

PAPER DETAILS

TITLE: Osteoartrit Tedavisinde Farmakolojik Olmayan Yaklasimlar

AUTHORS: Hamza Malik Okuyan, Demet Koyun, Emine D n, Canan Birimoglu Okuyan

PAGES: 166-183

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/4316801>



Review article

Journal of Innovative Healthcare Practices (JOINIHP) 5(3), 166-183, 2024

Received: 26-Oct-2024 Accepted: 19-Dec-2024

<https://doi.org/10.58770/joinihp.1573961>



SAKARYA UNIVERSITY
OF APPLIED SCIENCES

Osteoartrit Tedavisinde Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Hamza Malik OKUYAN^{1,2*}, Demet KOYUN¹, Emine DÜN¹, Canan BİRİMOĞLU OKUYAN³

¹Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Sakarya, Türkiye

²Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sakarya, Türkiye

³Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Osteoartrit (OA) tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen ilerleyici dejeneratif eklem hastalığıdır. Ağrı, şişlik, tutukluk, kas güçsüzlüğü, krepitasyon, hareket kısıtlılığı ve hassasiyet OA'nın yaygın bulgularıdır. Günümüzde tıp alanındaki gelişmelere rağmen, OA hala bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve sağlık bakım sistemine muazzam bir yük bindiren önemli bir sağlık sorunudur. OA için mevcut tedavi protokolü farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi müdahaleler olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Farmakolojik olmayan müdahaleler OA yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. OA erken tedaviye olumlu yanıt vermektedir. Hastalığın erken aşamalarında farmakolojik olmayan yaklaşımların etkin bir şekilde kullanılması OA'nın gelişiminin önlenmesinde yan etkisi en az olan seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız, OA tedavisinde kullanılan farmakolojik olmayan yöntemler hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Fizik tedavi, Farmakolojik olmayan yaklaşımlar

Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a progressive degenerative joint disease that impacts millions of people worldwide. Common symptoms of osteoarthritis include pain, swelling, stiffness, muscular weakness, crepitation, restricted movement, and tenderness. Despite the recent advancements in medicine, OA remains a significant health issue that has a detrimental impact on the quality of life of individuals and places a significant burden on the healthcare system. The current treatment protocol for OA consists of three stages: non-pharmacological, pharmacological, and surgical interventions. Non-pharmacological interventions are commonly employed in the management of OA. OA exhibits favourable responses to early intervention. The optimal strategy for avoiding the progression of OA in its first stages is the implementation of non-pharmacological interventions, which exhibit minimal adverse effects. Our study provides substantial knowledge about non-pharmacological methods employed in the treatment of OA.

Keywords: Osteoarthritis, Physical Therapy, Non-pharmacological approaches

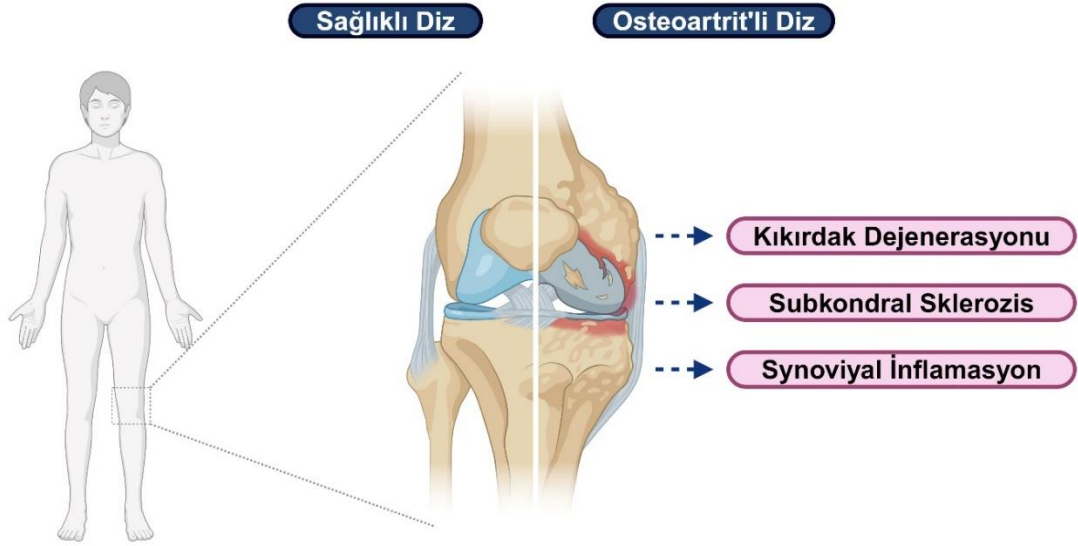
* Sorumlu yazarın e-posta adresi: hmokuyan@subu.edu.tr

1 Giriş

Osteoartrit (OA) ağrıya, fiziksel özürllülüğe ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açan ilerleyici dejeneratif eklem hastalığıdır. Dünya çapında 240 milyondan fazla insanı etkileyen bu hastalığın görülme sıklığının yakın gelecekte artması öngörülmektedir (Woolf & Pfleger, 2003). Hali hazırda muazzam bir sosyoekonomik yüke neden olan OA ile ilgili bu istatistikler tüm dünya alarm vericidir (Woolf & Pfleger, 2003; Zhao et al., 2019). Eklem kıkırdağında dejenerasyon, subkondral kemikte sklerozis, osteofit oluşumu ve sinoviyal dokuda inflamasyon OA’da gözlemlenen yaygın patolojik değişikliklerdir (Okuyan & Begen, 2022). Yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, eklem aşırı yüklenme ve obezite OA’nın başlaması ve gelişiminde rol alan önemli risk faktörleridir. Günümüzde OA’nın semptomlarını hafifletmeye yönelik olan farmakolojik tedavisi istenmeyen yan etkilerle sınırlıdır ve hastalığın progresyonunu tam olarak geri çeviremez. Son çare olarak göz önünde bulundurululan total eklem replasmanı da hastalığın tamamıyla iyileştirilmesinde kesin bir çözüm değildir. Öte yandan, ortaya çıkan kanıtlar OA’nın erken tedaviye olumlu yanıt verdiğini göstermektedir. Hastalığın erken aşamalarında farmakolojik olmayan yaklaşımların etkin bir şekilde kullanılması OA’nın gelişiminin önlenmesinde yan etkisi en az ve en etkili seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır (Kirwan & Elson, 2000; Mahmoudian et al., 2021). Bu çalışma kapsamında OA’nın tedavisinde kullanılabilecek fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımlarına odaklanıyoruz. Çalışmamız OA’nın tedavisinde ve ilerleyişinin önlenmesinde kullanılan farmakolojik olmayan yaklaşımlarla ilgili önemli bilgiler sunmaktadır.

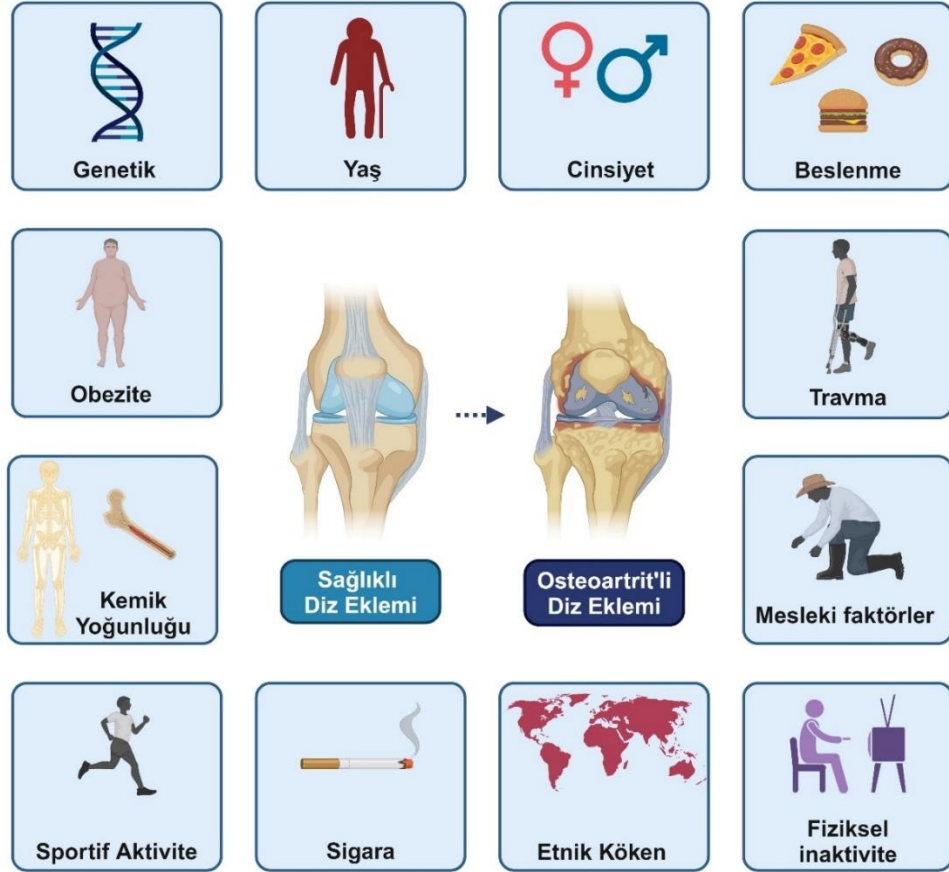
2 Osteoartrit

Vücutta farklı eklem bölgelerinde görülebilen OA tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen ilerleyici dejeneratif eklem hastalığıdır (Li et al., 2017; Yin et al., 2022). Ömür süresinin uzaması ve obezite gibi faktörlerin etkisi ile OA’nın insidansı ve prevalansında da bir artış beklenmektedir (Ghouri & Conaghan, 2019; Woolf & Pfleger, 2003). OA prevalansı yaş, cinsiyet, ülkenin gelişmişlik düzeyi, ülkenin coğrafik özellikleri ile ilişkilidir (Palazzo et al., 2016; Prieto-Alhambra et al., 2014). Dünya genelinde 60 yaşın üzerindeki erkeklerin %10’unda kadınların ise %18’inde OA bulgusu olduğu rapor edilmektedir (Li et al., 2017; Woolf & Pfleger, 2003). Eklem kıkırdağında dejenerasyon, subkondral kemikte sklerozis, anormal kemik metabolizması ve sinoviyal dokuda inflamasyon OA’nın belirgin patolojik özellikleridir (Şekil 1) (Cho et al., 2021; Di Domenica et al., 2005). OA hastalarında en sık gözlemlenen semptom ağrıdır (Cho et al., 2021; Ghouri & Conaghan, 2019; Litwic et al., 2013). Semptomların görüldüğü bölgeye göre OA’lı bireylerde hareket kısıtlılığı, sakatlık ve günlük yaşamsal aktivitelerde sınırlamalar meydana gelir (Mandl, 2019). Yapılan çalışmalarda, OA bireyin sosyal yaşamını da etkilediğinden hastaların psikolojik açıdan da desteğe ihtiyaç duyduğu rapor edilmiştir (Pereira et al., 2013). Vücuttaki birçok eklemi etkileyen bu hastalıktan en sık etkilenen eklemler kalça, el ve diz eklemleridir (Palazzo et al., 2016).



Şekil 1: Osteoartrit'in Patolojisi. Kıkırdak dejenerasyonu, subkondral kemikte sklerozis ve sinoviyal inflamasyon Osteoartrit'in ana patolojik bulguları arasındadır. (Biorender ile oluşturuldu.)

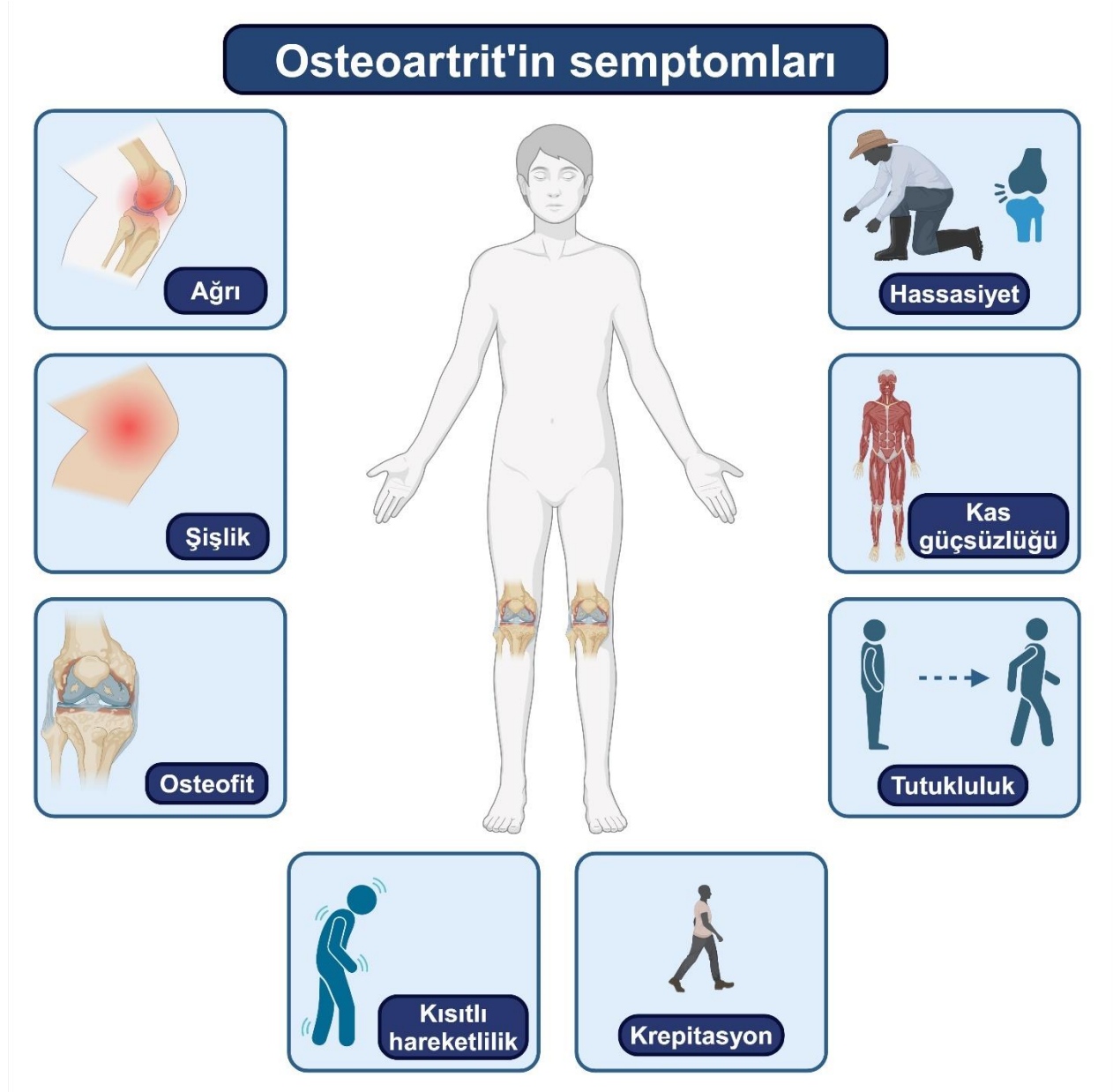
Bugüne kadar OA gelişimine katkı sağlayan pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Özellikle hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini önlemek için bu risk faktörlerinin dikkate alınması zorunludur. OA gelişimi, genetik, yaş, cinsiyet, beslenme, obezite, kemik yoğunluğu, spor aktivitelerinden kaynaklanan eklem stresi, sigara içme, etnik köken, fiziksel hareketsizlik, mesleki faktörlerden kaynaklanan eklem stresi ve travma gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenmektedir (Haider et al., 2022; Lespasio et al., 2018; Litwic et al., 2013; Özkan, 2016). OA gelişiminde rol oynayan temel risk faktörleri şekil 2 gösterilmiştir.



Şekil 2: Osteoartrit'te Etkili Olan Risk Faktörleri. (Biorender ile oluşturuldu.)

2.1 Osteoartrit'in Klinik Özellikleri

Osteoartrit'in birçok tipik semptomu bulunmaktadır (Dantas et al., 2021). Bu semptomlar arasında en belirginini ağrıdır (Lespasio et al., 2017). Ağrıya ek olarak, şişlik, kemikte çıkıntılar (osteofit oluşumu), kısıtlı hareketlilik, eklemlerde hassasiyet, kaslarda güçsüzlük, genelde sabahları veya uzun süre hareketsizlik sonrası tutukluk ve hareket esnasında krepitasyon (eklemde meydana gelen çıtırdama sesi) bulgular arasında yer almaktadır (Dantas et al., 2021; Lespasio et al., 2017; Pereira et al., 2015). OA'nın semptomları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Osteoartrit'in Semptomları. Ağrı, şişlik, osteofit oluşumu, hassasiyet, kas güçsüzlüğü, tutukluluk, kısıtlı hareketlilik ve krepitasyon Osteoartrit'in temel semptomlarıdır. (Biorender ile oluşturuldu.)

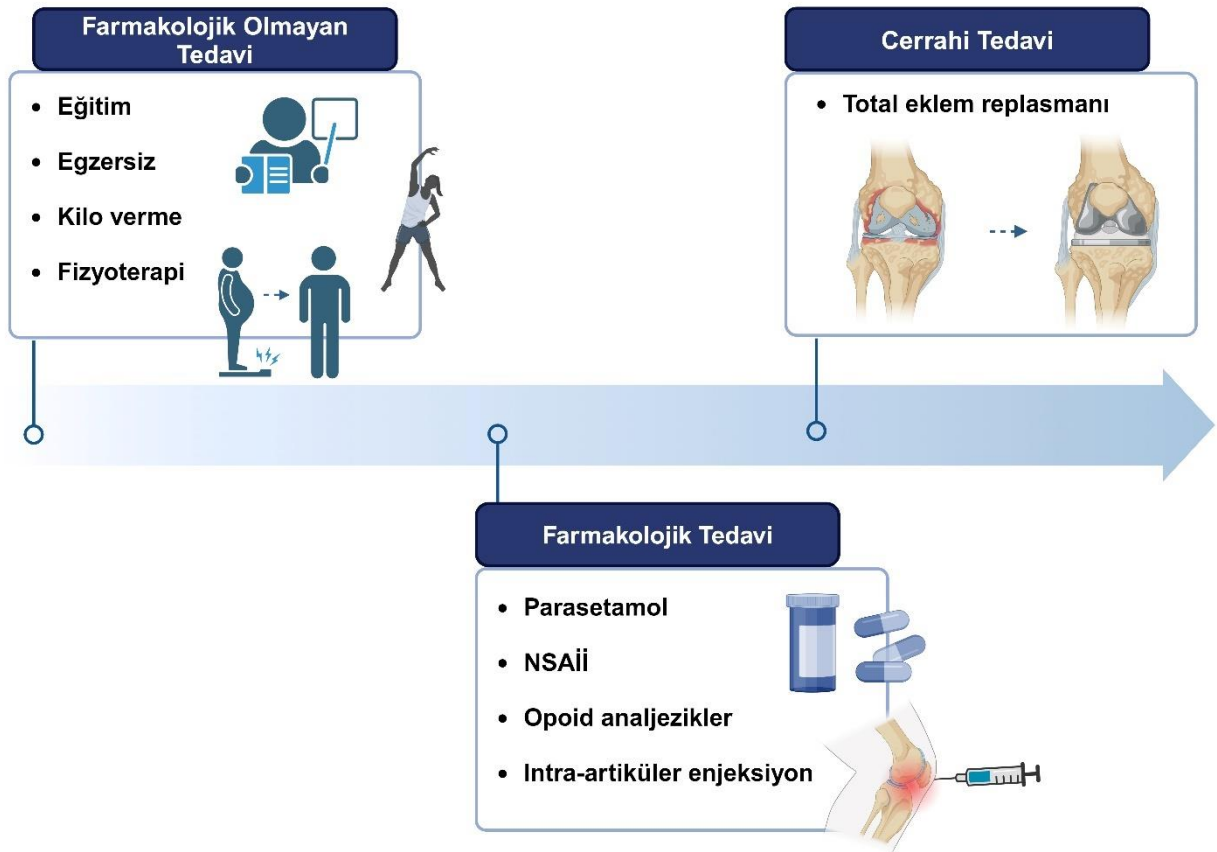
2.2 Osteoartrit'in Tanısı

Osteoartrit tanısında hastanın öyküsü, yaşı, radyolojik bulguları ve semptomları göz önünde bulundurulmaktadır (Hunter et al., 2011; Lespasio et al., 2018; Zhu et al., 2024). Radyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrason (US) gibi radyolojik yöntemler OA tanısında yaygın olarak

kullanılmaktadır. Ayrıca, 1957’de Kellgren ve Lawrence osteoartritin tanısı için bir sınıflandırma ölçeği geliştirmişlerdir ve bu sınıflama radyolojik özellikleri içermektedir (Braun & Gold, 2012; Hunter et al., 2011). Ayrıca, geçmişten günümüze kadar kullanılan ve geçerliliğini koruyan Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) sınıflandırma kriterleri hala tanıyı koymak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Klinik kriterler ise hastanın yaşı, semptomları ve bulgularının ile birleştirilmesi sonucunda oluşturulmuştur (Bilge et al., 2018; Hunter et al., 2011; Litwic et al., 2013; Skou et al., 2020).

2.3 Osteoartrit’in Tedavisi

Osteoartrit’in günümüzde etkin bir tedavisi henüz yoktur. Mevcut tedavi seçeneklerinin temel amaçları ağrıyı hafifletmek, eklem fonksiyonunu geliştirmek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Klinik uygulamalarda, OA tedavisi farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 ana kategoride sınıflandırılmaktadır. (Fransen et al., 2015; Lim & Al-Dadah, 2022). OA gelişiminin erken aşamalarında farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri hastalığın ilerleyişini durdurmayı ve semptomlarının hafifletilmesini amaçlamaktadır (Di Domenica et al., 2005; Fransen et al., 2015; Zhu et al., 2024). Egzersiz, hasta eğitimi, ortez, ultrason, Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) ve kilo verme farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasındadır. Farmakolojik tedavide analjezikler, anti-inflamatuar ajanlar ve opioidler kullanılır. Cerrahi de ise artroskopi, osteotomi ve total diz replasmanı gibi müdahaleler yapılmaktadır (Cho et al., 2021; Di Domenica et al., 2005; Lim & Al-Dadah, 2022).



Şekil 4: OA için tedavi yöntemleri. Osteoartrit için mevcut tedavi protokolü üç aşamadan oluşur: farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi müdahaleler. (Biorender ile oluşturuldu.)

3 Osteoartrit Tedavisi için Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Osteoartrit’li bireylerin tedavisi planlanırken çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Semptomlar, tutulum bölgeleri, eşlik eden hastalıklar, yaş ve diğer fiziksel özellikler hastadan hastaya değişkenlik gösterdiğinden tedavi planı kişiye özgü olmalıdır (Dantas et al., 2021; Di Domenica et al., 2005; Michael

et al., 2010). OA'nın tedavi algoritmasında farmakolojik olmayan yaklaşımlar ilk aşamada yer almaktadır. Hastanın eğitimi, egzersiz, kilo kaybı, sıcak uygulama, soğuk uygulama, TENS, atılımlı elektromanyetik alan, lazer, elektriksel stimülasyon, balneoterapi ve masaj gibi yaklaşımlar günümüzde yaygın olarak kullanılan farmakolojik olmayan seçenekler arasındadır (Dantas et al., 2021; Di Domenica et al., 2005; Michael et al., 2010). OA erken tedavide başarı ihtimali yüksek bir hastalıktır. Erken aşamada kullanılan etkin tedavi yaklaşımları OA progresyonunu önemli ölçüde engelleyebilir. Burada belirtilen tedavi seçenekleri nispeten yan etkisi en az olan ve OA'nın erken aşamalarında tercih edilebilecek yaklaşımlardır. Farmakolojik olmayan yöntemler hastaların semptomlarını hafifletir, yaşam kalitesini artırır ve eklem işlevselliğini geliştirir.

3.1 Sıcak Uygulama

Osteoartrit tedavisinde sıklıkla başvuru farmakolojik olmayan yaklaşımlardan biri de hastanın rahatsızlığını azaltmayı ve eklem işlevselliğini artırmayı hedefleyen sıcak uygulamadır (Di Domenica et al., 2005; Malanga et al., 2015). Ek olarak, OA tedavisinde birden fazla farklı yaklaşımların birlikte kullanılması tedaviyi daha etkin hale getirebilmektedir (Brosseau, Yonge, et al., 2003). Tedavi sırasında ısı yüzeysel (nemli veya kuru) veya derin (kısa dalga diatermi, ultrason) olmak üzere 2 şekilde iletilir (Di Domenica et al., 2005). Yüzeysel ısı tedavisi (sıcak paketler, parafin, kızılötesi ışınlar gibi) en çok tercih edilen yaklaşımlardan biridir. Sıcak uygulama kapı kontrol mekanizması üzerinden etki göstererek ağrı hissinin azaltılmasına katkı sağlar (Maeda et al., 2017). Bunun dışında, ısı sinir uçlarına etki eder ve kas spazmlarını azaltır, damarlarda vazodilatasyon etkisi ile dolaşımı hızlandırır (Brosseau, Yonge, et al., 2003).

3.2 Soğuk uygulama

Soğuk uygulamanın kas iskelet sistemi ile ilgili önemli fizyolojik etkileri olduğu daha önceki araştırmalarda vurgulanmıştır (Brosseau, Yonge, et al., 2003; Fokmare & Phansopkar, 2022). OA, soğuk uygulamanın günümüzde tedavide kullanıldığı sayısız rahatsızlıktan biridir. Bu uygulama genellikle akut evrelerde ödem, iltihap ve rahatsızlığı hafifletmek için kullanılır (Brosseau, Yonge, et al., 2003; Dantas et al., 2019). Soğuk uygulama ile damarlarda vazokonstriksiyon, kan akımında yavaşlama, ödemin azaltılması ve ağrının hafifletilmesi sağlanır (Brosseau, Yonge, et al., 2003; Thacoor & Sandiford, 2019). Soğuk uygulama teknikleri buz paketi ya da buz masajını içerir. Soğuk uygulamalar diğer uygulamalara göre daha ucuz ve güvenilirdir (Ogura Dantas et al., 2020). Son araştırmalar, buz masajının eklem fonksiyonlarını ve hareket aralığını artırabileceğini göstermiştir (Brosseau, Yonge, et al., 2003).

3.3 Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı

Ağrı hastaları, sağlık bakım sistemini ve toplumu olumsuz etkileyen global bir sorundur. OA'lı bireylerde ağrı yaşam kalitesini ve fiziksel işlevi olumsuz etkilemektedir. Transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu (TENS), küresel ölçekte OA dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda akut veya kronik ağrının hafifletilmesi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Osiri et al., 2000). Ayrıca, TENS, OA'lı bireylerde hareket sırasında oluşan rahatsızlığı hafifleterek günlük yaşam aktivitelerine katılımı artırmak için kullanılabilir (Reichenbach et al., 2022). TENS cihazı ve ekipmanları nispeten ucuzdur ve birçok ülkede reçetesiz satılabilir. Hastalar TENS'i herhangi bir yan etki olmadan kendi başlarına kolayca uygulayabilirler. TENS uygulaması özellikle ağrının semptomatik olarak giderilmesini sağlayabilir. Burada bahsedilen TENS uygulamasının avantajları nedeniyle tercih oranı oldukça yüksektir (Osiri et al., 2000; Reichenbach et al., 2022). Bildiğimiz kadarıyla, TENS uygulaması iki mekanizma üzerinden ağrının hafifletilmesinde etkili olmaktadır. Bu mekanizmalardan biri kapı kontrol teorisine dayanmaktadır. Bu teoriye göre elektriksel uyaranlar afferent sinir stimülasyonunun omurilik seviyesinde herhangi bir ağırlı uyaran ile rekabet eder ve bu uyaranın merkezi sinir tarafından ağrının algılanmasını baskılar (Grimmer, 1992). Diğer etki mekanizmasına göre ise, TENS uygulaması vücudun doğal ağrı

kesicisi olan β -endorfin seviyesini arttırarak etki göstermektedir (Grimmer, 1992). TENS uygulamasında periferik sinirleri uyarmak amacıyla sağlam deri üzerine konulan elektrotlar ile elektrik akımlarının iletilmektedir (Johnson et al., 2017; Sivaramakrishnan et al., 2018; Vance et al., 2014; Verville et al., 2023). TENS cihazında frekans (saniyedeki atım), yoğunluk (atım genliği) ve atım süresi gibi ayarlamalar yapılabilir (Martimbianco et al., 2019). Geleneksel TENS kullanım mekanizması düşük yoğunluk ve yüksek frekanslı olan TENS'tir (Brosseau, Judd, et al., 2003; Martimbianco et al., 2019). Yapılan çalışmalarda, TENS uygulaması diğer tedavi yaklaşımlarına göre daha az yan etkiyle OA'nın klinik seyrini hafiflettiği rapor edilmektedir (Bjorndal et al., 2007; G. Jamtvedt et al., 2008). Sonuç olarak, TENS, etkin ağrı kesici özelliği, yan etkilerinin az olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle değerli bir farmakolojik olmayan seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

3.4 Atımlı Elektromanyetik Alan

Atımlı elektromanyetik alan (PEMF) analjezi, doku rejenerasyonu, inflamasyon ve cerrahi sonrası ödemin azaltılması gibi çeşitli tıbbi avantajlara sahip faydalı bir tedavi yöntemidir (Raji & Bowden, 1982). Kas iskelet hastalıklarında da yaygın bir şekilde kullanılabilen PEMF kolaylıkla uygulanabilen düşük yan etkiye sahip güvenli ve invaziv olmayan bir yaklaşımdır. PEMF OA tedavisinde ağrının azaltılmasında ve günlük yaşamlarındaki işlevselliğin artırılmasında etkili bir tedavidir (Gaynor et al., 2018; Raji & Bowden, 1982; Yang et al., 2021). Ayrıca, OA'da PEMF kırık ve kemik dejenerasyonunu hafifletebilir ve kemik bütünlüğünü koruyabilir (Wu et al., 2018; Yang et al., 2021). PEMF'in etki mekanizması günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda PEMF'nin vazodilatasyonu, bölgesel hücreler aktiviteleri ve oksijen kullanılabilirliğini arttırarak etki gösterdiğini rapor etmektedir (Fini et al., 2005; Ieran et al., 1990).

3.5 Lazer

Lazer tedavisi OA dahil birçok hastalığın klinik rehabilitasyonunda yaygın olarak tercih edilen bir fizik tedavi yaklaşımıdır (Letizia Mauro et al., 2021). Günümüzde OA için tedavilerin bir kombinasyonunun kullanılması tavsiye edilmektedir. Örneğin, elektriksel stimülasyon ve lazer tedavisi gibi yöntemlerle yapılan egzersizler ağrıyı hafifletmede ve fiziksel engelliliği iyileştirmede daha etkilidir (Kholvadia et al., 2019). Lazer tedavisi yüksek seviyeli ve düşük seviyeli olmak üzere 2'ye ayrılır (Rayegani et al., 2017). Düşük seviyeli lazer tedavisinin analjezik ve anti-inflamatuar etkiler yoluyla ağrının hafifletilmesinde ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli etkileri olduğu önceki araştırmalarda gösterilmiştir (de Oliveira Melo et al., 2016). Güncel bir çalışmada, egzersize ek olarak düşük seviyeli ve yüksek yoğunluklu lazer tedavisinin OA'nın klinik yönteminde faydalı olduğu vurgulanmaktadır (Ahmad et al., 2022). Yüksek seviyeli lazer dokuya zarar verir ve dokuda ısı artışı meydana getirir. Düşük seviyeli lazer ise dokuya zarar vermeden ve ısı oluşturmada hücreler uyarılır veya inhibisyon gerçekleşir (Rayegani et al., 2017). Bu yüzden düşük seviyeli lazer daha fazla tercih edilen lazerdir (Assis et al., 2016; Tieppo Francio et al., 2017). Lazer tedavisinin kas ve tendon yaralanmalarının onarımının hızlandırılması ve akut inflamasyonun baskılanması gibi klinikte pek çok faydası olduğu öne sürülmektedir (Silveira et al., 2009). Lazer terapisinin klinikte faydalı etkilerinin biyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar bu tedavinin çeşitli hücresel ya da moleküler süreçleri modüle ettiğini vurgulamaktadır (Silveira et al., 2009). Örneğin, lazer terapisi mitokondriyal solunumu ve ATP sentezini artırarak kas yaralanmalarının iyileşme sürecini hızlandırabilmektedir (Silveira et al., 2009). Sonuç olarak, düşük seviyeli lazer tedavisi kas iskelet hastalıklarında, OA'da, yara iyileşmelerinde ve inflamatuvar durumlarda kullanılabilen etkin bir tedavi yöntemidir (Huang et al., 2015; Tieppo Francio et al., 2017).

3.6 Diğer Elektriksel Stimülasyonlar

Elektrik stimülasyon (ES) elektrotların cilde yerleştirilmesiyle yüzeysel olarak farklı uyarıların

iletilmesini kapsayan farmakolojik olmayan bir tedavi yöntemidir (Zeng et al., 2015). Tedavi ve rehabilitasyonda yaygın olarak kullanılan *TENS*, nöromüsküler elektriksel stimülasyon (NMES), darbeli elektriksel stimülasyon (PES) gibi birçok çeşidi bulunmaktadır (Negm et al., 2013; Zeng et al., 2015). PES OA'da kullanılan konservatif tedaviler arasındadır. Cilde yerleştirilen elektrotlar ile duyu eşiği seviyesinin altında darbeli elektrik potansiyeli oluşur ve bu elektrik potansiyeli içsel potansiyelleri uyarak sonucunda kıkırdak onarımı gerçekleşir (Negm et al., 2013). NMES cildin yüzeyine yapıştırılan elektrotlar ile yapılan bir tedavi türüdür. Genel amacı kasın var olan gücünü korumak ve gücünü kaybetmiş kasları eski haline geri getirmektir. İstemli kasılmaların yapılamadığı durumlarda hareketi başlatmak için kullanılır. Yapılan çalışmalarda OA'nın farmakolojik olmayan tedavisinde NMES'in faydalı etkileri gösterilmiştir (Bruce-Brand et al., 2012; Burgess et al., 2021).

3.7 Balneoterapi

Osteoartrit'in farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarından bir diğeri de balneoterapidir (Protano et al., 2023). Su ile yapılan egzersizleri içeren balneoterapi pek çok Avrupa ülkesinde ve ülkemizde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Geenen et al., 2018). Balneoterapi sıcaklığın 20 ° C dereceden düşük olmadığı doğal maden sularının, peloidlerin ve gazların (CO₂, H₂S, Rn) kullanıldığı yöntemdir (D'Angelo et al., 2021; Gálvez et al., 2018; Ortega et al., 2017; Varzaityte et al., 2020). Balneoterapi ağrı hissinin azaltılması, eklem fonksiyonun geliştirilmesi ve eklem sertliğinin azaltılmasında etkilidir (D'Angelo et al., 2021; Protano et al., 2023). Maden suları içilerek bulundurduğu mineraller ile tedaviye yardımcı olur. Peloidler vücuda paketler şeklinde uygulanması ile tedavi sağlar. Çeşitli gazlar ise tedavi sırasında inhalasyon ile tedavide yerini alır (Bender et al., 2014; Ortega et al., 2017). Balneoterapiyi diğer standart OA tedavileri karşılaştıran çalışmalar, balneoterapinin ciddi sakatlığı olan bireylerde yaşam kalitesi üzerine daha faydalı etkileri olduğunu vurgulamaktadır (Protano et al., 2023). OA'lı hastalarda sıcak suda yapılan egzersizlerin hastanın eklem hareketlerini iyileştirdiği ve kas sertliklerini yumuşattığı gözlemlenmiştir. Bu klinik faydalara ek olarak, balneoterapi OA progresyonunu yavaşlatabilmektedir (Bartels et al., 2016; Ortega et al., 2017; Protano et al., 2023).

3.8 Masaj

Masaj terapisinin sağlık açısından çok sayıda faydası olduğu belgelenmiş olup, geçmişi antik çağlara kadar uzanmaktadır (T. Field, 2016). OA için etkili ve güvenli tedavi yöntemlerinden biridir (Perlman et al., 2019). Günümüzde masaj terapisi, tedavi etkinliği üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle en yaygın kullanılan tamamlayıcı tıp müdahalelerinden biridir (Perlman et al., 2019). Yetkin bireyler tarafından uygulandığında yan etkisi olmayan masaj bireylerde ağrıyı, kaygıyı ve stresi azaltırken yaşam kalitesini artırır (Ali et al., 2017). Masajın biyolojik etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bireydeki gevşeme norepinefrin ve kortizol azaltılması ile modüle edilebilir (Lee et al., 2011). Dahası, masaj terapisi ile basınç reseptörleri daha fazla uyarılabilir ve vagal aktivite artırılabilir ve sonuçta vücutta oluşan kas spazmını ve kas gerginliğini azaltır (Bilge et al., 2018; Tiffany Field, 2016).

3.9 Egzersiz

Pek çok hastalıkta kronik ağrının hafifletilmesi için kas gücünü, fiziksel uygunluğu, esnekliği veya genel sağlığı geliştiren fiziksel aktivite tavsiye edilmektedir. Klinikte egzersiz OA tedavisi için en etkili yöntemlerden biri olarak önerilmektedir (Gro Jamtvedt et al., 2008). Egzersiz terapisine yönelik çok sayıda potansiyel yaklaşım vardır. Bu tedaviler süreye, ritme, tekniğe ya da türe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Aerobik, güçlendirici, hareket açıklığı ve propriyoseptif egzersizler OA'lı hastalarda ağrının hafifletilmesi, eklem fonksiyonunun geliştirilmesi ve yaşam kalitesini iyileştirmesinde sıklıkla önerilmektedir (Rannou & Poiraudau, 2010). Ayrıca, tedavi dışında da düzenli olarak yapılan egzersizin OA sebebiyle gelişen kas gücündeki azalmaya, eklem hareketindeki kısıtlılığa ve denge bozukluğuna iyileşme sağlamaktadır. Bunların yanı sıra egzersizin kas ve kemikleri destekleme, kilo kontrolüne

yardımcı olma, uyku kalitesini artırma gibi faydalı etkileri vardır (Bennell et al., 2011; Runhaar et al., 2015; van Doormaal et al., 2020). OA hastalığındaki temel sorunlardan biri kas güçsüzlüğü olduğu için güçlendirme egzersizlerinin önemli faydaları bulunmaktadır (Abbott et al., 2013; Raposo et al., 2021).

3.10 Aerobik Egzersiz

Çok sayıda çalışma, aerobik egzersizin OA semptomlarını hafifletebileceğini ve fiziksel uygunluğu artırabileceğini göstermiştir (UK, 2014). Ottawa paneli, aerobik ve güçlendirme egzersizlerinin bağımsız olarak veya fonksiyonel, koordinasyon veya denge egzersizleri gibi diğer egzersiz türleriyle birlikte yapılmasını önermektedir (Brosseau et al., 2017). Çünkü aerobik yürüyüş ve kuadriseps'e özgü güçlendirme egzersizleri yapıldığı zaman bireydeki ağrıyı ve güçsüzlüğü azalttığı gösterilmiştir (Roddy et al., 2005). Bu egzersizlere ek olarak kısa süreli ve yoğun bir izokinetik egzersiz programının hastada hızlı bir güçlenmeye, ağrı ve tutukluk oranında azalmaya ve yaşam kalitesinde iyileşmeye katkı sağladığı öne sürülmüştür. Ayrıca, bu egzersizlerin yanında kaplıca tedavisi de etkili olduğu belirtilmiştir (Umay et al., 2012). Aerobik egzersizin hastalarda ağrı ve eklem hassasiyetini hafifletme, solunum fonksiyonlarını iyileştirme ve kilo kaybını kolaylaştırma potansiyeli vardır (Minor et al., 1988). Bisiklet sürme, yürüme, kürek çekme ve yüzme OA'lı hastalara önerilen egzersizlerdir. Hastalara aerobik egzersizlere ek olarak lokal güçlendirme egzersizlerinin de tavsiye edilmesi önerilmektedir. Aerobik egzersizler hastanın isteğine ve yapabilme kapasitesine göre düzenlenip verilmelidir (Penninx et al., 2001).

3.11 Güçlendirme Egzersizi

Osteoartrit sıklıkla güçlendirme egzersizleriyle tedavi edilir (Eyigor, 2004; Suzuki et al., 2019; Thomas et al., 2002). Kuadriseps egzersizlerinin OA'da oluşan ağrının azaltılmasında ve eklem fonksiyonunun iyileştirilmesinde olumlu etkileri görülmüştür (Suzuki et al., 2019). Güçlendirme egzersizleri, özellikle OA'da tedavisinde önemli bir yer tutsa da, iyileşme süreci için tek başına yeterli olmayabilir. Bu durum, kas dengesizlikleri, hareket zincirlerindeki bozukluklar veya komşu kas gruplarının yetersizliği gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Kalça abdüktör egzersizlerinin destekleyici bir rol üstlenmesi, bu eksikliklerin giderilmesine katkı sağlayarak genel tedavi etkinliğini geliştirebilir. (Bennell et al., 2010). İyileşmenin büyüklüğü güçlendirme egzersizin türüne göre farklılık gösterebilir. Örneğin, izometrik kasılma egzersizlerinin avantajları diz bölgesiyle sınırlıdır. Buna karşılık, izotonik ve izokinetik egzersizler, uygulanan belirli bir direnç miktarına yanıt olarak eklem belirlenen aralıklarla hareket ettirilmesini içerir. Güçlendirme egzersizlerinin etkileri, açık kinetik ve kapalı kinetik zincirlerin varlığına göre de farklılık gösterebilir. Açık zincir belirli kas gruplarını izole ederken, kapalı zincir birden fazla kas grubunu sinerjik olarak çalıştırır (Ettinger et al., 1997).

3.12 Eğitim

Eğitim, OA'da tercih edilen farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinden biridir. Eğitim, çok sayıda sağlık profesyonelinin katılımıyla multidisipliner bir ekip tarafından yürütülür (Schrieber et al., 2004). Hasta eğitiminin hedefleri, hastanın endişesini azaltmak, hastalığın kendi kendine yönetimini sağlamak, reçeteli ilaçlara uyumu teşvik etmek, hareketliliği korumak ve çevresel ayarlamaları kolaylaştırmaktır. Sağlık hizmeti uygulayıcıları hasta bilgisini geliştirmeli ve hastalığı evde yönetme yaklaşımlarını açıklamalıdır. Bu yaklaşım hastanın öz güvenini ve öz saygısını artırır (Maly et al., 2020; N. Pouli et al., 2014). Yaşamın temel bileşeni, bu durumun neden olduğu özgüven eksikliği tarafından sıklıkla değiştirilir. Sonuç olarak, hasta eğitimi son derece önemlidir. Hastanın yaşam kalitesini artırır. Ayrıca, hastalığı etkili bir şekilde yönetmek ve hastanın beklentileri ile iyileşmesinin uyumlu olmasını sağlamak için, hastanın uygun eğitim alması önemlidir (Nektaria Pouli et al., 2014).

3.13 Kilo Kontrolü

Epidemiyolojik çalışmalar dünya genelinde obezite insidansı ve prevalansının giderek arttığını göstermektedir (Chooi et al., 2019; Kelly et al., 2008). Ayrıca, obezite OA'nın birincil risk faktörleri arasındadır (Bliddal et al., 2014; Oliveira et al., 2020). Aşırı kiloya bağlı olarak eklem binen yükte artış meydana gelir ve sonuçta bu eklem binen yük kırıkta dejenerasyona neden olur (Nedunchezhiyan et al., 2022). Öte yandan obezite ile ilişkili bazı pro-inflamatuvar moleküller ağrı hissinin oluşumunda rol alır. Kilo verme OA gelişimine katkı sağlayan inflamatuvar ve mekanik faktörlerin etkisini azaltır. Egzersiz ve diyet gibi çeşitli yaklaşımlarla kilo verme OA'lı bireylerde ağrının hafifletilmesine ve eklem işlevselliğinin geliştirilmesine katkı sağlayabilmektedir (Vincent et al., 2012).

3.14 Cinsel ve Psikososyal Uyum

Cinsel işlevsellik yaşam kalitesinde önemli rol oynamaktadır. Kalça OA'sı olan bireyler ağrının hafifletilmesi ve cinsel işlevselliğin geri kazanımı için total kalça replasmanına başvurabilmektedir (Meiri et al., 2014). Bu cerrahi yöntem eklemde oluşan yetersizlikleri giderir, eklem yeniden güç sağlar ve hareket kabiliyetini geri kazandırır (Hurley et al., 2018; Lee et al., 2017). Her ne kadar bu cerrahi yaklaşım belirli faydalar sağlasa da cerrahi işlemler hastalarda cinsel isteksizliğe yol açan strese, tedirginliğe ve anksiyeteye sebep olabilmektedir. Bu olumsuz durumlar ameliyat sonrasında da devam edebilmektedir. Bu nedenle, OA'lı bireylere fizik tedavi yaklaşımlarının yanı sıra psikososyal destek de sağlanmalıdır (Sharma, 2002).

3.15 Diyet

Son araştırmalar, beslenme ile OA gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle, diyet tavsiyeleri ile antioksidan kapasitenin geliştirilmesi, inflamasyonun azaltılması ve kilo verilmesi OA gelişiminin yavaşlatılmasına ve önlenmesine katkı sağlamaktadır (Messina et al., 2019; Wei & Dai, 2022). Sonuçta, beslenme OA semptomlarını hafifletmekte ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Örneğin, glukozamin ve kondroitin sülfatın diz OA'sının progresyonunu geciktirdiği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (Messina et al., 2019; Thomas et al., 2018; Wei & Dai, 2022). Obezite OA gelişimi için önemli bir faktördür. Aşırı kilolu ve obezlere uygun egzersiz ile kilo verme stratejileri önemli faydalar sağlayacaktır. Ek olarak, OA'lı bireylerin beslenmesinde Omega-3 tüketiminin artırılması eklem işlevselliğinin geliştirilmesine ve ağrının hafifletilmesine katkı sağlar. K vitamininden zengin beslenme OA'nın önlenmesi için son derece önemlidir (Thomas et al., 2018).

3.16 Yardımcı cihazlar

Osteoartrit hastaları yardımcı cihaz kullanarak yaşamlarını kolaylaştırırlar. Kullandıkları ayakkabıların medial kavise ve kalkaneal desteğe ihtiyacı vardır. Hastanın lateral dengesizliği ek bir yardımcı cihaz olan diz desteği ile önlenir (Chard & Dieppe, 2001). Uygun bir baston alt ekstremitelere binen yükü azaltır. Hasta bastonun seçimi ve kullanımı konusunda eğitilmelidir. Hasta, uygun ağırlık transferini sağlayarak cihazı etkilenmeyen tarafla kavramalıdır. Çok sayıda yardımcı alet mevcuttur; ortezler, statik ortezler, diz kılıfları ve yük azaltıcı diz destekleri. Dinlenme ortezleri eklem immobilizasyonunu sağlamak için kullanılır (Hurley & Walsh, 2001). Diz kılıfları, pateller hizalamayı sağlayıp yanal dengesizliği ortadan kaldırmak için kullanılır. Boşaltma dizlikleri ise dizliklerde olduğu gibi eklem yüzeyinde oluşan kompresyon yükleri azaltmak amacıyla verilir (Beaudreuil et al., 2009; Jordan et al., 2003; Kirkley et al., 1999).

4 Sonuç

Osteoartrit ağrı ve fiziksel özüllüğe neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Muazzam sosyoekonomik yüküne rağmen bu hastalığın etkin tedavisi henüz yoktur ve mevcut tedavisi ise istenmeyen yan etkilerle

sadece semptomları gidermeye yöneliktir. Bu terapiler genellikle ağrıyı hafifletme ve işlevselliği artırmada geçici avantajlar sağlarlar. Ayrıca, OA erken tedaviye olumlu yanıt verir. Bu çalışmada incelenen farmakolojik olmayan müdahaleler nispeten ucuz, erişilebilir, güvenilir ve yan etkilerden uzaktır. Bu yöntemler, yaygın ve ciddi bir rahatsızlık olan OA'nın yönetimi için özellikle önemlidir. Burada açıklanan yöntemler yalnızca OA'nın tedavisinde değil aynı zamanda çok sayıda hastalığın önlenmesine de katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak, farmakolojik olmayan yöntemlerin önemli avantajları olmasına rağmen, her hastanın özel gereksinimlerini ve tercihlerini karşılayacak şekilde özelleştirilmelidir. Bu terapileri, hasta özelliklerini ve mevcut kaynakları göz önünde bulundurarak eksiksiz bir bakım planına dahil etmek, OA tedavisinde sonuçları en üst düzeye çıkarmak için son derece önemlidir.

Kaynaklar

- Abbott, J. H., Robertson, M. C., Chapple, C., Pinto, D., Wright, A. A., Leon de la Barra, S., . . . team, M. O. A. T. (2013). Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: a randomized controlled trial. 1: clinical effectiveness. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(4), 525-534. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.12.014>
- Ahmad, M. A., MS, A. H., & Yusof, A. (2022). Effects of low-level and high-intensity laser therapy as adjunctive to rehabilitation exercise on pain, stiffness and function in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 114, 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.03.011>
- Ali, A., Rosenberger, L., Weiss, T. R., Milak, C., & Perlman, A. I. (2017). Massage Therapy and Quality of Life in Osteoarthritis of the Knee: A Qualitative Study. *Pain Med*, 18(6), 1168-1175. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw217>
- Assis, L., Milares, L. P., Almeida, T., Tim, C., Magri, A., Fernandes, K. R., . . . Renno, A. C. (2016). Aerobic exercise training and low-level laser therapy modulate inflammatory response and degenerative process in an experimental model of knee osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage*, 24(1), 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.07.020>
- Bartels, E. M., Juhl, C. B., Christensen, R., Hagen, K. B., Danneskiold-Samsøe, B., Dagfinrud, H., & Lund, H. (2016). Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), Cd005523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005523.pub3>
- Beaudreuil, J., Bendaya, S., Faucher, M., Coudeyre, E., Ribinik, P., Revel, M., & Rannou, F. J. J. B. S. (2009). Clinical practice guidelines for rest orthosis, knee sleeves, and unloading knee braces in knee osteoarthritis. 76(6), 629-636.
- Bender, T., Bálint, G., Prohászka, Z., Géher, P., & Tefner, I. K. (2014). Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary--a systematic review and meta-analysis. *Int J Biometeorol*, 58(3), 311-323. <https://doi.org/10.1007/s00484-013-0667-6>
- Bennell, K., Hunt, M., Wrigley, T., Hunter, D., McManus, F., Hodges, P., . . . cartilage. (2010). Hip strengthening reduces symptoms but not knee load in people with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: a randomised controlled trial. 18(5), 621-628.
- Bennell, K. L., Hinman, R. S. J. J. o. s., & sport, m. i. (2011). A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. 14(1), 4-9.
- Bilge, A., Ulusoy, R. G., Üstebay, S., & Öztürk, Ö. J. K. J. o. M. S. (2018). Osteoartrit. 8(1), 133-142.
- Björkdal, J. M., Johnson, M. I., Lopes-Martins, R. A., Bogen, B., Chow, R., & Ljunggren, A. E. (2007). Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*, 8, 51. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-51>
- Bliddal, H., Leeds, A. R., & Christensen, R. (2014). Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obes Rev*, 15(7), 578-586. <https://doi.org/10.1111/obr.12173>

- Braun, H. J., & Gold, G. E. (2012). Diagnosis of osteoarthritis: imaging. *Bone*, 51(2), 278-288. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.019>
- Brosseau, L., Judd, M. G., Marchand, S., Robinson, V. A., Tugwell, P., Wells, G., & Yonge, K. (2003). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3), Cd004377. <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd004377>
- Brosseau, L., Taki, J., Desjardins, B., Thevenot, O., Fransen, M., Wells, G. A., . . . Gallardo, I. C. Á. J. C. r. (2017). The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part one: introduction, and mind-body exercise programs. 31(5), 582-595.
- Brosseau, L., Yonge, K. A., Robinson, V., Marchand, S., Judd, M., Wells, G., & Tugwell, P. (2003). Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4), Cd004522. <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd004522>
- Bruce-Brand, R. A., Walls, R. J., Ong, J. C., Emerson, B. S., O'Byrne, J. M., & Moyna, N. M. (2012). Effects of home-based resistance training and neuromuscular electrical stimulation in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 13, 118. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-118>
- Burgess, L. C., Taylor, P., Wainwright, T. W., & Swain, I. D. (2021). Lab-based feasibility and acceptability of neuromuscular electrical stimulation in hip osteoarthritis rehabilitation. *J Rehabil Assist Technol Eng*, 8, 2055668320980613. <https://doi.org/10.1177/2055668320980613>
- Chard, J., & Dieppe, P. (2001). The case for nonpharmacologic therapy of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 3(3), 251-257.
- Cho, Y., Jeong, S., Kim, H., Kang, D., Lee, J., Kang, S. B., & Kim, J. H. (2021). Disease-modifying therapeutic strategies in osteoarthritis: current status and future directions. *Exp Mol Med*, 53(11), 1689-1696. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00710-y>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- D'Angelo, D., Coclite, D., Napoletano, A., Fauci, A. J., Latina, R., Gianola, S., . . . Iannone, P. (2021). The efficacy of balneotherapy, mud therapy and spa therapy in patients with osteoarthritis: an overview of reviews. *Int J Biometeorol*, 65(7), 1255-1271. <https://doi.org/10.1007/s00484-021-02102-3>
- Dantas, L. O., Breda, C. C., da Silva Serrao, P. R. M., Aburquerque-Sendín, F., Serafim Jorge, A. E., Cunha, J. E., . . . Salvini, T. F. (2019). Short-term cryotherapy did not substantially reduce pain and had unclear effects on physical function and quality of life in people with knee osteoarthritis: a randomised trial. *J Physiother*, 65(4), 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.08.004>
- Dantas, L. O., Salvini, T. F., & McAlindon, T. E. (2021). Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy. *Braz J Phys Ther*, 25(2), 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.08.004>
- de Oliveira Melo, M., Pompeo, K. D., Baroni, B. M., & Vaz, M. A. (2016). Effects of neuromuscular electrical stimulation and low-level laser therapy on neuromuscular parameters and health status in elderly women with knee osteoarthritis: A randomized trial. *J Rehabil Med*, 48(3), 293-299. <https://doi.org/10.2340/16501977-2062>
- Di Domenica, F., Sarzi-Puttini, P., Cazzola, M., Atzeni, F., Cappadonia, C., Caserta, A., . . . Mele, G. (2005). Physical and rehabilitative approaches in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 34(6 Suppl 2), 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.03.016>
- Ettinger, W. H., Burns, R., Messier, S. P., Applegate, W., Rejeski, W. J., Morgan, T., . . . Monu, J. J. J. (1997). A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis: the Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). 277(1), 25-31.
- Eyigor, S. J. C. r. (2004). A comparison of muscle training methods in patients with knee osteoarthritis. 23, 109-115.

- Field, T. (2016). Knee osteoarthritis pain in the elderly can be reduced by massage therapy, yoga and tai chi: a review. *Complement Ther Clin Pract*, 22, 87-92.
- Field, T. (2016). Massage therapy research review. *Complement Ther Clin Pract*, 24, 19-31. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.04.005>
- Fini, M., Giavaresi, G., Carpi, A., Nicolini, A., Setti, S., & Giardino, R. (2005). Effects of pulsed electromagnetic fields on articular hyaline cartilage: review of experimental and clinical studies. *Biomed Pharmacother*, 59(7), 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2005.02.002>
- Fokmare, P. S., Jr., & Phansopkar, P. (2022). A Review on Osteoarthritis Knee Management via Contrast Bath Therapy and Physical Therapy. *Cureus*, 14(7), e27381. <https://doi.org/10.7759/cureus.27381>
- Fransen, M., McConnell, S., Harmer, A. R., Van der Esch, M., Simic, M., & Bennell, K. L. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd004376. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004376.pub3>
- Gálvez, I., Torres-Piles, S., & Ortega-Rincón, E. (2018). Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *Int J Mol Sci*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijms19061687>
- Gaynor, J. S., Hagberg, S., & Gurfein, B. T. (2018). Veterinary applications of pulsed electromagnetic field therapy. *Res Vet Sci*, 119, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.05.005>
- Geenen, R., Overman, C. L., Christensen, R., Asenlof, P., Capela, S., Huisinga, K. L., . . . Bergman, S. (2018). EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 77(6), 797-807. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212662>
- Ghouri, A., & Conaghan, P. G. (2019). Treating osteoarthritis pain: recent approaches using pharmacological therapies. *Clin Exp Rheumatol*, 37 Suppl 120(5), 124-129.
- Grimmer, K. (1992). A controlled double blind study comparing the effects of strong Burst Mode TENS and High Rate TENS on painful osteoarthritic knees. *Aust J Physiother*, 38(1), 49-56. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60551-1](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60551-1)
- Haider, M. Z., Bhuiyan, R., Ahmed, S., Zahid-Al-Quadir, A., Choudhury, M. R., Haq, S. A., & Zaman, M. M. (2022). Risk factors of knee osteoarthritis in Bangladeshi adults: a national survey. *BMC Musculoskelet Disord*, 23(1), 333. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05253-5>
- Huang, Z., Chen, J., Ma, J., Shen, B., Pei, F., & Kraus, V. B. (2015). Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 23(9), 1437-1444. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.005>
- Hunter, D. J., Arden, N., Conaghan, P. G., Eckstein, F., Gold, G., Grainger, A., . . . Zhang, W. (2011). Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise. *Osteoarthritis Cartilage*, 19(8), 963-969. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.04.017>
- Hurley, M., Dickson, K., Hallett, R., Grant, R., Hauari, H., Walsh, N., . . . Oliver, S. J. C. D. o. S. R. (2018). Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review. (4).
- Hurley, M., & Walsh, N. (2001). Physical, functional and other non-pharmacological interventions for osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 15(4), 569-581. <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0174>
- Ieran, M., Zaffuto, S., Bagnacani, M., Annovi, M., Moratti, A., & Cadossi, R. (1990). Effect of low frequency pulsing electromagnetic fields on skin ulcers of venous origin in humans: a double-blind study. *J Orthop Res*, 8(2), 276-282. <https://doi.org/10.1002/jor.1100080217>
- Jamtvedt, G., Dahm, K. T., Christie, A., Moe, R. H., Haavardsholm, E., Holm, I., & Hagen, K. B. (2008). Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther*, 88(1), 123-136. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070043>
- Jamtvedt, G., Dahm, K. T., Christie, A., Moe, R. H., Haavardsholm, E., Holm, I., & Hagen, K. B. J. P. t. (2008). Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. 88(1), 123-136.

- Johnson, M. I., Claydon, L. S., Herbison, G. P., Jones, G., & Paley, C. A. (2017). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 10(10), Cd012172. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012172.pub2>
- Jordan, K. M., Arden, N. K., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J. W., Dieppe, P., . . . Dougados, M. (2003). EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 62(12), 1145-1155. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742>
- Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*, 32(9), 1431-1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
- Kholvadia, A., Constantinou, D., & Gradidge, P. J. (2019). Exploring the efficacy of low-level laser therapy and exercise for knee osteoarthritis. *S Afr J Sports Med*, 31(1), v31i1a6058. <https://doi.org/10.17159/2078-516X/2019/v31i1a6058>
- Kirkley, A., Webster-Bogaert, S., Litchfield, R., Amendola, A., MacDonald, S., McCalden, R., & Fowler, P. (1999). The effect of bracing on varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg Am*, 81(4), 539-548. <https://doi.org/10.2106/00004623-199904000-00012>
- Kirwan, J. R., & Elson, C. J. (2000). Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. *J Rheumatol*, 27(4), 834-836. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10782803>
- Lee, A. C., Driban, J. B., Price, L. L., Harvey, W. F., Rodday, A. M., & Wang, C. J. T. J. o. P. (2017). Responsiveness and minimally important differences for 4 patient-reported outcomes measurement information system short forms: physical function, pain interference, depression, and anxiety in knee osteoarthritis. *18(9)*, 1096-1110.
- Lee, Y. H., Park, B. N., & Kim, S. H. (2011). The effects of heat and massage application on autonomic nervous system. *Yonsei Med J*, 52(6), 982-989. <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.6.982>
- Lespasio, M. J., Piuze, N. S., Husni, M. E., Muschler, G. F., Guarino, A., & Mont, M. A. (2017). Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*, 21, 16-183. <https://doi.org/10.7812/tpp/16-183>
- Lespasio, M. J., Sultan, A. A., Piuze, N. S., Khlopas, A., Husni, M. E., Muschler, G. F., & Mont, M. A. (2018). Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*, 22, 17-084. <https://doi.org/10.7812/tpp/17-084>
- Letizia Mauro, G., Scaturro, D., Gimigliano, F., Paoletta, M., Liguori, S., Toro, G., . . . Moretti, A. (2021). Physical Agent Modalities in Early Osteoarthritis: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas)*, 57(11). <https://doi.org/10.3390/medicina57111165>
- Li, M. H., Xiao, R., Li, J. B., & Zhu, Q. (2017). Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 25(10), 1577-1587. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.004>
- Lim, W. B., & Al-Dadah, O. (2022). Conservative treatment of knee osteoarthritis: A review of the literature. *World J Orthop*, 13(3), 212-229. <https://doi.org/10.5312/wjo.v13.i3.212>
- Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2013). Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*, 105, 185-199. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds038>
- Maeda, T., Yoshida, H., Sasaki, T., & Oda, A. (2017). Does transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) simultaneously combined with local heat and cold applications enhance pain relief compared with TENS alone in patients with knee osteoarthritis? *J Phys Ther Sci*, 29(10), 1860-1864. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1860>
- Mahmoudian, A., Lohmander, L. S., Mobasheri, A., Englund, M., & Luyten, F. P. (2021). Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee - time for action. *Nat Rev Rheumatol*, 17(10), 621-632. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00673-4>
- Malanga, G. A., Yan, N., & Stark, J. (2015). Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgrad Med*, 127(1), 57-65. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.992719>
- Maly, M. R., Marriott, K. A., & Chopp-Hurley, J. N. (2020). Osteoarthritis year in review 2019: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage*, 28(3), 249-266. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.11.008>

- Mandl, L. A. (2019). Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(3), 359-364. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.11.001>
- Martimbianco, A. L. C., Porfírio, G. J., Pacheco, R. L., Torloni, M. R., & Riera, R. (2019). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), Cd011927. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011927.pub2>
- Meiri, R., Rosenbaum, T. Y., & Kalichman, L. (2014). Sexual Function before and after Total Hip Replacement: Narrative Review. *Sex Med*, 2(4), 159-167. <https://doi.org/10.1002/sm2.35>
- Messina, O. D., Vidal Wilman, M., & Vidal Neira, L. F. (2019). Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. *Aging Clin Exp Res*, 31(6), 807-813. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01191-w>
- Michael, J. W., Schlüter-Brust, K. U., & Eysel, P. (2010). The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int*, 107(9), 152-162. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152>
- Minor, M., Hewett, J., Webel, R., Dreisinger, T., & Kay, D. J. T. J. o. r. (1988). Exercise tolerance and disease related measures in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. 15(6), 905-911.
- Nedunchezhiyan, U., Varughese, I., Sun, A. R., Wu, X., Crawford, R., & Prasad, I. (2022). Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol*, 13, 907750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>
- Negm, A., Lorbergs, A., & Macintyre, N. J. (2013). Efficacy of low frequency pulsed subsensory threshold electrical stimulation vs placebo on pain and physical function in people with knee osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(9), 1281-1289. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.015>
- Ogura Dantas, L., Serafim Jorge, A. E., Regina Mendes da Silva Serrão, P., Aburquerque-Sendin, F., & de Fatima Salvini, T. (2020). Cryotherapy associated with tailored land-based exercises for knee osteoarthritis: a protocol for a double-blind sham-controlled randomised trial. *BMJ Open*, 10(6), e035610. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035610>
- Okuyan, H. M., & Begon, M. A. (2022). LncRNAs in Osteoarthritis. *Clin Chim Acta*, 532, 145-163. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.05.030>
- Oliveira, M. C., Vullings, J., & van de Loo, F. A. J. (2020). Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition*, 70, 110486. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.04.001>
- Ortega, E., Gálvez, I., Hinchado, M. D., Guerrero, J., Martín-Cordero, L., & Torres-Piles, S. (2017). Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: regulation of the altered inflammatory and stress feedback response. *Int J Biometeorol*, 61(10), 1777-1785. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1361-x>
- Osiri, M., Welch, V., Brosseau, L., Shea, B., McGowan, J., Tugwell, P., & Wells, G. (2000). Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD002823. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002823>
- Özkan, N. (2016). Osteoartrit Nöralterapi Yaklaşımı İle Değerlendirilmesi Ve Tedavisi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 10(1), 17-21.
- Palazzo, C., Nguyen, C., Lefevre-Colau, M. M., Rannou, F., & Poiraudou, S. (2016). Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*, 59(3), 134-138. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.006>
- Penninx, B. W., Messier, S. P., Rejeski, W. J., Williamson, J. D., DiBari, M., Cavazzini, C., . . . Pahor, M. J. A. o. I. m. (2001). Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. 161(19), 2309-2316.
- Pereira, D., Ramos, E., & Branco, J. (2015). Osteoarthritis. *Acta Med Port*, 28(1), 99-106. <https://doi.org/10.20344/amp.5477>
- Pereira, D., Severo, M., Barros, H., Branco, J., Santos, R. A., & Ramos, E. (2013). The effect of depressive symptoms on the association between radiographic osteoarthritis and knee pain: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*, 14, 214. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-214>

- Perlman, A., Fogerite, S. G., Glass, O., Bechard, E., Ali, A., Njike, V. Y., . . . Katz, D. L. (2019). Efficacy and Safety of Massage for Osteoarthritis of the Knee: a Randomized Clinical Trial. *J Gen Intern Med*, 34(3), 379-386. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4763-5>
- Pouli, N., Das Nair, R., Lincoln, N. B., & Walsh, D. (2014). The experience of living with knee osteoarthritis: exploring illness and treatment beliefs through thematic analysis. *Disability and Rehabilitation*, 36(7), 600-607. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.805257>
- Pouli, N., Das Nair, R., Lincoln, N. B., & Walsh, D. (2014). The experience of living with knee osteoarthritis: exploring illness and treatment beliefs through thematic analysis. *Disabil Rehabil*, 36(7), 600-607. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.805257>
- Prieto-Alhambra, D., Judge, A., Javaid, M. K., Cooper, C., Diez-Perez, A., & Arden, N. K. (2014). Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*, 73(9), 1659-1664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203355>
- Protano, C., Fontana, M., De Giorgi, A., Marotta, D., Cocomello, N., Crucianelli, S., . . . Vitali, M. (2023). Balneotherapy for osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*, 43(9), 1597-1610. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05358-7>
- Raji, A. R., & Bowden, R. E. (1982). Effects of high peak pulsed electromagnetic fields on degeneration and regeneration of the common peroneal nerve in rat. *Lancet*, 2(8295), 444-445. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90476-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90476-7)
- Rannou, F., & Poiraudou, S. (2010). Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 24(1), 93-106. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.013>
- Raposo, F., Ramos, M., & Lucia Cruz, A. (2021). Effects of exercise on knee osteoarthritis: A systematic review. *Musculoskeletal Care*, 19(4), 399-435. <https://doi.org/10.1002/msc.1538>
- Rayegani, S. M., Raeissadat, S. A., Heidari, S., & Moradi-Joo, M. (2017). Safety and Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Lasers Med Sci*, 8(Suppl 1), S12-s19. <https://doi.org/10.15171/jlms.2017.s3>
- Reichenbach, S., Juni, P., Hincapié, C. A., Schneider, C., Meli, D. N., Schurch, R., . . . da Costa, B. R. (2022). Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on knee pain and physical function in patients with symptomatic knee osteoarthritis: the ETRELKA randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 30(3), 426-435. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.015>
- Roddy, E., Zhang, W., & Doherty, M. J. A. O. T. R. D. (2005). Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. 64(4), 544-548.
- Runhaar, J., Luijsterburg, P., Dekker, J., Bierma-Zeinstra, S. J. O., & cartilage. (2015). Identifying potential working mechanisms behind the positive effects of exercise therapy on pain and function in osteoarthritis; a systematic review. 23(7), 1071-1082.
- Schrieber, L., Colley, M. J. B. P., & rheumatology, R. C. (2004). Patient education. 18(4), 465-476.
- Sharma, L. J. C. O. I. R. (2002). Nonpharmacologic management of osteoarthritis. 14(5), 603-607.
- Silveira, P. C., Silva, L. A., Fraga, D. B., Freitas, T. P., Streck, E. L., & Pinho, R. (2009). Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B*, 95(2), 89-92. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.01.004>
- Sivaramakrishnan, A., Solomon, J. M., & Manikandan, N. (2018). Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and functional electrical stimulation (FES) for spasticity in spinal cord injury - A pilot randomized cross-over trial. *J Spinal Cord Med*, 41(4), 397-406. <https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1390930>
- Skou, S. T., Koes, B. W., Grønne, D. T., Young, J., & Roos, E. M. (2020). Comparison of three sets of clinical classification criteria for knee osteoarthritis: a cross-sectional study of 13,459 patients treated in primary care. *Osteoarthritis Cartilage*, 28(2), 167-172. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.09.003>
- Suzuki, Y., Iijima, H., Tashiro, Y., Kajiwara, Y., Zeidan, H., Shimoura, K., . . . Tatsumi, M. J. C. R. (2019). Home exercise therapy to improve muscle strength and joint flexibility effectively treats

- pre-radiographic knee OA in community-dwelling elderly: a randomized controlled trial. *38*, 133-141.
- Thacoor, A., & Sandiford, N. A. (2019). Cryotherapy following total knee arthroplasty: What is the evidence? *J Orthop Surg (Hong Kong)*, *27*(1), 2309499019832752. <https://doi.org/10.1177/2309499019832752>
- Thomas, K., Muir, K., Doherty, M., Jones, A., O'reilly, S., & Bassey, E. J. B. (2002). Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *325*(7367), 752.
- Thomas, S., Browne, H., Mobasheri, A., & Rayman, M. P. (2018). What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*, *57*(suppl_4), iv61-iv74. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key011>
- Tieppo Francio, V., Dima, R. S., Towery, C., & Davani, S. (2017). Prolotherapy and Low Level Laser Therapy: A Synergistic Approach to Pain Management in Chronic Osteoarthritis. *Anesth Pain Med*, *7*(5), e14470. <https://doi.org/10.5812/aapm.14470>
- UK, N. C. G. C. (2014). Osteoarthritis: care and management in adults.
- Umay, E., Tezelli, M. K., Dinç, A., Rükşen, S. J. J. o. P. M., & Science, R. (2012). Kaplıca Tedavisi Birlikteliği ile Diz Osteoartritli Hastalarda İzotonik ve İzokinetik Egzersiz Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *15*, 31-38.
- van Doormaal, M. C. M., Meerhoff, G. A., Vliet Vlieland, T. P. M., & Peter, W. F. (2020). A clinical practice guideline for physical therapy in patients with hip or knee osteoarthritis. *Musculoskeletal Care*, *18*(4), 575-595. <https://doi.org/10.1002/msc.1492>
- Vance, C. G., Dailey, D. L., Rakel, B. A., & Sluka, K. A. (2014). Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag*, *4*(3), 197-209. <https://doi.org/10.2217/pmt.14.13>
- Varzaityte, L., Kubilius, R., Rapoliene, L., Bartuseviciute, R., Balcius, A., Ramanauskas, K., & Nedzelskiene, I. (2020). The effect of balneotherapy and peloid therapy on changes in the functional state of patients with knee joint osteoarthritis: a randomized, controlled, single-blind pilot study. *Int J Biometeorol*, *64*(6), 955-964. <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01785-z>
- Verville, L., Hincapié, C. A., Southerst, D., Yu, H., Bussi eres, A., Gross, D. P., . . . Cancelliere, C. (2023). Systematic Review to Inform a World Health Organization (WHO) Clinical Practice Guideline: Benefits and Harms of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for Chronic Primary Low Back Pain in Adults. *J Occup Rehabil*, *33*(4), 651-660. <https://doi.org/10.1007/s10926-023-10121-7>
- Vincent, H. K., Heywood, K., Connelly, J., & Hurley, R. W. (2012). Obesity and weight loss in the treatment and prevention of osteoarthritis. *PM R*, *4*(5 Suppl), S59-67. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.01.005>
- Wei, N., & Dai, Z. (2022). The Role of Nutrition in Osteoarthritis: A Literature Review. *Clin Geriatr Med*, *38*(2), 303-322. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.006>
- Woolf, A. D., & Pfleger, B. (2003). Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*, *81*(9), 646-656.
- Wu, Z., Ding, X., Lei, G., Zeng, C., Wei, J., Li, J., . . . Xie, D. (2018). Efficacy and safety of the pulsed electromagnetic field in osteoarthritis: a meta-analysis. *BMJ Open*, *8*(12), e022879. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022879>
- Yang, X., Guo, H., Ye, W., Yang, L., & He, C. (2021). Pulsed Electromagnetic Field Attenuates Osteoarthritis Progression in a Murine Destabilization-Induced Model through Inhibition of TNF-  and IL-6 Signaling. *Cartilage*, *13*(2_suppl), 1665s-1675s. <https://doi.org/10.1177/19476035211049561>
- Yin, B., Ni, J., Witherel, C. E., Yang, M., Burdick, J. A., Wen, C., & Wong, S. H. D. (2022). Harnessing Tissue-derived Extracellular Vesicles for Osteoarthritis Theranostics. *Theranostics*, *12*(1), 207-231. <https://doi.org/10.7150/thno.62708>
- Zeng, C., Li, H., Yang, T., Deng, Z. H., Yang, Y., Zhang, Y., & Lei, G. H. (2015). Electrical stimulation for pain relief in knee osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, *23*(2), 189-202. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.014>

- Zhao, X., Shah, D., Gandhi, K., Wei, W., Dwibedi, N., Webster, L., & Sambamoorthi, U. (2019). Clinical, humanistic, and economic burden of osteoarthritis among noninstitutionalized adults in the United States. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(11), 1618-1626. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.07.002>
- Zhu, S., Qu, W., & He, C. (2024). Evaluation and management of knee osteoarthritis. *J Evid Based Med*, 17(3), 675-687. <https://doi.org/10.1111/jebm.12627>



  2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).