01.2022 07.21.2022 07.02.22

EK-4: Balıkesir Devlet Hastanesi Araştırma İzni



T.C.
BALIKESİR VALİLİĞİ
II Sağlık Müdürlüğü

SAĞLIK HİZMETLERİ BİRİMİ
14/03/2022 16:16 - E-51829602 - 604.01.02
00161100513

Sayı : E-51829602-604.01.02
Konu : Özden CERTEL'in Bilimsel
Araştırma Başvurusu

BALIKESİR DEVLET HASTANESİNE

İlgi : 04/03/2022 tarihli ve 53710697-779-E-53710697-779-16 sayılı yazı.

İlgi tarih ve sayılı yazıya istinaden; Fizyoterapist Özden CERTEL'in "*Diz Osteoartrit Tanılı Kök Hücre Tedavisi Uygulanmış Hastalarda Diz Egzersiz Fonksiyonu Skorlamalarının Retrospektif Olarak İncelenmesi*" konulu Yüksek Lisans Tezi başvurusu Müdürlüğümüz Bilimsel Araştırma Talepleri İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu tarafından değerlendirilmiş olup, komisyon kararı ekte sunulmuştur.


Onaylanan çalışmanın hizmeti aksatmayacak şekilde yürütülmesi, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na riayet edilmesi, Maske-Mesafe, temizlik kurallarına dikkat edilmesi ve yapılacak çalışma sonucunun bir suretinin Müdürlüğümüz Sağlık Hizmetleri Başkanlığı'na gönderilmesi, kurumun bilgisi dışında ilan edilmemesi ve ilgiliye tebliğ edilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Op. Dr. Ali İmran KÜÇÜK
Sağlık Hizmetleri Başkanı

Ek: Komisyon Değerlendirme Formu (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Hizmetleri Başkanlığı Sağlık Hizmetleri Birimi Bilgi için: Ceyda DURAN ALKAN
Hemşire
Telefon: Faks No: 0266 241 5815
e-Posta: ceyda.duranalkan@saglik.gov.tr İnternet Adresi: bolikesir.kamusalogik@saglik.gov.tr Dahili: 1319
Telefon No: (0 266) 245 95 95





Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...

