



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE PLAZMA ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİNİN
KORELASYONU**

**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Nihan CÜZDAN COŞKUN

**ANKARA
2013**



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE PLAZMA ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİNİN
KORELASYONU**

Dr. Nihan CÜZDAN COŞKUN

**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç Dr Saime AY**

**ANKARA
2013**

ÖNSÖZ

Derin bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, insani ve ahlaki değerleri ile de her zaman örnek aldığım, yanında yetişmekten gurur duyduğum saygıdeğer hocam Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof Dr Süreyya Ergin'e;

Asistanlık eğitimim boyunca bilimsel düşünce ve uygulama adına öğrendiğim çoğu şeyi borçlu olduğum, dinamik ve yaratıcı yaklaşımları ile bize her zaman ilham kaynağı olan, yetişmemde çok büyük emeği bulunan saygıdeğer hocam Sayın Prof Dr Deniz Evcik'e;

Tezimin her aşamasında bilgisi ve motive edici tavsiyeleri ile destek olan, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan her zaman güven, huzur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer tez hocam Sayın Doç Dr Saime Ay'a;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, hoşgörüsü ve yakınlığı ile hatırlayacağım değerli Yrd Doç Dr Sibel Kıbar'a;

Asistanlık yıllarımı güler yüzleri, içtenlikleri ve destekleri ile güzelleştiren değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ozgün Çakmak Başer, Dr. Özlem Sapmaz, Dr. Ecem Yıldız ve Dr. Sevil Çakır'a;

Eğitimim boyunca huzurlu ve keyif dolu bir çalışma ortamı sağlayan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD klinik-poliklinik fizyoterapist, hemşire ve çalışanlarına;

Tezimin yapım aşamasında desteklerini esirgemeyen biyomedikal, kan alma hemşire ve çalışanlarına;

Rotasyon eğitimim sırasında bana her konuda yardımcı olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşime; her konuda her zaman yanımda olduğunu hissettiğim canım eşime en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OSTEOARTRİT	3
2.1.1. Tanım-tarihçe	3
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Risk Faktörleri.....	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.5.1. Ağrı	6
2.1.5.2. Tutukluk.....	6
2.1.5.3. Şişlik.....	7
2.1.5.4. Hareket kısıtlılığı	7
2.1.5.5. Krepitasyon	7
2.1.5.6. İnstabilite.....	7
2.1.5.7. Güç kaybı	8
2.1.5.8. Hassasiyet	8
2.1.5.9. Fonksiyon kaybı.....	8
2.1.5.10. Deformite.....	8
2.1.6. Laboratuvar	10
2.1.7. Radyoloji	11
2.1.7.1. Direk grafi	11
2.1.7.2. Magnetik rezonans	11
2.1.7.3. Ultrasonografi.....	12

2.1.8. Tanı.....	13
2.1.9. Patogenez.....	14
2.1.9.1. Eklem kıkırdağının normal yapısı	14
2.1.9.2. Osteoartrit eklemi patofizyolojisi.....	16
2.1.9.2.1. Eklem Kıkırdağı	16
2.1.9.2.2. Synovium.....	18
2.1.9.2.3. Subkondral Kemik ve Kas.....	20
2.2. ADİPONEKTİN HORMONU VE OSTEOARTRİTTEKİ ROLÜ.....	20
2.2.1. Adiponektin yapısı, salınımı ve etki mekanizması:	20
2.2.2. Adiponektin düzeyinin plazma değeri ölçümü	21
2.2.3. Adiponektin salınımının regülasyonu.....	22
2.2.4. Adiponektinin klinik durumlar ile ilişkisi.....	22
2.2.4.1. Adiponektin ve Obezite	22
2.2.4.2. Adiponektin ve koroner kalp hastalığı (KAH)	23
2.2.4.3. Adiponektin ve İnflamasyon.....	24
2.2.4.3.1. Pro-inflammatuar	24
2.2.4.3.2. Anti-inflammatuar	24
2.2.4.4. Adiponektin ve Osteoartrit.....	25
2.3. OSTEOARTRİT TEDAVİSİ	26
2.3.1. Farmakolojik olmayan yöntemler	27
2.3.1.1. Hazırlayıcı faktörlerin düzeltilmesi	27
2.3.1.2. Hasta eğitimi.....	27
2.3.1.3. İstirahat	27
2.3.1.4. Eklem koruma teknikleri	27
2.3.1.5. Diyet	28
2.3.1.6. Çevresel önlemler	28
2.3.2. Farmakolojik Tedavi.....	28
2.3.2.1. Analjezikler	28
2.3.2.2. Steroid olmayan antienflammatuar ilaçlar (SOAEİ)	29
2.3.2.3. Topikal analjezikler.....	29
2.3.2.4. Kortikosteroidler	29

2.3.2.5. Kondroprotektif ilaçlar.....	30
2.3.2.6. Doksisisiklin	30
2.3.2.7. Diaserein	31
2.3.2.8. Bifosfonat.....	31
2.3.2.9. Anakinra.....	31
2.3.2.10. Hyaluronik asit enjeksiyonları	31
2.3.3. Fizik Tedavi ve Egzersiz	32
2.3.4. Cerrahi yöntemler	33
3. MATERYAL&METOD	34
3.1. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	35
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	59
6. ÖZET.....	61
8. SUMMARY	63
9. KAYNAKLAR	65
10. EKLER.....	78

KISALTMALAR

aa	:	Amino asit
ACR	:	American College of Rheumatology
AGE	:	İleri glikasyon son ürünleri
AMPK	:	AMP bağımlı kinaz yolağı
COMT	:	Cartilage oligomerik matrix protein
DM	:	Diabetes Mellitus
ELİSA	:	Enzim-bağılı immunosorbent yöntemi
ESM	:	Ekstraselüler Matriks
FGF	:	Fibroblast derived growth factor
GAG	:	Glikozaminoglikan
GAS	:	Görsel Analog Skala
HBEGF	:	Heparin binding endothelial growth factor
HIF-1	:	Doku oksijenaz inhibitör faktör-1
HMW	:	Yüksek molekül ağırlıklı
IGF	:	İnsulin benzeri büyüme faktörü
IL	:	İnterlökin
IFN	:	İnterferon
Kda	:	Kilodalton
KL	:	Kellgren Lawrence Skalası
KOOS	:	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
LMW	:	Düşük molekül ağırlıklı
MI	:	Myokard enfarktüsü
MMP	:	Metalloproteinaz
MRG	:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MMW	:	Orta molekül ağırlıklı
NHP	:	Nottingham sağlık profili
NO	:	Nitrik oksid
NOs	:	Nitrik oksid sentetaz
OA	:	Osteoartrit
OAKH	:	Osteoarthritis of Knee Hip Quality of Life Questionnaire

PDGF	:	Platelet derived growth factor
PG	:	Prostaglandin
PPAR	:	peroksizom proliferatör-aktivasyon reseptörü
SF-36	:	Kısa Form 36
TIMP	:	Metalloproteinaz doku inhibitörü
TGF-B	:	Transforming Growth Faktör b
USG	:	Ultrasonografi
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
WOMAC	:	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Eklemin normal yapısı	16
Şekil 4.1.	Adiponektin plazma konsantrasyonlarının gruplara göre karşılaştırılması	38
Şekil 4.2.a.	Plazma adiponektin düzeyleri ile GAS değerlerinin korelasyonu (gas 1)	42
Şekil 4.2.b.	Plazma adiponektin düzeyleri ile GAS değerlerinin korelasyonu (gas 2)	43
Şekil 4.2.c.	Plazma adiponektin düzeyleri ile GAS değerlerinin korelasyonu (gas 3)	43
Şekil 4.3.a.	KL evrelerine göre plazma adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması	47
Şekil 4.3.b.	KL evrelerine göre plazma adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması	48
Şekil 4.4.a.	Radyolojik hastalık şiddeti ile adiponektin plazma düzeyleri korelasyonu (Grup 1)	48
Şekil 4.4.b.	Radyolojik hastalık şiddeti ile adiponektin plazma düzeyleri korelasyonu (Grup 2)	49
Şekil 4.4.c.	Radyolojik hastalık şiddeti ile adiponektin plazma düzeyleri korelasyonu (Grup 1+2)	49

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Osteoartritte görülen klinik semptom ve bulgular	9
Tablo 2.2. Diz osteoartritinde görülen görüntüleme bulguları	12
Tablo 2.3. Diz Osteoartriti klinik ve radyolojik ACR 1986 kriterleri	13
Tablo 2.4. Kellgren- Lawrence radyolojik görüntüleme değerlendirme skalası.....	14
Tablo 2.5. Osteoartritte Tedavi Yöntemleri	26
Tablo 2.6. Diz osteoartritinde uygulanan fizik tedavi modaliteleri.....	32
Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.2. Grupların demografik özelliklerinin adiponektin düzeyleri ile korelasyonu	39
Tablo 4.3. Plazma Sedimentasyon hızı, CRP ve RF değerlerinin gruplararası karşılaştırılması	40
Tablo 4.4. Adiponektin plazma düzeylerinin sedimentasyon hızı, CRP ve RF ile korelasyonu	41
Tablo 4.5. Gruplararası GAS değerleri ortalamalarının karşılaştırılması	41
Tablo 4.6. Gruplararası WOMAC total skor ve SF-36 alt grup skorlarının ortalamaları karşılaştırması	44
Tablo 4.7. Plazma adiponektin düzeyleri ile WOMAC total ve SF-36 altgrup skorlarının korelasyonu	45
Tablo 4.8. Gruplararası KL evresine göre plazma adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) kıkırdak dejenerasyonu, subkondral kemik sklerozu, kemik kistleri ve eklem kapsülünde sertleşme ile seyreden kronik bir eklem hastalığıdır. Ağrı, deformite ve devamında kronik dizabiliteye neden olarak, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma ile sonuçlanır (2,3). Amerika’da artrit en sık formu olarak görülmektedir (1). Ülkemizde 2004 yılında yürütülen hastalık yükü çalışmasında 7. sırada yer almakla beraber toplam hastalık yükü %2.9’dur (6).

Diz eklemi, OA’de en sık tutulan eklemlerden biridir. Diz OA’ndeki risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk, kalıtım, obezite, travma, mekanik etkenler, kas güçsüzlüğü,, östrojenin azalması ve beslenme yetersizliğidir. Bunların içinde obezite, birçok faktörün yanında araştırılan ve ilişkisi önceki çalışmalar tarafından ortaya konulan bir risk faktörüdür (4,5). Son yapılan çalışmalarda genel kanı, obezitenin eklem harabiyetine olan etkisinin beklenenden daha kompleks olduğu yönündedir (7,8). Bu etkilerden mekanik yük, kondrosit yüzeyindeki ve osteoblastlardaki mekanoreseptörleri uyarak intrasellüler sinyal yollarını aktive eder; bu aktive olmuş yollar sitokinlerin, prostoglandinlerin, nitrik oksit ve matriks metalloproteinazların sentezinin artışına sebep olur (7). Bu olay kartilaj destruksiyonun başlamasına ve osteoartrit gelişimine neden olur. Obezite ve OA arasındaki ilişkinin açıklanamadığı durumlar vardır. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile el osteoartriti arasındaki ilişki mekanik yükün sebep olduğu harabiyet ile açıklanamamaktadır (9). Burada, adipoz dokudan üretilen faktörlerin OA gelişiminde biyomekanik faktörlerden bağımsız olarak oynayabileceği ileri sürülmektedir (10-12).

Adipoz dokunun, romatolojik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan birçok mediyatör salgıladığı bilinmektedir. Şimdiye kadar 50 den fazla adipokin tanımlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle leptin, adiponektin, resistin, visfatinin osteoartrit patofizyolojisindeki rolleri araştırılmıştır (10, 13 - 16).

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aa'lık bir peptiddir. Proinflammatuvar ve antiinflammatuvar özellikleri olduğu ileri sürülmektedir. Adiponektinin osteoartrit hastalığı patofizyolojisindeki yeri birçok araştırmacı tarafından incelenmiş olup sonuçlar arasında çelişkiler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar osteoartrit ekleminde koruyucu etkisini savunmakta (17), diğerleri ise proinflammatuvar özellikleri dolayısı ile osteoartritik eklem üzerinde katabolik etkisi olduğunu ileri sürmektedirler (14, 18).

Bu çalışmada diz osteoartritin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen adiponektinin plazma düzeylerinin obez ve zayıf gonartroz hasta gruplarında belirlenmesi ve plazma adiponektin düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

2.1.1. Tanım-tarihçe

Osteoartrit (OA) eklemdede ağrı, lokal hassasiyet, hareketlede kısıtlılık, krepitasyon, bazen effüzyon ve değişik derecelerde lokal inflamasyon ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır. American College of Rheumatology (ACR) OA'ı, eklem kırırdağının bozulmuş yapılanması nedeniyle eklem semptomlarına yol açan, eklem kenarlarındaki kemiklerde değişiklikler yaratan durumların heterojen bir grubu olarak tanımlamıştır (19). Klinik olarak ise, ağrı ve tutukluk temel yakınmalardır.

OA, diğer eklem hastalıklarından 20. yüzyılın başında kemiklerdeki hipertrofik değişikliklerin bölgesel kırırdağ hasarı ile beraber varlığının patologlar tarafından keşfedilmesi ile ayrılmıştır (20). Bu değişikliklere dayalı olarak 'osteoartrit' adını almıştır.

Son yıllarda OA'in tek bir hastalık antitesi olmadığı öne sürülmüştür. Değişik etiyolojilere sahip olabilen ve birbirine benzer biyolojik, morfolojik ve klinik sonuçları birbiriyle örtüşen ancak birbirinden farklı hastalıklar grubu olarak tanımlanmaktadır (19).

2.1.2.Sınıflandırma

OA'in sınıflandırılması tutulan ekleme ve etiyolojiye göre yapılmaktadır. Kabaca sınıflandırma primer (idiyopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılrsa da bu ayrırımı yapmak her zaman çok kolay olmamaktadır (43).

- A. Eklem Tutulumuna Göre Sınıflandırma:
- i. Monoartiküler, oligoartiküler veya poliartiküler (yaygın)
 - ii. Belli bir eklem içinde tutulum gösteren
 1. Kalça (süperolateral, medial veya konsantrik)
 2. Diz (medial, lateral, patellofemoral)
 3. El (interfalangeal eklemler ve/veya başparmak kökü)
 4. Omurga (apofizer eklemler ve/veya intervertebraldisk hastalığı)
 5. Diğerleri
- B. Etiyolojiye Göre Sınıflandırma:
- i. Primer (idiopatik)
 - ii. Sekonder OA (sebebi saptanabilir)
 1. Metabolik (okronozis, akromegali, hemakromatozis, kalsiyum kristal depolanması)
 2. Anatomik (femoral epifiz kayması, epifizyal displaziler, Blount hastalığı, Legg-Calve-Perthes hastalığı, kalçanın konjenital dislokasyonu, bacak boyu eşitsizliği, hipermobile sendromları)
 3. Travmatik (büyük eklem travması, eklem fraktürü veya osteonekroz, eklem operasyonu, kronik hasar, iş ve uğraşıya bağlı artropatiler)
 4. İnflammatuvar (inflammatuvar artritler ve septik artritler)
 - iii. Spesifik tabloların sınıflandırılması:
 1. İnflammatuvar OA
 2. Eroziv OA
 3. Atrofik veya destrüktif OA
 4. Kondrokalsinozis ile birlikte olan OA
 5. Diğerleri

2.1.3. Epidemiyoloji

Osteoartrit tüm dünyada en sık görülen ve yaşam kalitesinde bozulma ile seyreden eklem sorunudur (21). Ellibeş yaşın üzerindeki bireylerin %80'inden fazlasında OA'e ait radyografik bulgular saptanmakta, klinik ve radyolojik veya sadece radyolojik tanı kriterlerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Diz OA'i kalça OA'den daha sık görülmektedir (22-24). Framingham osteoartrit çalışmasına göre kadınlarda %11, erkeklerde %7 olarak bildirmiştir (25). Prevalans, anatomik lokalizasyonuna göre kadın ve erkeklerde farklılıklar gösterir. Rotterdam çalışmasında kalça osteoartrit prevalansı yaşlı erkeklerde %17; yaşlı kadınlarda %32'dir (63). Diz OA prevalansı klinik olarak 80 yaş üzeri kadınlarda %16, erkeklerde %5.4 (64) olarak saptanırken; radyografik OA 80 yaş üzeri kadınlarda %53, erkeklerde ise %30 olarak saptanmıştır (65). Türkiye'de Antalya'da yapılan bir prevalans çalışmasında ise semptomatik diz OA prevalansı 50 yaş ve üzeri popülasyonda %14,8 bulunmuştur. Aynı çalışmada, cinsiyetlerin dağılımına göre prevalans kadınlarda %22,5, erkeklerde ise %8 olarak rapor edilmiştir (26). El OA prevalansı ise kadın ve erkeklerde tutulum yerine bağlı olarak %44 -7'dir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde tutulum yerine göre osteoartrit insidansları; diz OA 160 – 240 / 100.000, kalça OA 47 – 88 / 100.000, el OA 100 / 100.000 olarak belirtilmiştir (66).

2.1.4. Risk Faktörleri

Osteoartrit yalnızca kıkırdak yıpranması değil aynı zamanda kemik, sinovya ve diğer eklem yapılarını etkileyen değişik sitokinler, inflamatuvar mediyatörler ve enzimlerin rol oynadığı dinamik bir süreçtir. Osteoartritte bireysel risk etkenleri arasında; yaş, cinsiyet (22, 23, 25, 27), ırk (28), kalıtım (29), obezite (4,7,8,9), yaralanma (30), mekanik etkenler, kas güçsüzlüğü, kemik kitlesi (31), östrojenin azalması (32), beslenme (33) yer almaktadır. Bu risk faktörleri hastalığa yatkınlığı artırmakta ve eklemlerde anormal biyomekanik yüklenmeye neden olarak etki göstermektedirler.

2.1.5. Klinik

Osteoartritte sıklıkla tutulan eklemler diz eklemi, el eklemi ve kalça eklemidir.

Osteoartritin klinik tablosu kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Osteoartrit asemptomatik olarak başlayabilmektedir. Hastalığın eklem düzeyindeki patolojik değişiklikleri erken yaşlarda da görülebilmektedir (62).

Hastalığın başlangıcı genelde sinsidir ve hafif bir eklem ağrısı şeklinde olabilir.

Ağrı genelde hareketle artan ve istirahatle azalan karakterdedir. Ağrıya tutukluk ve eklem hareketinde azalma eşlik edebilir. Nadiren de olsa effüzyon ve şişlik görülebilir. İnstabilite tabloya eşlik edebilir.

2.1.5.1. Ağrı

En önemli şikayetlerin başında ağrı gelmektedir. Genellikle eklem ağrısı yavaş ve sinsi gelişen bir semptom olmakla birlikte akut başlangıçlı olarak da görülebilir. Başlangıçta eklem kullanımıyla belirgin hale gelen ağrı hastalık ilerledikçe daha yoğun ve dirençli hale gelir. Ağrının oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Kıkırdak nöral innervasyonu olmayan bir dokudur. Bu nedenle ağrının kaynağı olarak subkondral kemiklerdeki medüller hipertansiyon ve mikrofraktürler, osteofit oluşumna bağlı periosttaki sinir sonlanmalarının gerilmesi, ligamanlardaki ve eklem kapsülündeki gerilme ve sinovyumda inflamasyon gösterilmiştir (68). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte santral sensistizasyon (nöropatik ağrı) tabloya eklenebilir (69).

2.1.5.2. Tutukluk

Kısa süreli sabah tutukluğu ve ya eklemün gün içinde hareketsiz kalmasını takiben eklemün hareket edilmesinde yaşanan güçlük şeklinde görülen, osteoartritin sık semptomlarından biridir. Genelde süresi 30 dakikadan kısadır. Eklem kapsülünün

kalınlaşması ve ya sinovyumda hyaluronat birikiminin eklem tutukluğundan sorumlu mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (70).

2.1.5.3. Şişlik

Eklem şişliği çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Bu nedenler arasında kemik genişlemesi ve hafif sinovyal inflamasyon sayılabilir. Bunun yanında eklem içindeki sıvı artışı ve ısı artışı gibi bulgularla şişlik nedeni saptanabilir. Diz eklemi çevresindeki bursitler de şişlik sebebi olabilmektedir.

2.1.5.4. Hareket kısıtlılığı

Ağrı, eklem kapsülünün kalınlaşması ve esnekliğini yitirmesi, eklem etrafında oluşan osteofitler ve kemiklerin genişlemesi hareket kısıtlılığına sebep olabilmektedirler.

2.1.5.5. Krepitasyon

Ekle yüzeyinin düzensizliğinden ve ya eklem kenarlarındaki aşırı büyümelerden kaynaklanabileceği düşünülen eklem hareketi esnasında el ile de hissedebilen gıcırtı sesidir. Eğer kulakla duyulabilecek düzeyde ise krepitasyon, 'krakman' adını alır. Osteoartrite spesifik bulgulardan biridir.

2.1.5.6. İnstabilite

Kas gücünün kaybı, proprioepsiyon duyusunun kaybı, eklem yüzeylerinin ve yumuşak dokuların bozulmasından kaynaklı olabilen eklemlerde çeşitli yönlere instabilite gelişebilir. Hastalar özellikle diz eklemlerinde basma ile birlikte eklem

boşalacakmış hissine kapılabilir. Hastalarda bu semptomlar yürürken güvensizlik hissine ve destek ihtiyacına sebep olurlar.

2.1.5.7. Güç kaybı

Kas kitlesinin immobilite ve yaşa bağlı kaybı, propriyosepsiyon kaybı ve ligaman laksitesindeki azalma güçsüzlüğe neden olabilir. Hastalar tutulan eklem göre basma veya kavrama hareketlerinde yetersiz kaldıkları yönünde hikaye verebilmektedirler.

2.1.5.8. Hassasiyet

Tutulan eklemi çevreleyen yumuşak doku palpasyonla hassas hale gelebilir.

2.1.5.9. Fonksiyon kaybı

Hareket kısıtlanması, ağrı, tutukluk, güç kaybı, instabilite gibi nedenler tutulan eklemlerin işlev kaybına yol açar. Bu sebeplerden en belirgin olanı ağrıdır.

2.1.5.10. Deformite

Osteoartritin ileri evrelerinde eklemlerde meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak şekil bozuklukları saptanabilir. Ellerde noduler oluşumlar (distal interfalangial eklemlerde Heberden; proksimal interfalangial eklemlerde Bouchard noduller), distal interfalangial eklemlerde subluksasyon, karpometakarpal eklemlerde kemik yapının genişlemesine bağlı olarak görülen kareleşme görülebilir. Diz ekleminde ise tibiofemoral eklem aralığında açılı bozukluklarına bağlı olarak varus ve valgus deformiteleri olabilir. Kalça eklemi de deformitesine bağlı olarak ise varus açılanması ve bacak boyu kısalması örnek olarak gösterilebilir.

Klinik semptom ve bulgular tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Osteoartritte görülen klinik semptom ve bulgular

<u>Semptomlar</u> Eklem ağrısı 30 dakikadan kısa süren tutukluk Hareket kısıtlılığı Fonksiyon kaybı
<u>Bulgular</u> Şişlik Krepitasyon Instabilite Güç kaybı Hassasiyet Deformite

Klinik değerlendirmede kullanılan ölçekler: Hastanın klinik durumu çeşitli ölçeklerle değerlendirilebilir.

Ağrı değerlendirmesinde en sık kullanılan ölçekler Görsel Analog Skala (GAS) ve Likert skalasıdır. GAS; Price ve ark. tarafından geliştirilen 10 cm uzunluğunda bir ölçektir. İki ucu farklı olarak isimlendirilmiş (0=ağrı yok, 10= en şiddetli ağrı) dikey veya yatay hat üzerinde hastanın hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi ile uygulanır. İşaret konulan nokta ile hattın en düşük ucu arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülür ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı eşiği olarak değerlendirilir. Likert skalası ise 0 (ağrı yok)ve 4 (şiddetli ağrı) puanları arasında değerlendirilen bir ağrı ölçeğidir.

Fonksiyonel durum ölçekleri arasında WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) bulunmaktadır. Bu indexte; ağrı (5 soru), tutukluk (2 soru), fiziksel fonksiyon (17 soru), sosyal fonksiyon (7 soru) ve emosyonel fonksiyon (10 soru) bölümlerinden oluşmaktadır. Bu bölümlere ilişkin sorular 1-5 arasında skorlanmaktadır (1: hiç, 2: hafif derecede, 3: orta derecede, 4: çok, 5: çok fazla), daha sonra her bölümün skorları kendi içinde toplanarak ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve emosyonel fonksiyon ayrı ayrı skorlanmaktadır.

Diğer ölçekler arasında; diz ve kalça osteoartritinde kullanılan 10 maddelik Laquesne indexi, diz yaralanma ve osteoartrit sonuç skoru (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score = KOOS) bulunmaktadır. Hayat kalitesi ölçekleri arasında ise, diz-kalça osteoartritli yaşam kalitesi ölçeği (Osteoarthritis of Knee Hip Quality of Life Questionnaire= OAKH), Nottingham sağlık profili (Nottingham Health Profile=NHP) ve tıbbi alanda en sık kullanılan jenerik bir ölçek olan Kısa form 36 (Medical Outcome Study 36-item Short Form Survey = SF36) sayılmaktadır (67).

2.1.6. Laboratuvar

Primer osteoartritte tanı koydurucu spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Bu nedenle tanı, temel olarak hastanın şikayetlerine ve klinik değerlendirmeye dayanır. Primer osteoartritli hastalarda bakılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve kan biyokimyası normal sınırlar içindedir. Bu testler inflamatuvar eklem patolojilerinin ayırıcı tanısında kullanılmalıdır. Septik artrit ve kristal sinovitleri gibi hastalıkların ayırıcı tanısında sinovyal sıvı incelemesi gerekebilir. Primer osteoartritte tipik olarak sinovyal sıvıda bir özellik bulunmaz. Sinovyal sıvı berrak, beyaz küre sayısı <1000-2000 / mm³ olarak görülür. Konnektif doku biyokimyasındaki ve analiz teknolojisindeki gelişmeler sonucunda keratan sülfat, kondroitin sülfat, kollajenler, kemik matriks komponentleri gibi kıkırdak, kemik ve sinovyal doku komponentlerinin miktarlarını tespit etmek mümkündür.

2.1.7. Radyoloji

2.1.7.1. Direk grafi

Direkt grafiler, klinik pratikte OA tanısını koymada ve tedavi planlanmasında en basit ve ucuz görüntüleme yöntemidir. Fakat bu görüntüleme yöntemi hastalığın kemik özelliklerini açıkça gösterebilmesine rağmen kıkırdak kalınlığı ya da meniskal patolojiler hakkında sadece fikir verebilir. Bununla beraber eklemdaki erken evre değişikliklerini göstermede direk grafiler yeterli olmamaktadır. Görüntüleme esnasında uygun radyografik pozisyonlama ve görüntü kalitesi önemlidir.

Osteoartritte görülebilen direk grafi bulguları arasında eklem aralığında daralma, osteofit, subkondral skleroz, kist formasyonu ve kemik kontürün anormallikleri sayılmaktadır.

Diz OA'nde en sık kullanılan radyolojik derecelendirme sistemi Kellgren ve Lawrence sınıflandırma sistemidir. Bu sisteme göre eklem OA'inin derecelendirilmesi 0-4 arasında olmak üzere 5'e ayrılmıştır. Radyolojik atlastaki indeks grafilerle değerlendirilen radyografi karşılaştırılarak derecelendirme yapılır. Fakat Kellgren & Lawrence sınıflandırmasının bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bu sınıflandırmada değişikliklerin gözlenmesi uzun süreli izlem gerektirmektedir ve evreler arası geçiş döneminde karşılaştırma zordur (71). Bunun yanında hasta semptomlarının şiddeti ile görüntüleme bulgularının derecelendirmesi her zaman uyumlu olmamaktadır (75-76).

2.1.7.2. Magnetik rezonans

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kıkırdak, kemik, kemik bütünlüğü, kemik iliği anormallikleri, kemik kistleri, marjinal ve santral osteofitler, ligamentlerdeki değişiklikler, sinovit-efüzyon, eklem faresi, eklem çevresi kist ve bursitlerin ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bunlar erken tanı koyma ve 1-2 yıllık radyolojik OA progresyonunu izlemek için güvenilir, duyarlı ve özgül

göstergelerdir. Fakat takipte gözlemlenebilen değişikliklere duyarlılıkları düşüktür (71-73).

2.1.7.3. Ultrasonografi

Yüzeysel kas-iskelet yapılarının incelenmesinde kullanımı yaygınlaşan ultrasonografi (USG) ile OA progresyonunu izleme konusunda geliştirilmiş skorlama sistemi yoktur. Eklemdeki efüzyon, sinoviyal kalınlaşma-hipertrofi, kıkırdak incelmeleri, osteofit, erozyon, vaskülarite, Baker kisti, ligaman, tendon ve menisküs değişiklikleri, bursit ve pannikülit durumları USG ile multiple planda ve gerçek zamanlı gösterilebilir (71). Fakat kullanıcıya bağımlı bir teknik olması ve sesin fizik özelliklerinin uygulama yöntemi ile sınırlı olması gibi bazı limitasyonları bulunmaktadır.

Aşağıdaki tabloda diz OA’de görülen görüntüleme bulguları özetlenmiştir (tablo 2.2).

Tablo 2.2. Diz osteoartritinde görülen görüntüleme bulguları

Direk Grafi	Magnetik rezonans	USG*
Eklem aralığında daralma	Subkondral kemik iliği ödemi	Eklem efüzyonu
Yeni kemik oluşumları (osteofitler)	Subkondral yağlı kemik iliği değişiklikleri	Sinovyal kalınlaşma-hipertrofi Kıkırdak incelmeleri
Subkondral skleroz	Subkondral kemik kistleri	Kemik osteofitleri
Subkondral kist oluşumları	Marjinal ve santral osteofitler	Kemik erozyonları
Kemik erozyonları	Ligaman değişiklikleri	Vaskülarite artışı
	Sinovit-efüzyon	Baker kisti, ligaman, tendon ve menisküs değişiklikleri
	Eklem faresi	
	Eklem çevresi kist ve bursit	Bursit ve pannikülit

*Ultrasonografi

2.1.8. Tanı

Osteoartrit, kıkırdak haricinde eklemi oluşturan subkondral kemik, ligamanlar, eklem kapsülü, sinoviyal membran ve periartiküler kasları etkilemektedir. Bu nedenle pratikte tanısı zor olmakla beraber tanı; hastanın öyküsü, klinik bulgular ve radyografik bulguların değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Diz osteoartriti için ACR'ın yayınladığı klinik ve klinik ve radyolojik değerlendirmenin yapıldığı kriterler aşağıda Tablo 2.3 şeklinde belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Diz Osteoartriti klinik ve radyolojik ACR 1986 kriterleri

<p><u>Klinik</u></p> <p>Son ayın yarısından fazlasında olan diz eklemi ağrısı</p> <p>Krepitasyon varlığı</p> <p>30 dakika veya daha az süren sabah tutukluğu</p> <p>38 yaş ve üzerinde olmak</p> <p>Diz ekleminde büyüme</p>
<p><u>Klinik ve Radyolojik</u></p> <p>Son ayın yarısından fazlasında olan diz eklemi ağrısı</p> <p>Krepitasyon varlığı</p> <p>30 dakika veya daha az süren sabah tutukluğu</p> <p>40 yaş ve üzerinde olmak</p> <p>Radyolojik olarak marjinal osteofitlerin görülmesi</p> <p>OA için belirlenen sinovyal sıvı bulgularının görülmesi</p>

Osteoartritin radyolojik görüntülemesi ise ilk olarak 1957 tarihinde Kellgren ve Lawrence tarafından kullanılmıştır (34). Kellgren- Lawrence sınıflandırmasına göre eklem OA'nin derecelendirilmesi 5'e ayrılmıştır. Radyolojik atlasındaki indeks grafipleriyle karşılaştırılarak derecelendirme; normal [0], şüpheli [1], minimal [2], orta

[3], şiddetli [4] şeklinde 0-4 aralığında yapılır. Bu değerlendirme Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Kellgren- Lawrence radyolojik görüntüleme değerlendirme skalası

Kellgren Lawrence derecesi	Açıklama
0 (normal)	Normal eklem aralığı
1 (şüpheli)	Şüpheli eklem aralığı daralması ve şüpheli osteofit oluşumu
2 (hafif)	Kesin eklem aralığı daralması, kesin osteofit oluşumu
3 (orta)	Eklem aralığında orta derecede daralma, orta derecede osteofit oluşumu, subkondral kemikte muhtemel deformite
4 (şiddetli)	Eklem aralığında belirgin daralma, büyük osteofitik oluşumlar, subkondral kemikte kesin deformite

2.1.9. Patogenez

2.1.9.1. Eklem kıkırdağının normal yapısı

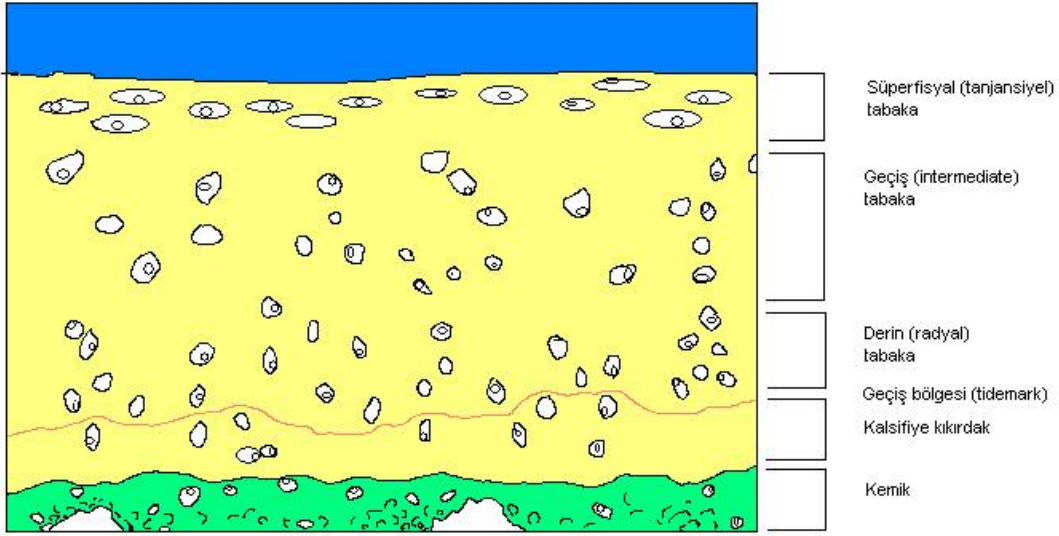
Normal eklem hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Yapısında su, Tip 2 kollajen ve proteoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriks (ESM) (%90) ve bu matriksin içine dağılmış olan kondrositlerden meydana gelir. Eklem kıkırdağı avasküler, anöral ve fibriler yapıdadır. Proteoglikanlar, glikozaminoglikan (GAG) içeren proteinlerdir ve bunların %90'ı agrekandır. Agrekan, sülfatlanmamış bir GAG olan hyaluronik asite nonkovalent şekilde bağlanan kondroitin sülfat ve keratan sülfatın, bir çekirdek proteine bağlanması ile oluşur. Sonuçta bu moleküler bileşikler, yüksek oranda su tutma özelliğine sahip olup kıkırdağa basınca karşı dayanıklılık ve elastisite gibi fonksiyonel özelliklerini verirler.

Kondrositler ESM'de bulunan tek hücre çeşidi olup, kıkırdak matriksinin üretim, stabilite ve yıkımından sorumludur. Kondrositlerin şekil, büyüklük ve metabolik

aktiviteleri kıkırdak tabakaları arasında değişiklik göstermektedir. Kondrositler, rölatif olarak daha düşük O₂ seviyelerinde işlev gösterebilen düşük metabolik aktiviteli hücrelerdir. Kollajen, proteoglikanlar, nonkollajenöz asidik glikoproteinler, kondronektin, küçük katyonik polipeptidler salgılayarak ESM yapımından; kollajenaz, nötral proteinaz, katepsin gibi kıkırdak yıkımından sorumlu olan enzimlerin sentezini yapabilirler. Kondrositlerin beslenmesi dolaşım ile gelen besinlerin önce sinovyal membrandan sinovyal sıvıya diffüze olup sonrasında kıkırdağın yoğun matriksine ulaşması ile gerçekleşir. Hipoksi yaşamsal faktörlerin intrasellüler ekspresyonunu düzenleyerek kondrositlerin çevresel değişikliklere adapte olmasına yardımcı olur. Hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1)'in, kondrositlerin hipoksik ortamda yaşamsal faaliyetlerinin düzenlenmesi açısından önemli bir transkripsiyon faktörü olduğu bilinmektedir (35).

Eklemde liflerin ve hücrelerin dizilimine göre 4 farklı bölge bulunmaktadır (şekil 2.1).

1. Superfisyal Zon (Tanjansiyel bölge) (Zon I): En yüzeyde yeralan ve eklem boşluğuna komşu zondur. Hücreler yassıdır ve kollajen liflerle beraber uzun aksları eklem yüzüne paralel olacak şekilde dizilirler. Bu zonda ince kollajen lifler bulunur.
2. Tranzisyonel (Geçiş zonu) (Zon II): Hücreler daha yuvarlak şekilde görülürler. Bu bölgede kalın kollajen lifler bulunmaktadır.
3. Radial zon (Zon III): Tüm eklem kıkırdağının 2/3'ünü oluşturan en geniş zondur. Bu zonda hücre boyları daha uzundur ve dizilim eklem yüzüne dik olacak biçimdedir. Proteoglikan konsantrasyonu artmakla beraber su konsantrasyonu düşer. En kalın kollajen lifleri bu bölgededir.
4. İrregüler kalsifiye zon (Zon IV): Subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunur; dolayısıyla eklem boşluğuna göre en derinde yeralan zondur. Hücresel dizilim radyal zonda olduğu gibidir. Enkondral kemikleşme sonucu oluşan bu zon subkondral kemiğe sıkıca tutunur.



Şekil 2.1. Eklem normal yapısı

2.1.9.2. Osteoartrit eklemi patofizyolojisi

Osteoartrit yakın zamana kadar yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak düşünülen ve patogenetik mekanizmanın aşınma ve yıpranma olduğu öne sürülen dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde ise osteoartrit; çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın bir arada olduğu metabolik olarak aktif, dinamik bir süreç olarak değerlendirilmektedir (36). Osteoartrit, makroskopik olarak azalmış eklem aralığı, skleroz, yeni kemik oluşumu (osteofit), ve sinoviyal membran inflamasyonu ile seyreden, yıkım ve yapım mekanizmalarının yıkım lehine bozulduğu bir durumdur (37).

2.1.9.2.1. Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağının histomorfolojisi: Yaşlanan kıkırdak ESM'inde, proteoglikan ve kollajen döngüsünün azalmasıyla beraber daha kısa GAG'lar görülmeye başlanır. Keratan sulfat konsantrasyonu azalır. Tip 6 kondroitin sulfat ise yaşla birlikte artarken tip 4 kondroitin sulfat azalır. Bu değişiklikler ile beraber ESM'in su tutma özelliği değişir ve ağırlık binen zondaki yük dağılımı dengesizleşir.

Enzimatik olmayan glikolizasyon yaşlanan kıkırdak yapısının başka bir sebebi olup ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu ile karakterizedir. AGE oluşumu ile beraber kıkırdığın biyomekanik özellikleri değişir. Ek olarak, AGE kondrositler üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak kondrositlerin katabolizmasında rol oynar.

Osteoartritik eklemden ilk fark edilen özellikle orta zonda belirgin olan ESM ödemidir. Başlangıçta proteoglikan seviyesinde artış olabilir. Proteoglikan seviyesi eşik değerin altına düştüğünde ise kartilaj düzgün yüzey yapısını kaybeder ve mikroçatlaklar oluşmaya başlar. Fokal kondrosit kayıplarını kondrosit proliferasyonu olan bölgelerin oluşumu takip eder. Sonrasında mikroçatlaklar derinleşir ve subkondral kemik kıkırdığında vertikal yarıklar oluşmaya başlar. Birçok yarığın oluşması ile beraber kartilajın bir kısmı parçalanarak eklem aralığına düşer ve serbest cisimler (loose bodies) şeklinde sinovyal sıvıda bulunurlar. Ayrıca sinovyal sıvıdaki kıkırdak yıkımından oluşan ürünler sinovyal hücreler tarafından fagosite edilerek sinovyal inflamasyona katkıda bulunurlar. Ek olarak, aktive olmuş sinovyal hücreler katabolik ve proinflammatuar mediyatörler salgılayarak proteolitik enzimlerin salgılanmasına yol açar ve kıkırdak katabolizmasını hızlandırır. Kıkırdak katabolizması ürünleri sinovyal inflamasyonu artırır ve bir kısır döngü meydana gelmiş olur (37).

Kıkırdak yüzeyindeki yarıklar ve ESM'deki su içeriğinin azalması, subkondral kemiğin ağırlık taşıyan bölgedeki yük dağılımı değiştirir. Bu nedenle, subkondral kemikte ve eklem kenarlarında, bağ dokunun kıkırdak, kemik, zaman zaman da periostal ve sinovyal dokuda proliferasyon göstermesi ile yeni kemik yapıları olan santral ve marjinal osteofitler oluşur (38). Osteofitlerin üzeri Tip I kollajen içeriğinin daha yoğun olduğu fibriller kartilaj ile kaplıdır (37,39). Ek olarak subkondral kemikte daha az mineralize olmuş osteoid kollajen matriksinin birikmesi ile subkondral skleroz oluşumu görülür. Subkondral skleroz oluşumunun görülmesi nedeni ile hala ilk değişikliklerin kemikte mi yoksa kıkırdakta mı görüldüğü konusunda tartışmalar mevcuttur (40).

Eklem kıkırdığı metabolizması: Osteoartrit patogenezinde etkin olduğu düşünölen metabolik birçok mekanizma mevcuttur. Hücresel olarak kıkırdak kondrositleri, subkondral kemikteki osteoblast ve osteoklastlar, sinovyal hücreler ve mononökleer hücreler osteoartrit gelişiminde rol oynarlar.

Proteinazlar: Proteinazlar, metalloproteinazlar (MMP), sistein proteinazlar (Kalpainler), aspartik (katepsin D) ve sistein proteinazlar (katepsin G) olarak ayrılabilir. Son yapılan araştırmalarda özellikle metalloproteinazların rolü üzerinde durulmuştur. Özellikle kondrositlerden, sinovisitlerden ve osteoblastlardan üretilen MMP'lar esas olarak Tip 2 kollajen ve agrekan yıkımından sorumlu olup tüm ESM proteinlerinin yıkımını yapabilen çinko bağımlı endopeptidazlardır. MMP 1, -3, -9, -13, -14 varlığı osteoartritlik kıkırdakta gösterilmiştir. Özellikle MMP 1 ve 13 ün Tip 2 kollajen yıkımında etkin olduğu üzerinde durulmuştur (37). Osteoartritlik eklemdede birikebilen kristallerin de MMP 1 ve 13 üzerinden kıkırdak yıkımını artırabildiği düşünölmektedir (45). Metalloproteinazların yanında bir matriks degradasyon enzimi olan ADAMTS 4 (agrekanaz 1) ve 5 (aggrekanaz 2) de agrekan yıkımında rol oynarlar.

Proteinaz inhibitörleri: MMP in doğal inhibitörü olan metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP), MMP'ların kollajen yıkımını kısıtlar. Bu iki enzim arasındaki dengenin MMP üstünlüğü yönünde gelişmesi osteoartritlik eklem oluşumunda etkili olur (37,44).

2.1.9.2.2. Synovium

Osteoartritlik eklemdede sinovyal inflamasyon şeklindeki eklem inflamasyonunun rolü aşıkardır (41). Kondrositler, sinovyal hücreler, infiltre mononökleer hücreler; proinflamatuvar sitokinler, proteinazlar, lipid mediyatörler ve nitrik oksid (NO) gibi çözünebilir mediyatörler salgılayarak inflamasyona katkıda bulunurlar. Subkondral osteoblastların da insülin benzeri büyüme hormonu 1 (IGF-1), transforming growth faktör beta (TGF-b), interlökin 6 (IL-6), lipid mediyatörler ve proteinazlar sentezleyerek inflamasyonda rolü olduğu görölmüştür (37,42,43). Kıkırdak

katabolizması sinovyal inflamasyona sebep olurken inflame synovium kıkırdak metabolizmasını artırarak katabolik ve proinflammatuar sitokinlerin salgılanmasını uyarır ve döngü bu şekilde devam eder.

Sitokinler: Mekanik yük, oksidatif stres ve kıkırdak katabolizmasının ürünleri çeşitli hücrelerden sinovyal sıvıya proinflammatuar sitokinlerin salgılanmasını uyarabilir. Salgılanan sitokinler arasında IL-1b ve TNF-a önemli bir yer tutar. IL1-b, TNF-a ile beraber, metalloproteinazlar, agrekanazlar, PGE2, NO'nun salgılanmasına sebep olarak inflamasyonda rol oynar. Proinflammatuar sitokinlerin etkileri, antiinflammatuar sitokinler olan interlökin 1 reseptör antagonisti (IL 1Ra), IL 4, -10, -13, interferon gamma (IFN G) tarafından tersine çevrilmeye çalışılsa da osteoartrit eklemden bu etki yetersiz kalmaktadır.

NO: NO üretimi sinoviosit ve kondrositlerden NO sentetaz (cNOS, iNOS) tarafınca sentezlenir. IL1 b ve TNF a NO üretimini artırmaktadır. NO'in agrekan ve proteoglikanların sentezini inhibe etmek, MMP aktivasyonunu arttırmak, koruyucu rol oynayan IL1 Ra sentezini azaltmak, kondrosit apoptozisini arttırmak gibi kıkırdak yıkımı yönünde etkileri olsa da bazı durumlardaki anabolik etkilerinden dolayı hala OA'deki rolü tam olarak anlaşılammıştır (46).

Sistemik mediatörler: Osteoartrit patofizyolojisinde etkin sistemik mediatörler içerisinde östrojenler ve adipokinler sayılabilir. Östrojen büyüme hormonlarının üretimini uyararak kıkırdak üzerinde anabolik yönde etki eder. Menopoz sonrasında östrojenin azalması kıkırdak yıkımını artırmaktadır. Tanımlanmış adipokinler içerisinde leptin, adiponektin, resistin, visfatinin osteoartrit patofizyolojisindeki rolleri araştırılmıştır. Adipokinler içerisinde leptin, obeziteyi indüklemekte olup osteoartrit subkondral osteoblastlarda üretimi artmıştır (10). Leptinin NO, MMP'lar ve proinflammatuar sitokinlerin düzeyini artırarak yıkım sürecini hızlandırdığı düşünülse de (47,48), yapılan bir araştırmada leptin ya da leptin reseptör gen delesyonu yapılan farelerde sitokin düzeyinin etkilenmediği, subkondral kemik morfolojisinde değişiklik olduğu osteoartrit insidansında artış olduğu görülmüştür. Bu da leptinin iskelet ve immun sistemlerdeki pleiotropik etkisine dikkat çekmektedir (49).

2.1.9.2.3. Subkondral Kemik ve Kas

Kemik doku, mekanik yüklenme ve bazı metabolik hasarlar sonucunda tamir ve yeniden şekillenme özeliği taşır. Osteoartritte bu özellik osteofit denilen yeni kemik oluşumları ve subkondal skleroz oluşumu ile sonuçlanır. Subkondral skleroz mevcudiyeti patolojinin kemikte başladığı yönünde görüşlere neden olmuştur. Osteoartritte patofizyolojinin tam olarak nereden başladığı hala tartışma konusudur.

Osteoartritte mekanik yüklenmeye karşı bozulmuş direnç patogeneizde önemli bir yer tutar. Bozulmuş direncin kondrosit mekanoreseptörlerinin iletim yollarındaki bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (94). Obezite, ağır fiziksel aktivite, eklem anatomisi bozukluğu ve eklem instabilitesi gibi eklem yük dengesini bozan durumlar da patogenezi başlatan ve seyrini ağırlaştırır nedenler arasında gösterilmektedir (95).

Osteoartritte kas gücünün azalması önceleri bir sonuç olarak düşünülmüştür. Fakat çalışmalar hastalığın sonucunun olmasının yanında patogeneze başlangıcında ve seyrinde etkili bir sebep olabileceğini de ortaya koymuştur. Proprioepsiyon fonksiyonunun OA hastalığındaki yeri tartışmalı olup hem patogenetik bir etken hem de hastalığın bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (96).

2.2.ADİPONEKTİN HORMONU VE OSTEOARTRİTTEKİ ROLÜ

2.2.1.Adiponektin yapısı, salınımı ve etki mekanizması:

Adipoz doku, yıllarca sadece yağ depolama görevi olduğu inancının aksine, bir çok hormon salgılayabilen, yüksek metabolik aktiviteli bir endokrin organdır (54,55). Adipoz dokudan üretilen ve lipid metabolizmasında, fibrinolitik sistemde, sitokin olarak ve sitokin aracılı, kompleman sisteminde ve steroid metabolizmasında rol oynayan birçok adipokin tanımlanmıştır (55).

Adiponektin, apM1 geninin bir ürünü olan yaklaşık olarak 30 kDa'luk 244 aminoasitlik bir peptiddir ve ilk olarak 1995 yılında Scherer tarafından C1q'ya

benzer yapıda bir hormon olarak tanımlanmıştır (50,51). Adipoz doku proteinleri arasında en fazla miktarda bulunanıdır. İnsan plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur. Özellikle 1995 ve 1996 yılları arasında yapılan yayınlarda Acrp30, AdipoQ, GBP28 gibi çeşitli isimlerle adlandırılmıştır (50, 52, 53, 54). Adiponektin, beyaz ve kahverengi adipoz dokunun her ikisinden salgılanır ve post translasyonel hidroksilasyon ve glikolizasyona uğrar. Sekiz izoformu bulunmakla beraber bunlardan 6 tanesi glikolize halde bulunur (51). Düşük molekül ağırlıklı (LMW), orta molekül ağırlıklı (MMW) ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) adiponektin olarak 3 adet oligomerik formu vardır (56,57). Plazmadaki seviyesi kadınlarda erkeklere göre daha fazla olup 3-30 µg/ml'ye ulaşabilir (58,59). Plazma adiponektin düzeyi vücut kitle indeksi ile ters, yaş ile doğru orantılı olarak değişebilir (58).

Adiponektin, etkisini AdipoR1 ve AdipoR2 olarak adlandırılan 2 reseptör üzerinden gösterir (14,60). AdipoR1 daha çok iskelet kasında AdipoR2 ise karaciğerde bulunur. AdipoR1 AMP bağımlı kinaz yolağını (AMPK) kullanırken AdipoR2 peroksizom proliferatör-aktivasyon reseptörü (PPAR)- α ligand ile ilişkilidir (60,61). Adiponektinin biyolojik etkileri sadece farklı adiponektin izoformlarının özellikleri ve dolaşımdaki konsantrasyonlarına bağlı olmayıp, aynı zamanda adiponektin reseptör alt tiplerinin doku spesifik etkilerine de bağlıdır. Adiponektinin plazma düzeyi, Tip 1 diyabet (DM) hastalarında ve PPAR γ agonist tedavisi ile artarken; tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, inflammasyon, obezite, lipodistrofi durumlarında azalır (54).

2.2.2. Adiponektin düzeyinin plazma değeri ölçümü

Adiponektinin multimerik formunun plazma değerinin ölçümü, radyoimmünassay yöntemi ile yapılmaktadır. Denature monomer form ise enzim-bağılı immunosorbent yöntemi (ELISA) ile ölçülmektedir. Plazma değerlerinin bu iki yöntem ile ölçülmesi arasında fark bulunmamaktadır (51).

2.2.3. Adiponektin salınımının regülasyonu

Adiponektin hormonunun ekspresyonu ve salınımı çeşitli hormonlar ve ilaçlar tarafından regüle edilir. Bu hormonlar arasında insülin, glukokortikoidler, androjenler, TNF-alfa ve IGF-1 sayılmaktadır (77). İlaç kullanımı adiponektin plazma düzeyini etkilemektedir.

İnsülin hormonu, kronik dönemde doza ve zamana bağlı olarak adiponektin hormonunun ekspresyonunu azaltmaktadır.

Glukokortikoidler, in vitro olarak insülin direncine sebep olur.

Androjenler, plazma adiponektin seviyesini azaltarak erkeklerde ateroskleroz oluşumu ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir.

TNF-alfa, doza ve zamana bağımlı olarak adiponektin ekspresyonunun baskılanmasına sebep olmaktadır.

IGF-1 uyarısı, adiponektin gen transkripsiyonunu arttırmaktadır.

Tiazolidineonlar (TZD), tip 2 DM hastalarında insülin sensitize edici ajan olarak kullanılmakta olup, adiponektinin gen transkripsiyonunu ve salınımını doz bağımlı olarak arttırmaktadırlar.

2.2.4. Adiponektinin klinik durumlar ile ilişkisi

2.2.4.1. Adiponektin ve Obezite

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde normal popülasyona göre daha düşüktür (58). Arita ve ark. Japon kadınlarda ve erkeklerde yaptığı çalışmada plazma adiponektin konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki negatif ilişki saptanmıştır.

Obezitede azalmış plazma adiponektin seviyesi, azalmış mRNA seviyesi ile ilişkilidir. Obez ve fazla kilolu Asyalılarda yapılan çalışmada plazma adiponektin seviyesinin VKİ, açlık plazma glukozu, insülin, trigliserid, ürik asit seviyesi, hiperinsülinemi ve oral glukoz tolerans testindeki glukoz intoleransı ile negatif, HDL ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada toplam kolesterol ve kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (78).

Obez kadınlarda yapılan başka bir çalışmada insülin duyarlı gruba göre insülin dirençli grupta serum adiponektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Bunun yanında korelasyon analizi sonucunda serum adiponektin düzeyleri yaş, ve HDL-kolesterol ile pozitif ilişkili ve trigliserid, insülin, bel çevresi, vücut kitle indeksi negatif ilişkili bulunmuştur (79).

Hipoadiponektomi ile insülin direnci ve Tip 2 DM gelişmesi arasında da çeşitli klinik çalışmalarda ilişki olduğu gösterilmiştir. Düşük adiponektin düzeyleri insülin direncine ve Tip 2 DM gelişimine sebep olmaktadır (80).

2.2.4.2. Adiponektin ve koroner kalp hastalığı (KAH)

Adiponektinin, endotelial hücreler ve makrofajlarda, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğunu destekleyen bulgular mevcuttur (81,82). Çeşitli çalışmalarda serum adiponektin düzeylerinin KAH, hipertansiyon, DM ve metabolik sendrom (MS) varlığında azaldığı (83,84), kalp yetersizliği (KY) hastalarında ise arttığı (85) gösterilmiştir. Ayrıca azalmış serum adiponektin düzeyleri, bir çalışmada KAH progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (86). Kardiyak mortalite ve akut miyokard enfarktüsü (Mİ) nün öngörülmesinde de etkili olabilmektedir (87). Başka bir çalışmada daha önceden koroner arter hastalığı olmayan erkeklerde adiponektin seviyesine bakılmış. Adiponektin seviyesinin yüksekliğinin inflamasyon ve glisemik kontrolden bağımsız olarak miyokard enfarktüsü riskini düşürdüğü saptanmıştır (88).

2.2.4.3. Adiponektin ve İnflamasyon

Adiponektinin çeşitli çalışmalarda hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar özellikleri olduğu ileri sürülmüştür.

2.2.4.3.1. Pro-inflamatuar

- a- Adiponektin, endotel hücrelerinde NO üretimini p13k yolu üzerinden stimüle eder.
- b- Adiponektin, makrofajlar ve izole CD4 T hücrelerinin Th1 hücrelerine transformasyonuna yol açar.

2.2.4.3.2. Anti-inflamatuar

- a- Adiponektin, cAMP protein kinazı aktive ederek, endotelial NF-kB sinyaline bağlı adhezyon molekülü ekspresyonunu önlemektedir.
- b- Makrofajın köpük hücresi oluşumunu engeller, ayrıca makrofajların fagositoz özelliğini ve TNF üretimlerini baskılayarak antiinflamatuar yönde rol oynar.
- c- Platelet derived growth faktör homodimeri olan PDGF-BB'ye bağlanarak buna bağlı düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu önler. PDGF-BB tarafınca stimüle olmuş düz kas hücrelerinde p42/44 ERK fosforilasyonunu önler. Ayrıca beta FGF, PDGF, EGF ve HB-EGF tarafından stimüle edilen düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu baskılar.
- d- TNF tarafından aktive olmuş endotel hücrelerinden salınan ve düz kas hücreleri ile fibroblastlar için kemotaktik özellikleri etkileyen Heparin Binding Endothelial Growth Factor (HB-EGF)'in üretimini engeller.

2.2.4.4. Adiponektin ve Osteoartrit

Adiponektin hormonunun osteoartritteki rolü tartışmalıdır. Birçok çalışmada osteoartrit kıkırdağının üzerinde katabolik etkisi savunulmakla beraber bazı çalışmalarda eklem üzerinde koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür.

Koskinen ve ark. yaptığı 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada adiponektinin ve kartilaj degradasyon markerları olarak kabul edilen cartilage oligomeric matrix protein (COMP) ve matrix metalloproteinaz 3 (MMP 3) serum konsantrasyonları ölçülmüştür. Diz protez ameliyatı sırasında kıkırdak dokusundan alınan örnekler ise kültür ortamına ekilerek ex vivo nitrit oksid (NO), IL-6, MMP-1, MMP-3 ve adiponektin hormonu ölçümleri yapılmıştır. Bakılan COMP ve MMP 3 değerleri ve adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Kültür ortamında bakılan adiponektin hormonunun ise NO, IL-6 ve MMP 3 ile pozitif korele olduğu görülmüştür (89). Adiponektinin osteoartrit patogenezinde etkin olan IL-6 ve MMP3 ekspresyonunu AdipoR1 reseptör aracılığı ile arttırdığı yönünde sonuçları olan başka çalışmalar da mevcuttur (90,91). Adiponektin, eklem kıkırdağı destruksiyonuna nitrik oksid sentetaz 2 (NOS 2) nin ekspresyonunu artırarak da katkıda bulunmaktadır (92).

Adiponektinin osteoartritte koruyucu yönde etki gösterdiği yönünde çalışmalar da mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada osteoartrit hastalarında plazma ve sinovyal sıvıda adiponektin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Adiponektin düzeyi sinovyal sıvıda plazmaya göre daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada adiponektin hormonunun osteoartrit dokuda TIMP-2 düzeyini yükselterek ve IL1-b ile indüklenen MMP-13 düzeyini düşürerek kıkırdağı koruyucu yönde etki gösterdiği savunulmuştur (93).

2.3. OSTEOARTRİT TEDAVİSİ

Osteoartritte hastalığı tamamen geri döndüren veya önleyen bir tedavi yöntemi yoktur. Hastalığın tedavisinde amaç, uygun tedavi yöntemleri ile ağrı gibi temel şikayetler giderilerek hastaların rahatlatılması ve eklem fonksiyonlarının düzeltilmesidir. Bununla beraber hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam kaliteleri artırılabilir.

Tedavi yöntemleri aşağıdaki tabloda ana başlıklar halinde özetlenmiştir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Osteoartritte Tedavi Yöntemleri

<u>Farmakolojik olmayan yöntemler:</u>	<u>Fizik tedavi modaliteleri</u>
Osteoartrit tetikleyici ve hazırlayıcı faktörlerin önlenmesi	Sıcak uygulama
Hasta eğitimi	Yüzeysel ısı&Derin ısı
Eklem istirahatı	Soğuk uygulama
Eklem korunması	Elektroterapi
Diyet	Diğer fizik tedavi yöntemleri
Çevresel önlemlerin alınması	Elektromanyetik alan
	Akupunktur
	Manipulasyon, masaj, traksiyon
	Lazer
<u>Farmakolojik yöntemler:</u>	<u>Cerrahi yöntemler</u>
Analjezikler	Artroskopi
Steroid olmayan antiinflammatuar ilaçlar	Osteotomi
Topikal analjezikler	Patellofemoral replasman
Kortikosteroidler	Total eklem artroplastisi
Kondroprotektif ilaçlar (GAG-peptid, GAG polisülfat)	
Doksisiklin	
Diaserin	
Avakoda soya fasülyesi	
Bifosfonat	
Anakinra	
Hyaluronik asit enjeksiyonları	

2.3.1. Farmakolojik olmayan yöntemler

2.3.1.1. Hazırlayıcı faktörlerin düzeltilmesi

Tutulan eklem aşırı yük bindiren aktiviteler ve bunlardan kaçınma yolları hakkında hastanın bilgilendirilmesi sadece ağrıyı azaltmakla kalmaz ileride oluşabilecek hasarı da önler. Hastalara uzun süre ayakta durmamaları, çömelmemeleri ve diz üstüne çökmemeleri önerilir. Tuvaletin yükseltilmesi, yüksek sandalyeye oturma ve merdiven kullanımının azaltılması gibi düzenlemeler yapılması önerilir.

2.3.1.2. Hasta eğitimi

Hastalar hastalıkları hakkında bilgilendirilmeli, alması gereken önlemler konusunda eğitilmelidir. Hastaların eğitimi kişisel aktarım şeklinde olabildiği gibi çeşitli yazılı yollarla veya elektronik ortamda veri sağlama şeklinde olabilir.

2.3.1.3. İstirahat

Hasarlı eklem aşırı kullanımı hastalığın semptomatik seyrini ve dejeneratif süreci olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle mekanik travmatik etkilerden korunma ve tutulan eklem istirahat tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Özellikle hastalığın akut alevlenme dönemlerinde istirahat mutlaka önerilmelidir.

2.3.1.4. Eklem koruma teknikleri

OA gelişmiş bir ekstremitede gerek ağrıya bağlı duruş bozukluğu gerekse gelişen deformiteye bağlı yük dağılımında dengesizlik sonucu eklem istatığı olumsuz etkilenir. Diz eklemının mediolateral instabilitesine yol açan durumlarda kollateral destekli dizlikler, varus ve valgus stresini azaltarak faydalı olabilirler. Diz eklemının medial ya da lateral kompartmanını etkileyen durumlarda ayakkabı tabanına

yerleştirilecek medial veya lateral topuk kamaları alt ekstremitte açılarını ve ekleme binen yüklerin dağılımını değiştirerek belirgin semptomatik düzelme sağlayabilirler. Ayrıca diz breysleri ile dize lateral destek sağlanarak varus ve valgus deformiteleri önlenebilir. Patellafemoral eklem OA'inde patellanın medial bantlanması kısa dönemde ağrının %25 azalmasını sağlar. Baston, yürüteç gibi basit yürüme cihazları aşırı eklem yükünü azaltarak ağrıyı azaltırlar.

2.3.1.5. Diyet

Obez hastalarda kilo verilmesi eklemlere bindirilen yükü azaltarak dejenerasyon sürecinin ilerlemesi yavaşlatılabilir. Kilo verme ağrının azalmasına ve fonksiyonel kapasitenin artmasına yardımcı olmaktadır.

2.3.1.6. Çevresel önlemler

Yaşanılan ve çalışılan ortamın hasta koşullarına göre düzenlenmesi tedavinin önemli bir parçasıdır. Bu amaçla klozetin boyunun yükseltilmesi, sandalye boyunun yükseltilmesi, merdiven kullanma zorunluluğunun azaltılması gibi bazı yaşam tarzı değişiklikleri ve çevresel değişiklikler yapılmalıdır.

2.3.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin kullanılmasının amacı ağrının azaltılması ve hastalığın patogenezinde etkin olan inflamasyonun baskılanmasıdır.

2.3.2.1. Analjezikler

Bu grupta opioid ve opioid olmayan analjezik ilaçlar yer almaktadır. Opioid olmayan analjeziklerden parasetamol çok sayıda araştırmacı tarafından ve çeşitli tedavi

rehberlerinde (ACR, RCP, EULAR) diz OA için başlangıç oral analjezik olarak önerilmekte ve eğer etkili ise uzun dönem tedavide de devam edilmesi tavsiye edilmektedir. Tramadol, propoksifen, kodein ve oksidon gibi opioid analjezikler gastrointestinal ve kardiyovasküler düşük yan etki profili nedeniyle yaşlı hastaların tedavisinde önerilebilmektedir.

2.3.2.2. Steroid olmayan antienflammatuar ilaçlar (SOAEİ)

Diz OA tedavisinde kanıta dayalı yaklaşımla EULAR tarafından düzenlenmiş tedavi rehberine göre (2003) SOEİ'lar erken dönem diz OA'inde parasetamole yanıtız olgularda ve sinovitin eşlik ettiği akut alevlenme dönemindeki kronik olgularda kullanılmalıdır. Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda düşük evreli bir enflammatuar sürecin, altta yatan bir sinovitin olabileceği düşünülürse SOAEİ'ların bu noktada önemi artmaktadır. Gastrointestinal risk faktörü olan olgularda selektif olmayan SOAEİ'lar ve mide koruyucu ajanlar birlikte kullanılmalı ya da COX-2 selektivitesi yüksek ajanlar tercih edilmelidir.

2.3.2.3. Topikal analjezikler

Çeşitli topikal SOAEİ'ların plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Nosiseptif C liflerini geri dönüşümlü olarak desensitize ederek etki gösteren topikal kapsaisin diz OA'de etkinliğini ve etkinliğin kalıcılığını destekleyen deliller mevcuttur.

2.3.2.4. Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidlerin eroziv OA dışında osteoartrit tedavisinde yeri yoktur. Eroziv OA'de düşük doz ve çok kısa süreli sistemik steroid tedavisi önerilmektedir. Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının, enflamasyonun özellikle efüzyonun ön

planda olduğu dizlerde etkili olduğu, ancak etkilerinin göreceli olarak kısa süreli olduğuna dair deliller bulunmaktadır.

2.3.2.5. Kondroprotektif ilaçlar

Çeşitli hayvan deneylerinde bir çok farmakolojik ajanın eklem kartilajının proteolitik yıkımını önlediği ve/veya matriks tamirini stimule ettiği gösterilmiştir. Bu ajanların yüksek risk taşıyan kişilerde semptomatik OA gelişmeden önce uygulanması daha etkili bir tedavi sağlamaktadır.

GAG-peptid: Sığır kartilajı ve kemik iliğinin sulu bir ekstresidir. GAG-peptidin kartilaj matriks sentezini stimule kapasitesi vardır. Hem proflaktik hem de terapötik uygulamasının OA gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir. İnsanlardaki OA çalışmalarında kalça ve diz OA'de GAG-peptit uygulamasının çeşitli klinik parametrelerde düzelme yaptđı bildirilmiş fakat radyolojik progresyon üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.

GAG-polislfat: Sığır trakeal ve bronşial kartilajının sulu bir ekstresidir ve heparinoid özellikler taşır. GAG-polislfat kartilaj matriks sentezini stimule eder ve bir pan-proteaz inhibitörüdür. İnsanlarda diz OA'de yapılan 5 yıllık bir çalışmada GAG-polislfatın değişik klinik parametrelerde düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir.

2.3.2.6. Doksisisiklin

Oral verilmesinin OA'de artmış olan jelatinaz ve kollajenaz aktivitesini inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir.

2.3.2.7. Diaserein

Doğal olarak bulunan dihidrosiantrakinon karboksilik asitin yağda çözünür formu olup PGE2 sentezini stimule ettiği, İL-1 ile indüklenen kollajenaz ekspresyonunu inhibe ettiği ve TGF-beta ekspresyonunu stimule ettiği gösterilmiştir.

2.3.2.8. Bifosfonat

OA'li eklemlerde, subkondral kemik kalitesinde ve mineral içeriğinde azalma olması görüşünden yola çıkılarak kemik döngüsünü artıran ilaçların etkin olabileceği düşünölmüştür. Bu görüşten yola çıkılarak yapılan çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında bifosfonat tedavisinin etkinliğini hala tartışma konusudur.

2.3.2.9. Anakinra

IL-1 sitokininin OA hastalığı patolojisindeki yeri bilinmektedir. Bu nedenle bir IL-1 Ra olan Anakinra'nın hastalığın tedavisindeki yeri araştırılmış fakat etkisinin olmadığı ileri sürölmüştür.

2.3.2.10. Hyaluronik asit enjeksiyonları

Düşük molekül ağırlıklı ve yüksek molekül ağırlıklı olarak ikiye ayrılır. Yüksek molekül ağırlıklı polisakkarid olan hyalüronik asit enjeksiyonları ağrıyı gidermek için ve fonksiyonu iyileştirmek için kullanılabilir. Tedavinin faydası 2-5. haftalarda başlar, 3-4 ay içerisinde etkin değere ulaşır. Tedavi etkinliği süresi 6-12 ay kadar sürmektedir.

2.3.3. Fizik Tedavi ve Egzersiz

Fizik tedavi yöntemleri, ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının korunması ya da düzeltilmesi, etkilenmiş kaslardaki spazmın çözülmesi veya kasların güçlendirilmesi gibi yararları açısından kabul görmüş bir uygulama şeklidir.

Diz osteoartrit tedavisinde uygulanan fizik tedavi yöntemleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (tablo 2.6).

Tablo 2.6. Diz osteoartritinde uygulanan fizik tedavi modaliteleri

Sıcak uygulama
Yüzeysel ısı: hot pack, sıcak su banyoları, parafin, infraruj
Derin ısı: ultrason, kısa dalga diatermi
Soğuk uygulama
Elektroterapi
Diğer fizik tedavi yöntemleri
Elektromanyetik alan
Akupunktur
Manipulasyon, masaj, traksiyon
Lazer

Egzersiz uygulaması kas gücünün yerine getirilmesi ve kişinin tedaviye uyumunun artırılması amacı ile tercih edilmektedir. Lokal nöro-musküler eğitim, güçlendirme ve eklem hareket açıklığı egzersizleri, aerobik egzersiz uygulanan egzersiz yöntemleri arasındadır.

2.3.4. Cerrahi yöntemler

Tüm diğer yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda (konservatif tedaviye rağmen yeterli klinik cevap alamama, hastanın fonksiyonel durumunu etkileyecek deformite), cerrahi yöntemlere başvurulabilir.

Cerrahi yöntem seçenekleri arasında artroskopi, osteotomi, patellofemoral replasman, total eklem protezi operasyonları mevcuttur.

Eklem irrigasyonunun ise bazı çalışmalarda iyi sonuçları mevcuttur. Özellikle diz OA'de irrigasyonun artroskopik debridmana göre daha iyi sonuçları bulunmaktadır.

3. MATERYAL&METOD

Çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran veya yataklı serviste takip edilen ACR tarafınca belirlenen klinik ve radyolojik değerlendirme kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı almış 60 hasta alındı. Kontrol grubuna ise 25 sağlıklı gönüllü alındı. Koroner arter, kronik böbrek yetmezliği, tip 1 ve 2 diyabet tanısı konulmuş olan olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyetleri, hastalık süreleri, boy ve kiloları, vücut kitle indeksleri, çalışma durumları, meslek durumu, iş özellikleri ve travma hikayesi kaydedildi. Hastaların boyları ayakta durarak ayakkabısız olarak, kiloları ise üzerlerinde hafif giyecekler ile ayakkabısız olarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının metre olarak boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı (kg/m^2). Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra fizik muayene ile değerlendirmeleri yapıldı. Fizik muayenede hastaların genel fizik muayenesinin yanında diz eklemlerinin eklem hareket açıklığı ölçümü, krepitasyon ya da crackman varlığı, hassasiyet ya da şişlik varlığı değerlendirildi.

Hastaların adiponektin, sedimentasyon hızı, C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri; 12 saatlik açlık sonrası saat 06:00 – 08:00 arasında ön kol veninden alındı. Sedimentasyon hızı, CRP ve RF düzeyleri biyokimyasal analize gönderildi. Adiponektin için ayrılan kan örnekleri hemen santrifuj edilerek daha sonra toplu olarak yapılacak ölçüm için -20 derece soğukluğundaki dolaplarda saklandı. Tüm örneklerin toplanması bitince serumlar human adiponektin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit kullanılarak çalışıldı ve adiponektin düzeyleri ng/ml cinsinden elde edildi.

Kontrol grubu için yapılan tüm ölçümler ve kan örnekleri aynı şekilde uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen gönüllüler üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=30); VKİ < 24.9 zayıf ya da normal kilolu OA hastalarından oluşturuldu.

Grup 2 (n=30); VKİ>29.9 olan obez OA hastalarından oluşturuldu.

Grup 3 (n=25) ise; sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunu oluşturdu.

3.1. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Hastaların ağrı şiddeti, fonksiyonel dizabilite ve yaşam kalitesi ölçümleri sırası ile Görsel Analog Skala (GAS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ve kısa form 36 (SF-36) ile yapıldı. Radyolojik evrelemeleri Kellgren Lawrence (KL) skalası ile değerlendirildi. Kontrol grubunda hasta grubundan farklı olarak osteoartrit tanıları olmadığı için GAS, WOMAC fonksiyon, SF-36 skor ölçümleri ve radyolojik değerlendirmeleri yapılmadı.

Görsel Analog Skala (GAS), çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir hattan oluşmaktadır. Bu düz hat eşit aralıklar halinde bölünmüş 1 ve 10 arasında değerleri içerir. 'Bir' ağrı yok anlamına gelirken 'on' dayanılmaz ağrı demektir. Hastadan ağrısını en iyi tanımlayan değeri işaretlemesi istenir.

Hastalar değerlendirilirken şu andaki ağrı şiddeti GAS 1, hastanın kendini genel değerlendirmesi GAS 2 olarak kaydedildi.

Doktorun hastayı genel değerlendirmesi ise doktor tarafından GAS 3 olarak kaydedildi.

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), kalça ve/veya diz osteoartritinde, osteoartritle ilişkili fonksiyonel disabilitayı değerlendirmeye olanak sağlayan sağlık durumu ölçeğidir. Ölçeğin son versiyonu WOMAC 3.1'dir. Ölçek 24 maddeden oluşmaktadır ve ağrı, tutukluk ve fi ziksel fonksiyon olmak üzere üç boyutu irdelemektedir. Maddelerin skorlaması görsel

analog skala (GAS) veya 5'li Likert skala ile yapılabilmektedir. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (121).

Kısa Form 36 (SF-36), sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçөгüdür. Ölçek, fiziksel ve mental yönden sağlığı değerlendiren toplam 36 maddelik 8 alt skaladan oluşur. Bu alt skalalar; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel yönden rol kısıtlılığı, emosyonel yönden rol kısıtlılığı, ağrı, yaşamsallık, genel sağlık ve mental sağlıktır. Osteoartritte Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (122).

Kellgren Lawrence Skalası (KL), ilk olarak 1957 yılında Kellgren ve Lawrence tarafından ortaya konulmuştur. Radyolojik atlastaki indeks grafişlerle değeriendirilen radyografi karşılaştırılarak derecelendirme yapılır (34). Çalışmamızda radyolojik değeriendirme bu sınıflandırma sistemine uygun olarak en az iki klinisyen tarafından yapılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değeriendirilmesi için SPSS 17.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli değerişkenler için sayı (%), sürekli değerişkenler için Ortalama+Standart sapma veya Ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Gruplar arası farkların karşılaştırmasında kesikli değerişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda ikiden fazla grup için Kruskal Vallis, ikişerli karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. $p>0,05$ istatistiksel olarak anlamsız, $p\leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki değerişken arasındaki korelasyon değeriendirmesi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Adiponektin düzeylerinin yaş ve VKİ'nden etkilendiği bilgisinden yola çıkılarak adiponektin değerişkenlerinin diğeri değerişkenler ile ilişkisi yaş ve VKİ'nden bağımsız olarak partial corr ile hesaplandı. Korelasyon katsayısı ('r' değeri) 0-0.49 arasında ise korelasyon zayıf, 0.5-0.74 arasında ise orta derecede, 0.75-1 arasında ise kuvvetli ilişki var olarak kabul edildi. Korelasyon analizi ile hesaplanan korelasyon katsayısının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı "belirlilik (determinasyon) katsayısı" (0,01 ve 0,05) ile test edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 57 kadın ve 3 erkek diz osteoartrit tanılı toplam 60 hasta ve 13'ü kadın 12'si erkek olmak üzere toplam 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Hasta grupları arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Obez hasta grubu zayıf hasta grubuna göre daha düşük eğitim düzeyi, düşük çalışan sayısı ve sedanter yaşam şekli ile ilişkili bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunun yaş ortalaması ise hasta gruplarına göre düşük ve erkek cinsiyet oranı hasta gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda eğitim düzeyi ve çalışan sayısı her iki hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda yine, hasta gruplarına göre mesleği olan kişi sayısı anlamlı olarak daha yüksek, iş özelliği de diğer gruplara göre daha ağır olarak görüldü ($p<0.001$).

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

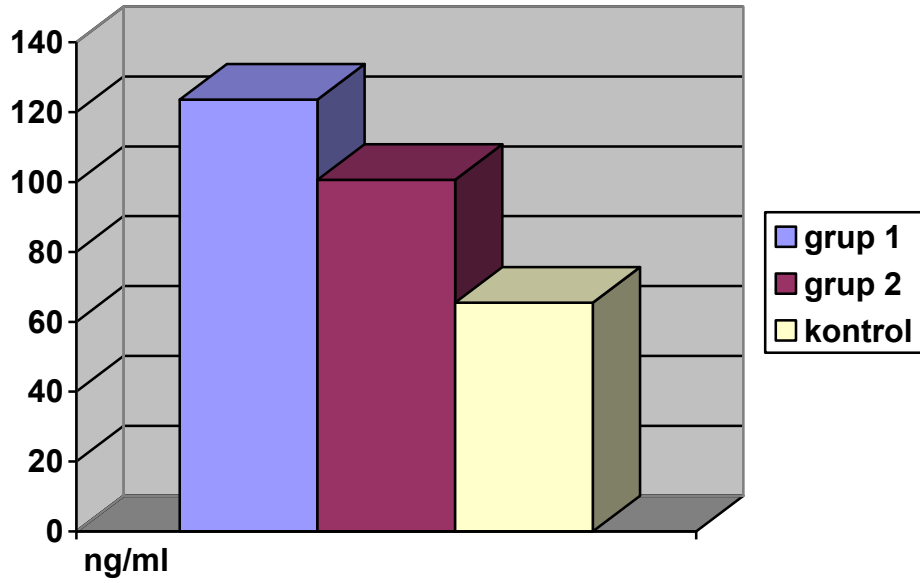
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Yaş (yıl) (ort. ± SS)	67.03 ± 12.71	64.56 ± 10.60	43.08 ± 14.60	$p<0.001^{**}$
Cinsiyet n (%)				
K	27 (90)	30 (100)	13 (52)	$p<0.001^{**}$
E	3 (10)	0 (0)	12 (48)	
Hastalık süresi (ay) (ortalama ± SS)	103.66 ± 75.85	128.13 ± 85.03	0	$p=0.248$
VKİ (kg/m²) (ort. ± SS)	23.39 ± 1.77	33.61 ± 3.42	27.45 ± 5.55	$p<0.001^{**}$
Eğitim düzeyi, n (%)				
Okuma-yazma yok	0 (0)	9 (30)	0 (0)	$p<0.001^{**}$
İlkokul	19 (63.3)	15 (50)	6 (24)	
Ortaokul	4 (13.3)	3 (10)	1 (4)	
Lise	5 (16.7)	2 (6.7)	12 (48)	
Üniversite	2 (6.7)	1 (3.3)	6 (24)	
Çalışma durumu, n (%)				
Var / Yok	6 (20) / 24 (80)	1 (3.3) / 29 (96.7)	14 (56) / 11 (44)	$p=0.046^*$
Meslek n, (%)				
Ev hanımı	21 (70)	29 (96.7)	6 (24)	$p<0.000^{**}$
Memur	3 (10)	1 (3.3)	7 (28)	
İşçi	3 (10)	0 (0)	3 (12)	
Özel sektör	3 (10)	0 (0)	2 (8)	
Emekli	0 (0)	0 (0)	2 (8)	
Öğrenci	0 (0)	0 (0)	5 (20)	
İş özelliği, n (%)				
Sedanter	14 (46.7)	20 (66.7)	6 (24)	$p<0.001^{**}$
Hafif	10 (33.3)	10 (33.3)	7 (28)	
Orta	6 (20)	0 (0)	12 (48)	

n= sayı; K=Kadın, E=Erkek; SS=Standart Sapma

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Her iki hasta grubunda da plazma adiponektin konsantrasyonları kontrol grubuna göre yüksek bulundu (grup 1= 123.54 ± 85.08 ng/ml, grup 2=100.61 ± 57.34 ng/ml, grup 3= 65.47 ± 39.36 ng/ml; p=0.018). Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.487).

Diz osteoartrit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun plazma adiponektin ortalama konsantrasyonları şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Adiponektin plazma konsantrasyonlarının gruplara göre karşılaştırılması

Adiponektin düzeyleri ile yaş arasında hasta gruplarında ilişki saptanmazken (p>0.05), kontrol grubunda orta düzeyde ters korelasyon saptandı (r= -0.548 p=0.005).

Adiponektin düzeyleri ile hastalık süresi arasında zayıf-normal kilolu diz OA hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü (r=0.434 p=0.017).

Adiponektin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında diz OA grubunda herhangi bir ilişki görülmedi (p=0.122, p=0.717). Kontrol grubunda kuvvetli ters ilişki saptandı (r= -0.834 p<0.001).

Plazma adiponektin düzeyleri ile iş özelliği arasında her 3 grupta da anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.005$).

Yaş, hastalık süresi, VKI, iş özelliği ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Grupların demografik özelliklerinin adiponektin düzeyleri ile korelasyonu

Adiponektin düzeyi	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	r /p	r /p	r /p
Yaş	-0.166 p=0.382	0.091 p=0.634	-0.548 p=0.005*
Hastalık süresi	0.434 p=0.017*	0.180 p=0.342	-
VKI	0.289 p=0.122	-0.069 p=0.717	-0.834 p<0.001**
İş özelliği	0.256 p=0.172	0.343 p=0.063	-0.180 p=0.389

r=Spearman’s rho korelasyon katsayısı, VKI= Vücut Kitle İndeksi

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Gruplar arasında sedimentasyon değerleri arasında kontrol grubundan kaynaklı anlamlı fark bulunmasına rağmen ($p<0.001$) tüm katılımcıların sedimentasyon değerleri normal sınırlardaydı.

CRP değerlerinin gruplar arası analizinde 3 grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.283$).

RF plazma düzeylerinin gruplar arası değerlendirmesinde grup 1’in RF değeri daha yüksek bulunmakla beraber ($p=0.028$), RF değerleri tüm gruplarda normal sınırlardaydı.

Grupların sedimentasyon hızı, CRP ve RF ortalama değerleri tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Plazma Sedimentasyon hızı, CRP ve RF değerlerinin gruplararası karşılaştırılması

	Grup 1 (ort± SS)	Grup 2 (ort ± SS)	Grup 3 (ort ± SS)	p değeri
Sed. hızı	20.71 ± 13.74	17.54 ± 12.40	9.33 ± 7.59	p<0.001**#
CRP	4.04 ± 4.67	4.93 ± 4.87	3.74 ± 4.51	p=0.283
RF	13.65 ± 15.51	8.56 ± 2.89	7.51 ± 3.56	p=0.028*&

Ort+SS=ortalama+Standart Sapma; Sed.hızı=sedimentasyon hızı; CRP= C Reaktif Protein;

RF= Romatoid Faktör

*p<0.005 **p<0.001

fark 3. gruptan kaynaklanmaktadır

& fark 1. ve 3. gruplar arasındadır

Adiponektin düzeyleri ile sedimentasyon hızı ve CRP değerleri arasında her 3 grupta da ilişki bulunmadı (sırası ile p=0.273, p=0.130, p=0.091; p=0.565, p=0.891, p=0,254).

Adiponektin düzeylerinin sedimentasyon hızı, CRP ve RF ile korelasyon analiz sonuçları tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Adiponektin plazma düzeylerinin sedimentasyon hızı, CRP ve RF ile korelasyonu

Adiponektin düzeyi	Grup 1	Grup 2	Kontrol
	r /p	r /p	r /p
Sedimentasyon hızı	0.207 p=0.273	0.283 p=0.130	0.345 p=0.091
CRP	-0.109 p=0.565	-0.026 p=0.891	-0.237 p=0.254
RF	-0.024 p=0.899	-0.090 p=0.635	0.054 p=0.798

CRP: C Reaktif Protein, **RF:** Romatoid Faktör

*p<0.005 **p<0.001

Gruplararası karşılaştırmada grup 1 ve 2 arasında GAS ortalama değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir (p>0.005).

Hasta gruplarının ortalama GAS ortalama değerleri ve gruplararası karşılaştırılması tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplararası GAS değerleri ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup 1 (ortalama ± SS)	Grup 2 (ortalama ± SS)	p değeri
GAS 1	6.83 ± 1.96	6.63 ± 2.17	p=0.811
GAS 2	6.86 ± 1.94	6.63 ± 2.02	p=0.697
GAS 3	6.50 ± 2.06	6.60 ± 2.19	p=0.687

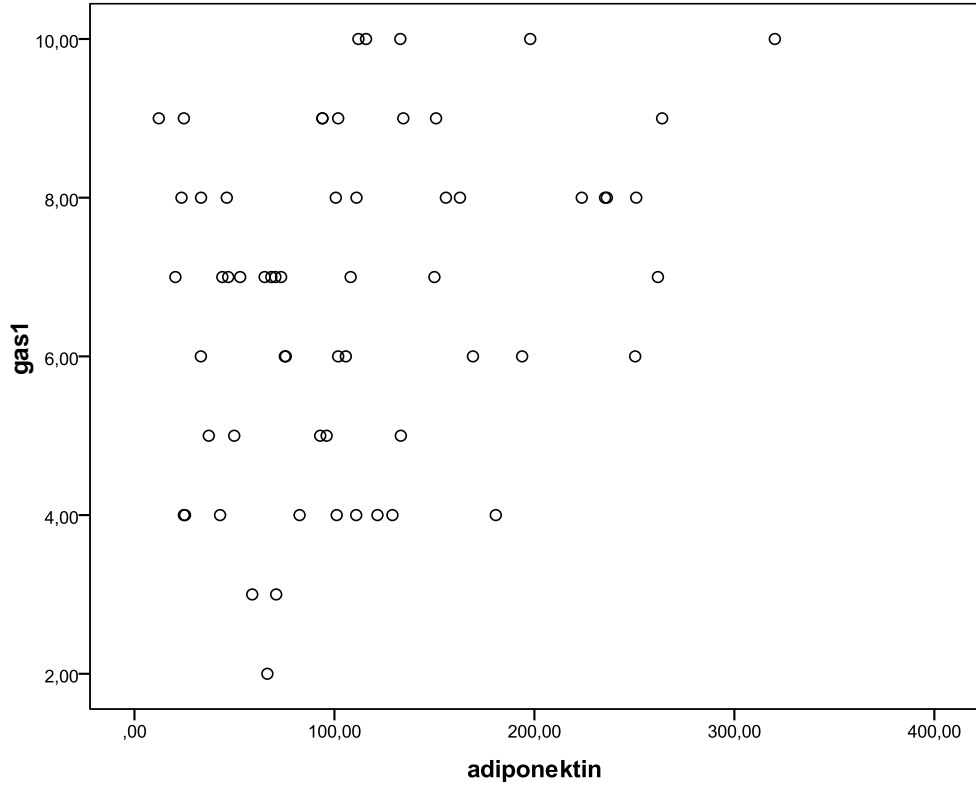
GAS= Görsel Analog Skala, **GAS 1=** ağrı şiddeti, **GAS 2=** hastanın kendini genel değerlendirimi, **GAS 3=** doktorun hastayı genel değerlendirimi

*p<0.005 **p<0.001

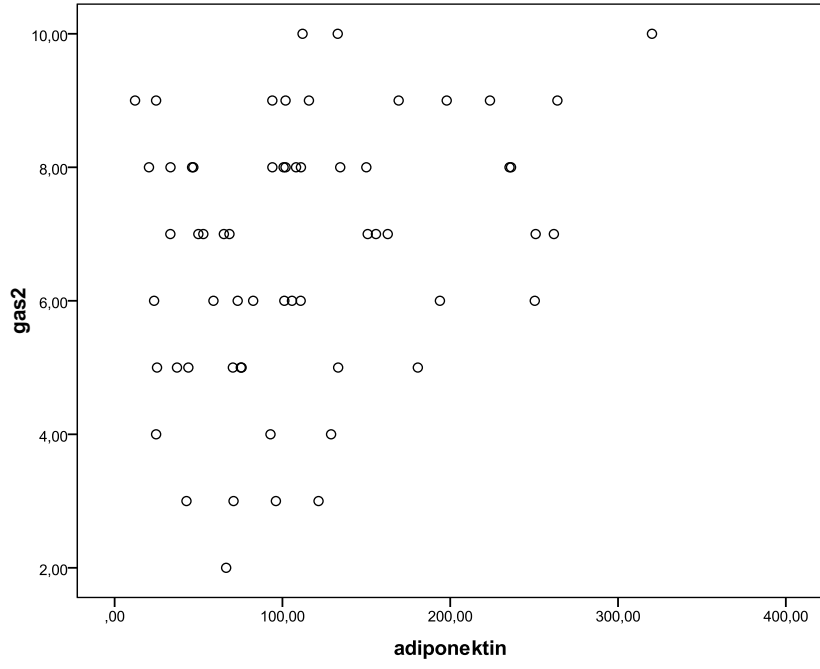
Hastaların GAS 1 (ağrı şiddeti), GAS 2 (hastanın kendini genel değerlendirimi) ve GAS 3 (doktorun hastayı genel değerlendirimi) değerleri ile adiponektin değerleri

arasında grup 1’de pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanırken grup 2 ve grup 1-2’de bu ilişki saptanmadı (sırası ile $r=0.472$ $p=0.008$; $p=0.874$; $p=0.642$).

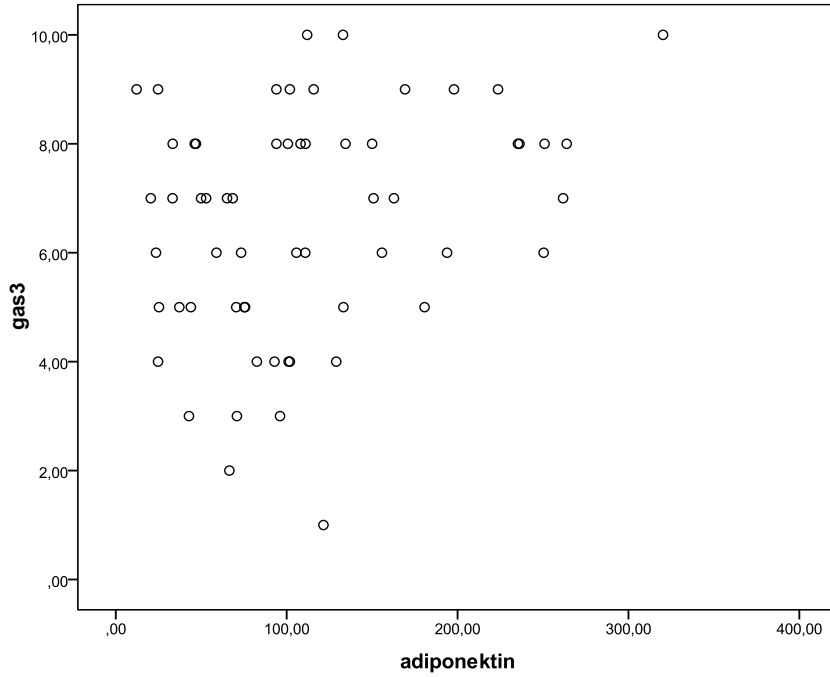
Adiponektin plazma konsantrasyonları ile GAS değerleri arasındaki ilişki şekil 4.2a,b,c’de grafik şeklinde gösterilmiştir.



Şekil 4.2.a. Plazma adiponektin düzeyleri ile GAS değerlerinin korelasyonu (gas 1)



Şekil 4.2.b. Plazma adiponektin düzeyleri ile GAS değerlerinin korelasyonu (gas 2)



Şekil 4.2.c. Plazma adiponektin düzeyleri ile GAS değerlerinin korelasyonu (gas 3)

Hasta grupları arasında WOMAC total ortalama skorları ve SF-36 altgrup ortalama skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$) (tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplararası WOMAC total skor ve SF-36 alt grup skorlarının ortalamaları karşılaştırması

<u>WOMAC</u>	Grup 1 (ortalama \pm SS)	Grup 2 (ortalama \pm SS)	p değerleri
WOMAC total	52.93 \pm 18.18	54.50 \pm 19.68	p= 0.690
<u>SF-36 alt grupları</u>			
Ağrı	42.16 \pm 20.77	38.83 \pm 22.43	p=0.592
Fiziksel fonksiyon	39.00 \pm 28.35	43.33 \pm 26.00	p=0.594
Sosyal fonksiyon	54.16 \pm 23.51	55.41 \pm 21.69	p=0.810
Fiziksel rol güçlüğü	31.66 \pm 41.48	22.50 \pm 37.34	p=0.166
Emosyonel rol güçlüğü	35.55 \pm 40.99	24.44 \pm 34.94	p=0.305
Vitalite	46.33 \pm 19.20	38.00 \pm 20.82	p=0.098
Mental sağlık	53.46 \pm 16.65	52.13 \pm 18.80	p=0.970
Genel sağlık	38.50 \pm 22.55	30.93 \pm 18.70	p=0.286

SS= Standart Sapma, WOMAC= Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, SF-36= Kısa Form 36 ; * $p<0.005$ ** $p<0.001$

Adiponektin plazma düzeyleri ile WOMAC total skorları arasında her iki grupta pozitif yönde orta ve hafif derecelerde ilişki saptandı (sırası ile $r=0.541$ $p=0.002$, $r=0.408$ $p=0.025$).

Adiponektin plazma düzeyleri ile SF-36 fiziksel fonksiyon alt grup skorlaması hariç ($p=0.056$) diğer tüm alt grup skorlarında zayıf grupta ters yönde hafif - orta düzeyde ilişki saptandı ($r=0.30-0.69$ $p<0.05$). Obez hasta grubunda ise SF-36 skorları ile adiponektin arasında sadece sosyal fonksiyon alt skorunda orta derecede ilişki saptandı.

Adiponektin plazma düzeyleri ile WOMAC total skorları ve SF-36 alt gruplarının skorları arasındaki ilişkisi tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Plazma adiponektin düzeyleri ile WOMAC total ve SF-36 altgrup skorlarının korelasyonu

Adiponektin düzeyi	Grup 1	Grup 2	Grup 1+2
	r /p	r /p	r /p
WOMAC total	0.541++ / p=0.002*	0.409+ /p=0.025*	0.477 /p<0.001**
SF-36 Ağrı	-0.584+ / p=0.001*	-0.177 / p=0.351	-0.373+ / p=0.003*
SF-36 Fiziksel fonk	-0.352 / p=0.056	-0.127 / p=0.502	-0.268+ / p=0.038*
SF-36 Sosyal fonk	-0.605++ / p<0.001**	-0.433+ / p=0.017*	-0.534+ / p<0.001**
SF-36Fizik rol güç	-0.352 / p=0.056	-0.043 / p=0.821	-0.275+ / p=0.033*
SF-36 Emos rol güç	-0.526++ / p=0.003*	-0.010 / p=0.957	-0.290+ / p=0.025*
SF-36 Vitalite	-0.424+ / p=0.019*	-0.210 / p=0.265	-0.296+ / p=0.021*
SF-36 Mental sağlık	-0.597++ / p<0.001*	-0.254 / p=0.176	-0.427+ / p=0.001**
SF-36 Genel sağlık	-0.458+ / p=0.011*	-0.274 / p=0.142	-0.356++ / p=0.005*

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

*p<0.005 **p<0.001

+ korelasyon belirlilik (determinasyon) katsayısı 0.05 derecesindedir

++ korelasyon belirlilik (determinasyon) katsayısı 0.01 derecesindedir

Adiponektin ortanca değerlerinin KL derecelerine göre yapılan gruplararası karşılaştırmasında grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.005).

Hasta gruplarının Kellgren Lawrence derecelerine göre yüzdeleri ve grupların KL evresine göre plazma adiponektin ortanca (minimal-maksimal) değerleri karşılaştırması tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Gruplararası KL evresine göre plazma adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

KL radyolojik evre / Adiponektin düzeyi	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p değeri
Grade 2 ortanca± (min-max) (ng/ml)	16 (53.3) 75.20 (12.17-261.77)	8 (26.7) 66.46 (24.71-250.92)	p=0.597
Grade 3 ortanca± (min-max) (ng/ml)	6 (20.0) 142.01 (24.72-23.53)	14 (46.7) 97.91 (23.53-129.00)	p=0.076
Grade 4 ortanca± (min-max) (ng/ml)	8 (26.7) 235.34 (132.96-320.24)	8 (26.7) 169.26 (111.99-97.91)	p=0.097

min-max=minimum değer - maksimum değer, n=sayı, KL= Kellgren Lawrence skalası

*p<0.005 **p<0.001

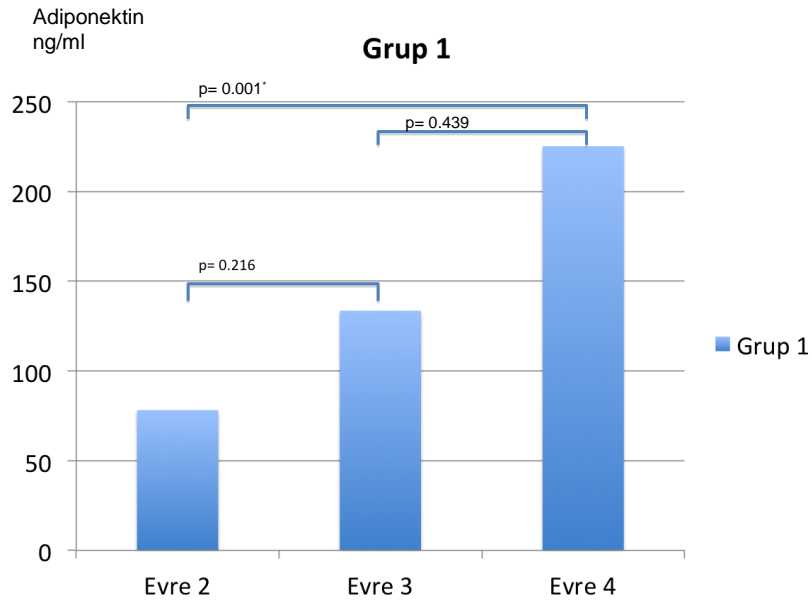
Zayıf hasta grubunda Kellgren Lawrence kategorileri arasında adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Farklılığı yaratan grupları tespit etmek amacıyla çoklu karşılaştırma testleri yapılmış, grupların ikili karşılaştırmaları sonuçlarına göre KL evre 2 ile 3 ve KL 3 ile 4 arasında plazma adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.216, p=0.439). KL evre 2 ile 4 kategorileri arasında adiponektin ortalama düzeyleri karşılaştırmasında ise anlamlı konsantrasyon farkı görülmüştür (p=0.001). Obez hasta grubunda da Kellgren Lawrence kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.002). İkili karşılaştırmaları sonuçlarına göre KL evre 2 ile 3 kategorileri arasında adiponektin konsantrasyon farkı görülmemiştir (p=1.000). KL evre 3 ile 4 ve KL evre 2 ile 4 arasında anlamlı plazma adiponektin konsantrasyon farkı saptanmıştır (p=0.007, p=0.002) (şekil 4.3.a,b).

Adiponektin düzeyleri ile KL radyolojik evrelemesi arasında yapılan korelasyon analizinde grup 1 ve 2’de adiponektin düzeylerinin radyolojik kötüleşme ile korele şekilde arttığı görüldü (r=0.607, p<0.001; r=0.589 p=0.001). Grup 1 ve 2’deki tüm hastalar total olarak analiz edildiğinde, adiponektin düzeylerinin radyolojik

kötüleşme ilişkisi aynı şekilde pozitif yönde korele olarak bulundu ($r=0,572$ $p<0.001$) (şekil 4.4.a-c).

Hasta gruplarının Kellgren Lawrence kategorilerine göre adiponektin düzey farklarının ve adiponektin plazma düzeyleri ile radyolojik evreleme korelasyon analizinin sonuçları şekil 4.3.a,b ve 4.4.a-c’de gösterilmiştir.

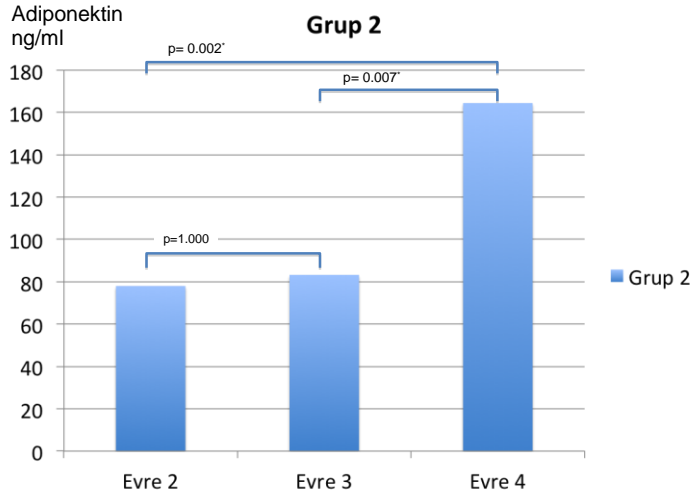
Grup 1



* $p<0.005$ ** $p<0.001$

Şekil 4.3.a. KL evrelerine göre plazma adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

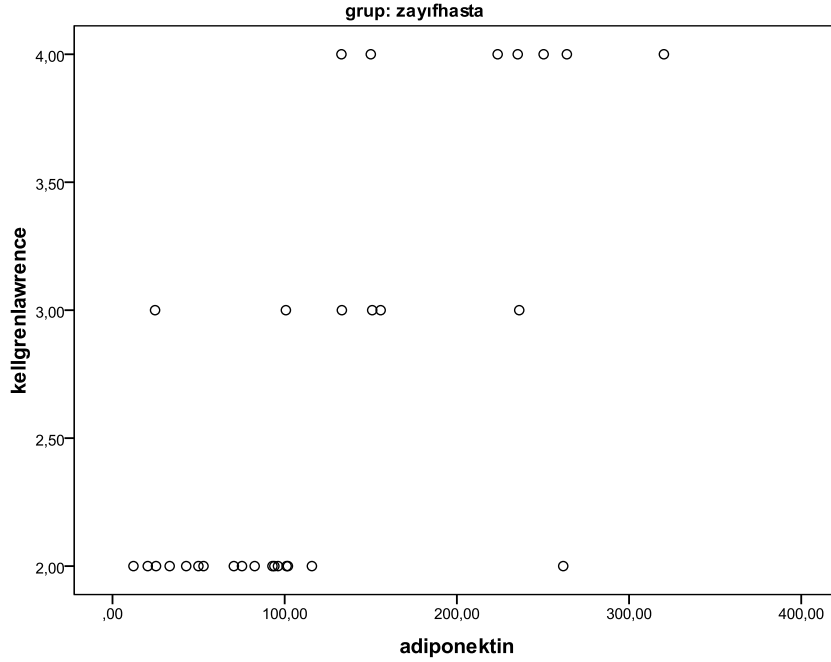
Grup 2



* $p < 0.005$ ** $p < 0.001$

Şekil 4.3.b. KL evrelerine göre plazma adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

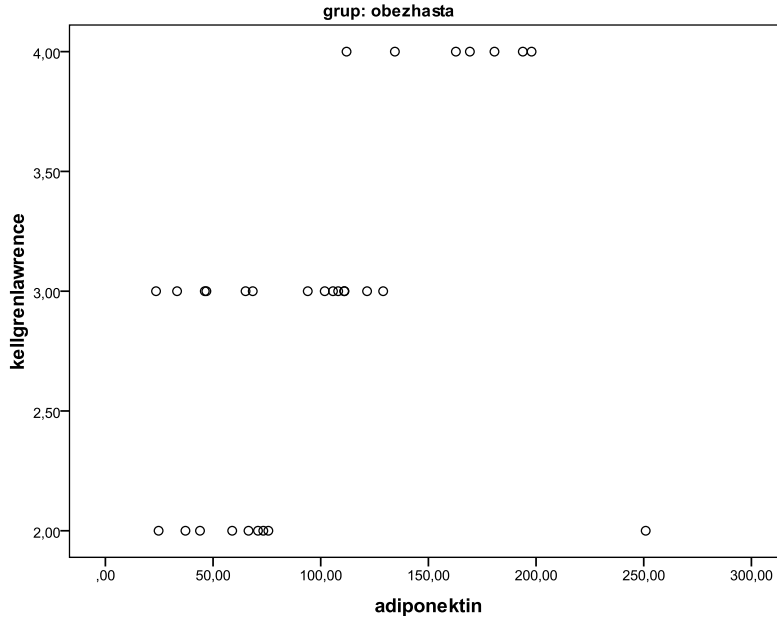
Grup 1



$r=0.607$,
 $p < 0.001^{**}$

* $p < 0.005$ ** $p < 0.001$

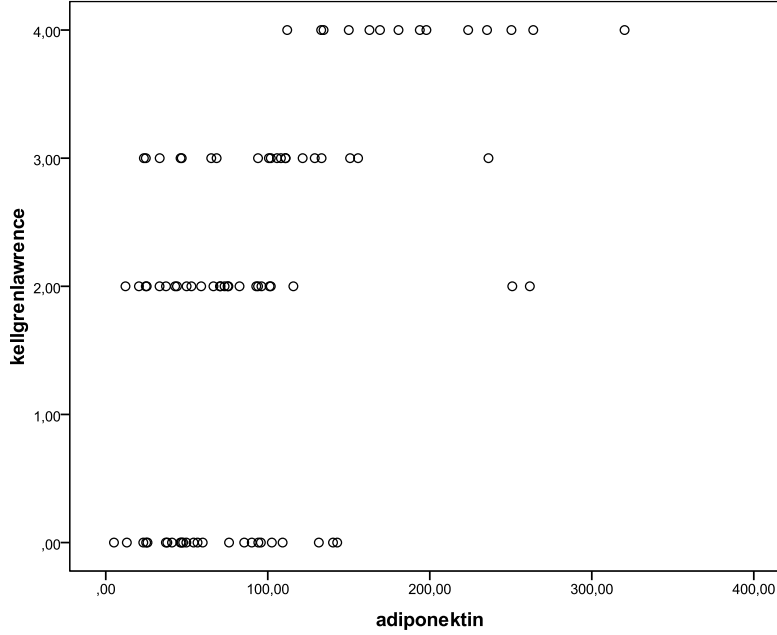
Şekil 4.4a. Radyolojik hastalık şiddeti ile adiponektin plazma düzeyleri korelasyonu (Grup 1)



$r=0.589$
 $p=0.001^*$

* $p<0.005$ ** $p<0.001$

Şekil 4.4.b. Radyolojik hastalık şiddeti ile adiponektin plazma düzeyleri korelasyonu (Grup 2)



$r=0,572$
 $p<0.001^{**}$

* $p<0.005$ ** $p<0.001$

Şekil 4.4.c. Radyolojik hastalık şiddeti ile adiponektin plazma düzeyleri korelasyonu (Grup 1+2)

5. TARTIŞMA

Diz osteoartriti toplumda sık görülen ve yaşam kalitesini oldukça etkileyen bir hastalıktır (1,2). Amerika’da prevalansı 160-240 / 100.000 olarak belirlenmiştir (66). 2005 yılında ülkemizde yapılan 655 kişilik bir çalışmada 50 yaş üzerinde diz OA prevalansı %14.8 olarak bulunmuştur. Kadınlarda %22.5 ve erkeklerde %8 olarak rapor edilmiştir. Patofizyolojide suçlanan birçok faktör bulunmakla beraber hastalık etiopatogenezi biyomekanik ve metabolik faktörler açısından açıklamak amaçlı birçok çalışma yapılmaktadır. Obezitenin diz OA’inde biyomekanik olarak başlı başına bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bunun yanında, çeşitli adipokinlerin OA hastalarında kontrol gruplarına göre plazma ve sinovyal sıvıda yüksek bulunması; OA hastalarında inflamatuvar markerlarla yağ dokusu hormonları olan adipokinlerin korele şekilde artışının gösterilmesi gibi sebepler akla metabolik faktörlerin de patofizyolojide rol oynayabileceğini getirmektedir. Adiponektin, osteoartrit patofizyolojisinde etkisi olduğu düşünülen bir yağ dokusu hormonudur. Bugüne kadar osteoartritteki rolünü araştırmak amacı ile yapılan çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişmektedir.

Bizim çalışmamızda, diz osteoartrit hastalarında adiponektin düzeylerinin belirlenmesi ve plazma adiponektin konsantrasyonlarının klinik ve radyolojik olarak hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldılar. Grup 1, VKİ<24.9 (23.39 ± 1.77) VKİ zayıf-normal kilolu hastalardan; grup 2, VKİ>29.9 (33.61 ± 3.42) olan obez hastalardan oluşturuldu. Hasta gruplarını bu şekilde belirlememizin sebebi, diz üzerine biyomekanik yükün nispeten elimine edildiği zayıf hastalardaki adiponektin düzeyi ve bunun hastalık şiddeti ile ilişkisini görmek ve ikincil olarak normalde adiponektin hormonunun kilo artışı ile ters ilişkili olarak düşmesi beklenirken obez hastalardaki ilişki durumunu araştırmaktı. Grup 3 ise sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmamızda, hasta gruplarının grup içi analizinde kadın oranı erkek oranından anlamlı olarak yüksek bulundu. Kontrol grubunda, kadın oranı erkek oranından daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Gruplararası

analizde ise hasta grupları arasında kadın/erkek oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubunda hasta gruplarına göre, erkek cinsiyet lehine bir yükseklik mevcuttu. Osteoartrit hastalığının kadınlarda daha sık prevalansta görülmesinin bu farkın sebebi olabileceği düşünüldü. Cho ve ark.'nın Kore toplumunda 696 yaşlıda yaptığı bir çalışmada, diz osteoartrit hastalarının farklı hastalık evrelerinin hepsinde kadın prevalansın daha yüksek olduğu saptanmıştır (97).

Çalışmaya alınan hasta gruplarının yaş ortalaması 67.03 ± 12.71 /yıl ve 64.56 ± 10.60 /yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması 43.08 ± 14.60 yıldır. Daha önce bizim çalışmamıza benzer şekilde adiponektin ve osteoartrit ilişkisini araştıran Presle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 68.4 /yıl ($50-83$ /yıl); Honsawek ve arkadaşlarının hasta popülasyonlarının yaş ortalaması da 69.8 ± 1.1 yıldır ($17,100$). Çalışmamızda, hasta grupları arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta gruplarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki fark, osteoartrit hastalığının daha çok yaşlı popülasyonu etkilemesine bağlı olabilir.

Hasta ve kontrol gruplarının diğer sosyodemografik özelliklerine bakıldığında gruplararası karşılaştırmada eğitim düzeyi, çalışma durumu, meslek durumu ve iş özelliği açısından kontrol grubundan kaynaklı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Kontrol grubundaki hastaların eğitim düzeyi, çalışan sayısı ve aktivite yoğunluğu diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Hasta gruplarının birbirleri ile karşılaştırılması sonucu ise, obez hasta grubunda, zayıf ve normal kilolu hastalara göre çalışma oranının daha az ve sedanter yaşam tarzının daha fazla olduğu görüldü. Sedanter bir yaşam şeklinin obeziteye sebep olabileceği (101); obezitenin de osteoartrit hastalığı için bir risk faktörü olduğu (102,103) bilinmektedir. Bunun yanında, obezite ve osteoartritin birlikte mevcut olduğu hasta grubunun, osteoartrit semptomlarına obezitenin getirdiği kısıtlılıklar eklendiğinde, daha sedanter bir yaşam şeklini tercih edebileceği öngörülebilir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bunu desteklemektedir.

Çalışmamızda plazma adiponektin değerleri her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Honsawek ve arkadaşlarının yaptığı 67 diz osteoartrit hastası ve 24 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada, plazma ve sinovyal sıvı adiponektin değerleri ölçümleri yapılarak hasta ve kontrol grupları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda ölçülen plazma adiponektin değeri 2428 ± 245.1 ng/ml, kontrol grubunda ölçülen değer ise 2030.3 ± 399.4 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hasta grubundaki değer kontrol grubuna göre yüksektir fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (17). Boer ve arkadaşlarının radyolojik olarak ileri derece osteoartrit hastaları ile yaptığı çalışmada ise adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı fark yaratacak şekilde yüksek bulunmuştur (120). Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde hem zayıf-normal kilolu hem de obez diz OA hastalarında adiponektin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek çıkması hormonun OA patogenezinde yeri olabileceğini desteklemektedir.

Adiponektin düzeyi ile yaş ilişkisini araştıran çalışmalar çeşitli sonuçlara sahiptir. Adiponektin konsantrasyonları ile yaş ilişkisinin pozitif ve negatif yönde olduğu, ya da bu ilişkinin saptanamadığı çalışmalar mevcuttur (98,99,116,117). Bizim çalışmamızda bir ilişki sadece kontrol grubunda gösterilebilmiştir. Kontrol grubunda plazma adiponektin konsantrasyonları ile yaş arasında orta derecede ters korelasyon saptanmıştır. Hasta gruplarında ise bu ilişki görülmemiştir. Adiponektinin yaş ile ilişkisini açıklayabilecek kesin veriler bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, 60 hastanın ortalama adiponektin düzeyleri ile hastalık süresi arasında orta derecede ilişki saptanmıştır. Olczyk-Wrochna ve arkadaşlarının RA ve OA hastaları ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde her iki grupta da adiponektin düzeyleri ile hastalık süresi arasında orta derecede ilişki görülmüştür (104). Yusuf ve arkadaşlarının el OA hastalarında yaptığı bir çalışmada ise bizim çalışmamızın tersine, el OA ile hastalık progresyonu ile adiponektin düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır (105).

Vücut kitle indeksinin adiponektin düzeyleri ile ters ilişkisi olduğunu ve ilişkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalar vardır (58,107,108). Arita ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada sağlıklı Japon kadın ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ile VKİ arasında negatif ilişki saptanmıştır (58). Başka bir çalışmada, kilo kaybının adiponektin seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (108). Staikos ve arkadaşlarının diz OA hastalarında yaptığı çalışmada ise adiponektin oranları ile VKİ arasında bir korelasyon görülmemiştir (118). Benzer şekilde Miller ve arkadaşlarının çalışmasında kilo kaybının adiponektin düzeylerine etkisinin olmadığı görülmüştür (107). Bizim çalışmamızda, son iki çalışmaya benzer şekilde adiponektin ile VKİ ilişkisi grup içi karşılaştırmalarda sadece kontrol grubunda gösterilebilmiştir. Osteoartrit hastalığının başlı başına adiponektin hormon düzeyini yükselten bir hastalık olması, sağlıklı populasyonda görülen VKİ ve adiponektin arasındaki ters yöndeki ilişkinin kaybı ile sonuçlanabilir. Hasta gruplarının birbirleri ile karşılaştırılmasında ise, yine vücut ağırlığı yükseldikçe adiponektin düzeylerinin düştüğü bilgisinden yola çıkarak (108), obez hasta grubunun daha düşük adiponektin düzeyine sahip olması beklenmekteydi. Fakat bizim çalışmamızda obez grubun adiponektin düzeyinin zayıf grup ile yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Adiponektinin VKİ'nden daha çok vücut yağ dağılımı ve visseral kaynaklı kaynaklı yağ doku miktarı ile ilişkili olduğu düşünülen çalışmalar mevcuttur (109,110). Bizim çalışmamızda da sadece VKİ ölçümü yapılmasından dolayı yağ dokusunun dağılımı ve buna bağlı olarak adiponektin salınım düzeyleri ile ilgili tam olarak doğru bilgi vermemiş olabilir.

Çalışmamızda, iş özelliği (sedanter, hafif, orta, ağır) ile adiponektin düzeyleri arasında ilişki görülmemiştir. Saunders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir hafta içinde düşük ve yüksek yoğunlukta treadmill ile yapılan egzersizin adiponektin düzeylerini anlamlı şekilde yükselttiği görülmüştür (106). Fakat Miller ve arkadaşları, semptomatik diz OA'li hastaları ile yaptığı çalışmada hayat tarzı değişikliğinin adiponektin düzeylerini 6 aylık süre içerisinde değiştirmedini göstermişlerdir. Çalışmaya toplam 43 obez diz OA hastası ve 44 sağlıklı kontrol alınmıştır. Diyet düzenlenmesi ve egzersiz tedavisi ile kilo kaybı sağlanmıştır. Adiponektin düzeylerinin bazal ölçümleri ve 6 aylık hayat tarzı değişikliği ile kilo kaybı sonrası ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (107). Akut dönemde adiponektin plazma seviyeleri üzerine etkisi olan egzersizin uzun dönemde plazma seviyelerini değiştirmedeği görülmektedir. Bu verilere göre hayat tarzının,

modifiye edilebilir bir değişken olmakla beraber adiponektin hormonunun plazma düzeylerine belirgin olarak etkisinin olmadığı söylenebilir.

Adiponektinin tam olarak hangi mekanizma ile OA hastalığının patofizyolojisinde rol oynadığı hala bilinmemektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda serumdaki düzeylerinin COMP ve MMP-3, kültür ortamındaki düzeylerinin ise NO, IL-6 ve MMP 3 ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (89). Adiponektinin, IL-6 ve NOS 2'nin ekspresyonunu artırarak eklem destrüksiyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (90-92). Tam tersine, adiponektinin TIMP 2 artırarak ve MMP 13 seviyesini düşürerek protektif yönde rolü olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (93). Fakat diğer inflamatuvar markırlar olan sedimentasyon hızı ve CRP ile ilgili çalışmalar azdır. Bir çalışmada obez kadınlarda düşük adiponektin seviyeleri yüksek CRP seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (111). Senolt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise RA ve OA hasta gruplarının her ikisinde de adiponektin plazma düzeyleri ile sedimentasyon hızı ve CRP arasında bir ilişki gösterilememiştir (112). Bizim çalışmamızda son çalışmaya benzer şekilde sedimentasyon hızı, CRP ile adiponektin plazma düzeyleri ilişkisi destekleyecek bir bulguya rastlanmadı.

Gandhi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; diz OA olan hastalardan aldıkları sinovyal sıvı örneklerindeki adiponektin seviyesi ile ağrı ilişkisi gösterilmiştir (114). Bunun yanında Massangale ve arkadaşlarının el OA hastaları ile yaptığı çalışma adipokinlerden sadece leptin hormonunun ve koroner arter hastalığı varlığının kronik ağrı yoğunluğu ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (115). Bizim çalışmamızda ise ağrının GAS ölçümü ile adiponektin düzeyleri arasında hafif derecedeki korelasyon sadece zayıf hasta grubunda görülmüştür. Bu ilişkiye obez grupta rastlanmamıştır. Ağrı, patofizyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı bir mekanizmalar bütünüdür. Kıkırdak dokusunun anöral bir yapı olmasından dolayı, diz OA'inde ağrının kaynağı olarak subkondral kemikteki deformasyonlar, osteofit oluşumuna bağlı periosttaki sinir sonlanmalarının gerilmesi, ligamanlardaki ve eklem kapsülündeki gerilme ve sinovyumda inflamasyon gösterilmiştir (68). Bu nedenlerle ağrı değerlendirmesi OA hastalığında tek bir sitokin ya da hormona bağlanamaz. Yine de, adiponektinin, özellikle biyomekanik faktörlerin daha arka planda olduğu

düşük VKİ'e sahip hastalarda ağrı yoğunluğu açısından daha belirleyici görülmesi, inflamatuvar patolojideki rolü yönünden uyarıcı olmalıdır.

Adiponektin hormonunun, fonksiyonel dizabiliteyi değerlendiren WOMAC total skorları ile ilişkisinin değerlendirilmesi sonucunda her iki grupta da hafif-orta derecede ilişki saptanmıştır. Daha önce sadece bir çalışmada adiponektin hormonu ile WOMAC ağrı skoru ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada WOMAC ağrı skoru ile adiponektin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (115). Bizim çalışmamızda WOMAC alt birimleri ile beraber total skorunun da hesaplanması, fonksiyonel dizabilite açısından daha global bir bakışa olanak sağlamıştır. Adiponektin hormonunun hastalığın kemik ve kıkırdak destrüksiyonunun olduğu ileri dönemlerinde yüksek bulunması, fonksiyonel kaybın yüksek olduğu dönemdeki yüksekliği ile paralellik göstermektedir.

Biz çalışmamızda ayrıca adiponektin seviyesi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiye de baktık. Bildiğimiz kadarıyla adiponektinin yaşam kalitesi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma şu ana kadar yapılmamıştır. Çalışmamızda hastaların yaşam kalitesi değerlendirimi SF-36 skora sistemi ile yapılmıştır. OA grubunda SF-36 alt skorları, adiponektin düzeyleri ile karşılaştırıldığında ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel ve emosyonel rol güçlüğü, vitalite, mental sağlık ve genel sağlık alt skorları ile arasında hafif ve orta derecelerde ters yönde ilişki görülmüştür. Sonuç olarak, OA hastalarında yaşam kalitesi ile plazma adiponektin düzeyleri arasında ters yönde ilişki bulunmuştur. Yaşam kalitesi, hastalık aktivasyonu, ağrı durumu, komorbiditelerin varlığı gibi durumlardan etkilenebilir. Çalışmamızda hayat kalitesini etkileyebilecek tüm parametrelerin kontrolü yapılamamıştır. Fakat daha ciddi hastalık durumunun daha kötü hayat kalitesi ile seyredeceği öngörülebilen bir durumdur.

Bizim çalışmamızda radyolojik olarak daha ciddi hastalık görüldüğü hastalarda daha yüksek adiponektin düzeyleri görülmüştür. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde el OA hastaları ile yapılan bir çalışmada eroziv el OA'nde adiponektin değerleri eroziv

olmayan el OA hastalarına göre daha yüksek düzeylerde görülmüştür (119). Giles ve arkadaşlarının RA hastalarında yaptığı bir çalışmada da özellikle zayıf populasyonda radyografik kötüleşme ile adiponektin plazma konsantrasyonları pozitif yönde ilişkilendirilmiştir (113). Bunun tersini savunan çalışmalarda mevcuttur. Staikos ve arkadaşlarının diz OA hastaları ile yaptığı çalışmada adiponektin ile radyolojik hastalık ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki bulunamazken, el OA hastaları ile yapılan başka bir çalışmada, yüksek adiponektin düzeyleri düşük hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (118). Bizim çalışmamıza çok benzeyen başka bir çalışmanın sonuçlarına göre, diz OA hastalarında KL radyolojik skalasına göre hafif dereceli diz OA'inin adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre yüksekken ağır diz OA'de hafif dereceli gruba göre daha düşük hormon düzeyi ile beraberdir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere tüm çalışmalardaki bulguların birbirleri ile çelişmesine, araştırmanın yapıldığı popülasyondaki farklılıklar, tek eklem bölgesi üzerine yoğunlaşarak OA'in diğer eklemlerdeki radyolojik ciddiyetinin değerlendirmeye alınmamış olması, radyolojik ölçüm metodlarındaki değişiklikler ve radyoloji yorumlama farklılıkları sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda, adiponektin hormonunun KL skalasına göre normal, hafif ve orta dereceleri arasında anlamlı plazma konsantrasyon farkı bulunmazken, KL ağır dereceleri ile diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür. Giles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise adiponektin değerleri ileri hastalık döneminde daha yüksek bulunmuştur (113). Aynı şekilde eroziv el OA hastalarında eroziv olmayan hasta gruplarına göre daha yüksek adiponektin değerlerinin saptanması hastalığın kemik doku erozyonları ile beraber seyrettiği dönemde adiponektin hormonunun daha belirgin şekilde yükseldiği görülmektedir (119). Bu sonuçlara göre adiponektin hormonunun hastalığın ileri dönemlerinde hastalık patolojisine katkısının erken dönemlere göre daha belirgin olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi, farklı patofizyolojik mekanizmalar gösterdiği düşünülen yüksek molekül ağırlıklı ve düşük molekül ağırlıklı adiponektin değerleri ayrı ayrı ölçülmemiştir. İkinci olarak, sadece VKİ ile

ilişki değerlendirilmiş olup abdomen çevresi ölçümü ya da visseral yağ dokusu ayrı ayrı ele alınarak adiponektinin kaynaklanabileceği adipoz doku ayrımı yapılamamıştır. Bu nedenle özellikle zayıf hastalarda adiponektin yüksekliğine sebep olabilecek visseral yağ dokusu gözden kaçırılmış olabilir. Bunun için visseral yağ dokusunu gösteren MRG ile desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır. Üçüncü olarak, yaş, VKİ, travma, hayat tarzı gibi hastalık patofizyolojisinde rol oynayabilecek karıştırıcı faktörlerin varlığı göz önüne alınsa da, tüm karıştırıcı faktörler kontrol edilememiştir. Son olarak, çalışmadaki hastaların total sayısı hastalık şiddeti ile adiponektin düzeyleri arasında ilişki araştırılmasına istatistiksel olarak yeterli olsa da, radyolojik derecelendirmeye göre gruplandırılması ile beraber düşük hasta sayısı ile analiz yapmak durumunda kalınmıştır. Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı, çalışmamızın verileri adiponektin hormonunu ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki açısından yoruma olanak sağlasa da, hastalık oluşumu ve progresyonu sadece adiponektin hormonuna bağlanamaz.

Çalışmamız, bildiğimiz kadarı ile şu ana kadar obez hastalar ile zayıf hastaları birbirinden ayrı gruplandıran ve diz OA'li hastalarda obezitenin biyomekanik etkisinin minimize edilip adiponektin düzeyi ile hastalık şiddeti arasında daha sağlıklı analize olanak sağlayan tek çalışmadır. Bununla beraber daha önceki diz OA ve hastalık şiddetinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda sadece radyolojik değerlendirme göz önüne alınmıştır. Radyolojinin özellikle kadınlar hastalarda klinik hastalık şiddetini yansıtabileceği bilinse de bu her zaman geçerli olmayabilir. Bizim çalışmamızda, hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde radyoloji; klinik açıdan ağrı, fonksiyonel dizabilite ve yaşam kalitesi ölçümleri ile desteklenerek bulguların anlamı güçlendirilmiştir. Ayrıca, çalışmamızda ölçüm için kullanılan tüm yöntemlerin geçerlilik ve güvenilirliği mevcuttur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre adiponektin hormonu özellikle diz OA hastalığının ileri dönemlerinde plazmada daha yüksek seviyelerle seyretmektedir. Mekanik yüklenmenin daha az olduğu zayıf hastalarda da hormon düzeyinin ileri hastalık dönemlerinde yüksek olması ve obez OA hastalarında da sağlıklı topluma göre

yüksek bulunması, adiponektin hormonunun inflamatuvar süreçte rol oynayabileceğine dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda ayrıca adiponektinin plazma düzeyleri, klinik ve radyolojik açıdan hastalık şiddeti ile pozitif korele bulunmuştur. Bu nedenle ileride adiponektin hormonunun hastalık şiddetini belirlemede bir biomarkır olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Daha sensitif sonuçlar için, adiponektin hormonunun yüksek ve düşük moleköl ağırlıklı formları ile yapılacak değerlendirmeler ileride yapılacak çalışmaların konusu olabilir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada, diz osteoartriti patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen adiponektinin plazma düzeylerini obez ve obez olmayan hasta gruplarında belirlemeyi ve plazma adiponektin düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.
- Plazma adiponektin düzeyleri, obez ve obez olmayan diz osteoartrit hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
- Obez hasta grubu ile obez olmayan hasta grubu birbiri ile karşılaştırıldığında ise plazma adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Hasta gruplarındaki adiponektin plazma düzeyleri ile radyolojik hastalık şiddeti orta-kuvvetli derecede pozitif korele olarak saptanmıştır. Özellikle Kellgren Lawrence radyolojik skorlama sistemine göre evre 4 radyolojik seviyede bulunan hastalarda adiponektin düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
- Hasta gruplarındaki adiponektin plazma düzeyleri ile klinik hastalık şiddeti arasında zayıf pozitif korelasyon görülmüştür.
- Hasta gruplarındaki adiponektin plazma düzeyleri ile hayat kalitesi arasında zayıf negatif korelasyon görülmüştür.
- Vücut kitle indeksi ile adiponektin plazma düzeyleri arasında kontrol grubunda görülen negatif korelasyon hasta gruplarında bozulmuş olarak bulunmuştur.
- Bu bulgulardan yola çıkılarak, plazma adiponektin konsantrasyonları diz osteoartritli hastalarda daha yüksektir ve klinik ve radyolojik hastalık şiddeti ile ilişkilidir sonucuna varılabilir.

- Mekanik yüklenmenin daha az olduğu zayıf hastalarda da hormon düzeyinin ileri hastalık dönemlerinde yüksek olması ve obez OA hastalarında da sağlıklı topluma göre yüksek bulunması, adiponektin hormonunun inflamatuvar süreçte rol oynayabileceğine dikkat çekmektedir.
- Bu nedenle ileride, diz osteoartritinde, adiponektin hormonunun hastalık şiddetini belirlemede bir biyomarkır olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Giriş: Adiponektin osteoartrit (OA) patogenezinde rol oynayan bir yağ dokusu hormonudur. Adiponektinin inflamasyondaki rolü ile ilgili daha önce yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı, diz osteoartrit tanılı obez ve normal kilolu hastalarda plazma adiponektin konsantrasyonlarını belirlemek ve hastalık şiddeti ile adiponektin plazma düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Metod: Çalışmaya 60 diz osteoartrit hastası ve 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldılar. Grup 1 (n=30) vücut kitle indeksi (VKİ)<24.9 olan normal kilolu; grup 2 (n=30) ise VKİ>29.9 olan obez hastalardan oluşturuldu. Sağlıklı kontroller grup 3 (n=25) olarak kabul edildi. Hastaların klinik olarak ağrı, fonksiyonel dizabilite ve yaşam kalitesi değerlendirildi. Ağrı şiddeti değerlendirmesi Görsel Analog Skala (GAS) ile, fonksiyonel dizabilite Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ile ve yaşam kalitesi kısa form 36 (SF-36) ile yapıldı. Ek olarak, tüm hastaların radyolojik değerlendirimi ve evrelendirilmesi antero-posterior diz grafisi ile Kellgren Lawrence (KL) skalasına göre yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarından adiponektin plazma konsantrasyonlarının enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile ölçümü için 12 saatlik açlık kanı alındı. Ek olarak aynı kan örneğinden sedimentasyon hızı, CRP ve RF değerleri ölçüldü.

Bulgular: Serum adiponektin düzeyleri OA hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (grup 1=123.54 ± 85.08, grup 2=100.61 ± 57.34, grup 3=65.47 ± 39.36 p=0.018). Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.487). Adiponektin plazma konsantrasyonları ile KL dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı. Ek olarak, adiponektin plazma seviyeleri ile WOMAC toplam skoru ve GAS değerleri arasında yaş ve VKİ'den bağımsız olarak pozitif korelasyon görüldü (sırası ile r=0.583 p=0<001, r=0.326 p=0.012). SF-36 skorları ve adiponektin düzeyleri ters yönde ilişkili saptandı. Sedimentasyon hızı, CRP ve RF değerleri ile adiponektin

konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Sağlıklı kontrol grubunda saptanan adiponektin düzeyleri ile VKİ arasındaki ters yönlü ilişki diz OA hastalarında görülmedi.

Sonuç: Bu pilot çalışmanın sonuçlarına göre, plazma adiponektin konsantrasyonları diz osteoartritli hastalarda daha yüksektir ve klinik ve radyolojik hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Adiponektin düzeyleri gelecekte günlük pratikte hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde dikkate alınabilir.

8. SUMMARY

Background: Adiponectin is a fat tissue hormone which is involved in the pathogenesis of osteoarthritis (OA). The results of previous studies indicating its role in inflammation are controversial.

Objectives: In this study we aimed to measure plasma adiponectin concentrations in obese and non-obese patients with knee osteoarthritis and to investigate the relation between plasma levels of adiponectin with clinical and radiological disease severity.

Methods: Sixty patients with knee osteoarthritis and twenty-five healthy controls were included in the study. Patients were divided into two groups. Group 1 (n=30) was the non-obese patients group with body mass index (BMI)<24.9 and group 2 (n=30) was the obese patients group with BMI>29.9. Healthy controls were accepted as group 3 (n=25). Patients were clinically evaluated by means of pain, functional disability, quality of life (QoL). Pain intensity was measured with visual analog scale (VAS), functional disability with Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and QoL with short form 36 (SF-36). Also all patients were radiologically evaluated and graded according to Kellgren Lawrence (KL) scale by anteroposterior knee radiography. Fasting blood serum were collected from both patient and control groups to measure plasma concentrations of adiponectin by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Additionally, sedimentation rate, CRP, and RF were measured from the same blood sample.

Results: Serum adiponectin levels were significantly higher in OA patients than the control group (group 1= 123.54 ± 85.08 , group 2= 100.61 ± 57.34 , group 3= 65.47 ± 39.36 p=0.018). There were no statistically significant differences between group 1 and 2 (p=0.487). There was a statistically significant correlation between adiponectin concentration and KL grading scores which means higher grades have higher adiponectin levels. Additionally, there was a positive correlation between adiponectin levels, WOMAC total scores and VAS in OA patients independent of age and BMI (respectively $r=0.583$ p=0<001, $r=0.326$ p=0.012). SF-36 scores were inversely associated with adiponectin levels. There were no statistically significant

correlation between sedimentation rate, CRP, RF levels of plasma and adiponectin concentration ($p>0.05$). In contrast to high adiponectin level with low BMI in healthy controls, we could not find any significant correlation between them in knee OA patients.

Conclusions: According to this pilot study results, plasma adiponectin concentrations were elevated in knee osteoarthritis patients and associated with both clinical and radiological disease severity. Thus, adiponectin levels can be taken into consideration in assessing disease severity in daily practice in future.

9. KAYNAKLAR

- (1) Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26–35.
- (2) Sadosky AB, Bushmakın AG, Cappelleri JC, et al. Relationship between patient-reported disease severity in osteoarthritis and self-reported pain, function and work productivity. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (4):R162.
- (3) Jakobsson U, Hallberg IR. Quality of life among older adults with osteoarthritis: an explorative study. *J Gerontol Nurs.* 2006;32:51–60.
- (4) Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology.* 2012; 20 (2):53-8.
- (5) Neogi T, Zhang Y. Osteoarthritis Prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23 (2): 185-191.
- (6) Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması. Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. şti Matbaası, Sağlık Bakanlığı TC. 2004. yayın no:701, HM Yayın No: SB-HM-2007/11, pp 1-71.
- (7) Gabay O, Hall DJ, Berenbaum F, et al. Osteoarthritis and Obesity: experimental models. *Joint Bone Spine.* 2008;75: 675-679.
- (8) Pottie P, Presle N, Terlain B, et al. Obesity and Osteoarthritis: more complex than predicted. *Ann Rheum Dis.* 2006;65: 1403-1405.
- (9) Oliviera SA, Felson DT, Cirillo PA, et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic oateoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999;10:161-166.
- (10) Gomez R, Conde J, Scotece M et al. What’s new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases?. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7:528-536.

- (11) Scotece M, Conde J, Gomez R et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1932-1947.
- (12) Griffin TM, Guilak F. Why is obesity associated with osteoarthritis? Insights from Mouse models of obesity. *Biorheology*. 2008;45 (3-4): 387-398.
- (13) Dumond H, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:3118-3129.
- (14) Kang Eh et al. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12:R231.
- (15) Lee JH, et al. Resistin is elevated following traumatic injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:613-620.
- (16) Gosset M, et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostoglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*.. 2008;58:1399-1409.
- (17) Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Archives of Medical Research*. 2010;41:593-598.
- (18) Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. The infrapatellar pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:851-857
- (19) Altman R, Asch E, Bloch D. The American College Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 1039–1049.
- (20) Goldwaite JE. The differential diagnosis and treatment of the so-called rheumatoid diseases. *Boston Medical and Surgical Journal*. 1904; 151:529-34.

- (21) Moskowitz RW. The burden of osteoarthritis: clinical and quality-of-life issues. *Am J Manag Care*. 2009;15 (8 suppl):S223-S229.
- (22) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:981-1000.
- (23) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137-62.
- (24) Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19 (11):1270-85.
- (25) Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987;30:914-8.
- (26) Kacar C, Gilgil E, Urhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int*. 2005;25:201-4.
- (27) Van Saase JLCM, van Romunde LKJ, Cats A. Epidemiology of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:271.
- (28) Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey: evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
- (29) Spector TD. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940-946.

- (30) Mannien P, Heliövaara M, Riimaki H, et al. Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28 (1):25-32.
- (31) Stewart A, Black AJ. Bone Mineral density in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:464-467.
- (32) Spector TD, Campion GD. Generalized osteoarthritis: a hormonally mediated disease. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:523-527.
- (33) Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, et al. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Int Soc Sports Nutr*. 2011;8 (1):8.
- (34) Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assesment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
- (35) Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol*. 2000;59:47–53. 10.1016/S0006-2952 (99)00292-0.
- (36) Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoartrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Romatolojik hastalıklar sempozyum dizisi. 2003;34:11-18.
- (37) Johannes WJ Bijlsma. Pathogenesis of Osteoarthritis. In: *EULAR textbook on rheumatic diseases*; 2012; p:
- (38) Pelletier JP, Howel DS. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In: Kopman W (Ed.). *Arthritis and allied conditions*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997;p:1945-68.
- (39) Mankin HJ, Brandt K.D. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Kelley WN, Ruddy S, Haris ED, Sledge CB (Eds.). *Text book of rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997; p:1369-82.

- (40) Felson DT, Neogi T. Osteoarthritis: Is it a disease of cartilage or bone?. *Arthritis Rheum.* 2004;50:341-344.
- (41) Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6 (11):625–35.
- (42) Massicotte F, Aubry I, Martel-pelletier J, et al. Abnormal insulin-like growth factor 1 signalling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 (6):R177.
- (43) Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Abnormal regulation of urokinase plasminogen activator by insulin like growth factor 1 in human osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Res. Ther.* 1999; (10):2112-22.
- (44) Gökçe Kutsal Y, Beyazova M. Osteoartrit sınıflandırma. In *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2th edition güneş tıp kitabevleri;2012; p:2534-35.
- (45) McCarthy GM, Westfall PR, Masuda I, et al. Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce matrix metalloproteinase-13 in adult porcine articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:399-406.
- (46) Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;2:S15-20.
- (47) Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage- mediator role of NO in leptin induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:345838.
- (48) Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, et al. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (1):57-64.

- (49) Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, et al. Extreme obesity due to impaired leptin signalling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2935-2944.
- (50) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes. *J Biol. Chem.* 1995;270 (45):26746-9.
- (51) Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: more than a just another fat cell hormone?. *Diabetes Care.* 2003;26: 2442-2450.
- (52) Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:830-812.
- (53) Shapiro, Scherer PE,. The crystal structure of complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol.* 1998; 8:335-338.
- (54) Scherer PE. Adipose Tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes.* 2005; 55 (6):1537-1545.
- (55) Erin E, Kershaw & Jeffrey S, et al. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004; 89 (6):2548-2556.
- (56) Waki H, Yamachou T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003; 278:40352-40363.
- (57) Pajvani UB, Xueliang D, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem,* 2003; 278:9073-9085.
- (58) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun,* 1999; 257:79-83.

- (59) Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte- specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, 2003; 52:268-276.
- (60) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762–769.
- (61) Robinson K Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*. 2011; 15 (2):221.
- (62) Kraus BV. Waiting for an action on the osteoarthritis front. *Current drug Targets*. 2010; 11:518-20.
- (63) Reiman M, Hazes JM, Pols HA, et al. Validity and reliability of three definitions of hip osteoarthritis: cross sectional and longitudinal approach. *Ann Rheum. Dis*. 2004;63:1427-33.
- (64) Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987;30:914-8.
- (65) Gordon GV, Villanueva T, Schumacher HR, et al. Autopsy study correlating degree of osteoarthritis, synovitis and evidence of articular calcification. *J Rheumatol* 1984;11:681-6.
- (66) Osteoarthritis and related disorders. In Watts R, Clunie G, Hall F, eds. *Oxford Desk Reference Rheumatology*. Oxford New York:2009:371-82.
- (67) Ayşe A. Küçükdeveci. Osteoartritte İşlevsel Değerlendirme Ölçekleri. *Türk Geriatri Dergisi*. 2011;14:37-44.
- (68) Merih Sarıdoğan. Osteoartritte eklemlere göre klinik bulgular. *Türk Geriatri dergisi*. 2011;14:31-36.
- (69) Hunter DJ, McDougal JJ, Kefe FJ. The symptoms of OA and the genesis of pain. *Rheum. Dis. Clin North Am* 2008;34 (3):623-43.

- (70) Dieppe PA, Lim K. Osteoarthritis and Related Disorders. Clinical Features and Diagnostic Problems. In Kippek JA, Dieppe PA (eds). Rheumatology. Mosby, 1998:3.1-3.16.
- (71) Köseoğlu HK, Özdemir BÖ. Osteoartritte radyolojik değerlendirme. RAED Dergisi. 201;3 (3-4):43-48.
- (72) Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2004;12:177-90.
- (73) Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). Ann Rheum Dis 2008;67:206-11.
- (74) Lynch JA, Roemer FW, Nevitt MC, et al. Comparison of BLOKS and WORMS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI: data from the osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage 2010;18: 1393-401.
- (75) Szenbeyi B, Hollander AP, Dieppe P, et al. Associations between pain, function, and radiographic features in osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2006;61 (11):1017-20.
- (76) Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. J Rheum 2000;27 (6):1513-7.
- (77) Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. Horm Metab Res, 2002; 34: 469-474.
- (78) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close

association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1930-1935.

- (79) Özinan M, Şentürk BA, Frenkçi S, et al. Obez kadınlarda insülin direnci ve serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2008; 6 (2): 51-57.
- (80) Spranger J, Kroke A, Mohling M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361:226-8.
- (81) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
- (82) Han SH, Quon MJ, Kim J, et al. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 531-8.
- (83) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
- (84) Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 871-6.
- (85) Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-62.
- (86) Liang KW, Sheu WH, Lee WL, et al. Decreased circulating protective adiponectin level is associated with angiographic coronary disease progression in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol* 2008; 16: 76-80.

- (87) Çavuşoğlu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27: 2300-9.
- (88) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004, 291 (14):1730-37
- (89) Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, et al. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther.* 2011;13 (6):R184.
- (90) Tang CH, Chiu YC, Tan TW, et al. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. *J Immunol* 2007; 179: 5483-5492.
- (91) Tong KM, Chen CP, Huang KC, et al. Adiponectin increases MMP-3 expression in human chondrocytes through AdipoR1 signaling pathway. *J Cell Biochem* 2011; 112: 1431-1440.
- (92) Lago R, Gomez R, Otero M, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:1101-1109.
- (93) Chen TH, Chen L, Hsueh MS, et al. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta.* 2006;762 (8):711-8.
- (94) Salter DM, Milward-Sadler SJ, Nuki G, et al. Differential responses of chondrocytes from normal and osteoarthritic human cartilage to mechanical stimulation. *Biorheology.* 2002;39 (1-2):97-108.
- (95) Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33 (suppl):551-586.

- (96) Sharma L, Pai YC. Impaired Proprioception and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:253-258.
- (97) Chu HJ, Chang CB, Kim KW, et al. Gender and prevalence of knee osteoarthritis types in elderly Koreans. *J Arthroplasty*. 2011; 26 (7):994-9.
- (98) Vilarassa N, Vendrell J, Maravall J, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin, and ghrelin in randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol* 2005; 63:329-35.
- (99) Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta* 2008;389:45-50.
- (100) Presle N, Pottie P, Dumona H, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006; 14:690-695.
- (101) Ogunbode AM, Ladipo MMA, Ajayi IO, et al. Obesity: An emerging disease. *Niger J Clin Pract*. 2011; 14:390-4.
- (102) Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 25 (6): 815-823.
- (103) Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012; 2: 10.3402/pba.v2i0.17470.
- (104) Olczyk-Wrochna K, Wislowska M, Stepień K, et al. Serum adiponectin in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatologia*. 2009;47:60-66.
- (105) Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterveld J, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1282-1284.

- (106) Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, et al. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab.* 2012:148729.
- (107) Miller GD, Jenks MZ, Vendela M, et al. Influence of weight loss, body composition, and lifestyle behaviours on plasma adipokines: A randomized weight loss trial in older men and women with symptomatic knee osteoarthritis. *J Obes.* 2012:708505.
- (108) Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des.* 2010; (17):1896-901.
- (109) Ryan AS, Beran DM, Nicklas BJ, et al. Plasma and adiponectin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care.* 2003; 26 (8):2383-2388.
- (110) Garn SM, Leonard WR, Hawthorne VM. Three limitations of the body mass index. *Am J Clin Nutr.* 1986;44:996-7.
- (111) Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003;52:942-7.
- (112) Senolt L, Pavelka K, Housa D, et al. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2006;35 (5-6):247-52.
- (113) Giles JT, Allison M, Birmingham III CO, et al. Adiponectin is a mediator of the association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (9): 1248-1256.
- (114) Gandhi R, Takahashi M, Smith H, et al. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:1223-1228.

- (115) Massangale M, Lu B, Pan JJ, et al. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: Radiographic severity and pain. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e47860.
- (116) Isobe T, Saitoh S, Takagi S, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level:the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:91-8.
- (117) Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003;26:2383-8.
- (118) Staikos C, Ververidis A, Drosos G, et al. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52 (6):1077-83.
- (119) Filkova M, Liskova M, Hulejova H, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (2):295-6.
- (120) de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20 (8):846-53.
- (121) Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:28-33.
- (122) Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G, et al. Kısa Form-36'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999; (12):2:102-106.

10. EKLER

EK-1: UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROJE BAŞVURU TARİH /SAYI▶	
	ARAŞTIRMANIN ADI	Diz Osteoartrit Hastalarında hastalık şiddeti ile adiponektin düzeylerinin korelasyonu
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI	Prof. Dr. Deniz Evcik
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMANIN YERİ	Ufuk Üniversitesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	X
	GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU	X
	OLGU RAPOR FORMU	-
	ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	-
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ (varsa)	-
	KARAR BİLGİLERİ	Değerlendirme amacıyla Fakültemiz Fizik tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Deniz Evcik sorumluluğunda Dr. Nihan Cüzdan uzmanlık tezi olarak tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler 20.06.2011 tarihinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırma Değerlendirme Komisyonun'nda çalışma esasları doğrultusunda ve araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırma etiğine uygun tasarlanmış olmasından dolayı onay verilmesine oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

KOMİSYON BİLGİLERİ ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	E/K	İlişki*	Katılım**	İmza
Prof.Dr. Levent KARACA	Biyokimya	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Dikmen ARIBAL	Genel Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Halil DEĞERTEKİN	İç Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Récal PABUÇÇU	Kadın Doğum	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Erdener TİMURKAYNAK	Beyin Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Ayça TÖREL ERGÜR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yar. Doç.Dr. Handan DOĞAN	Patoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Öğr.Gr.Dr.Şahika GÜNER	Farmakoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz... Nilgün SÜER		UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

E/K: Cinsiyeti;
*Araştırmayla ilişki;
** Toplantıda bulunma

EK-2. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın Başlığı:

Gönüllü No:

Gönüllünün Adının Başharfleri:

“Bir bilimsel çalışmaya davet edilmektesiniz. Kararınızı vermeden önce, bu çalışmada neler yapılacağını ve nedenini iyice anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki açıklamaları dikkatlice okuyunuz. Dilerseniz arkadaşlarınız, aileniz ve hekiminizle tartışın. Açık olmayan hususlar varsa veya daha fazla açıklama istiyorsanız bize sorun. Bu çalışmaya katılıp katılmama kararı için etraflıca düşünün.”

Kireçlenme olarak da bilinen ‘Osteoartrit’ ya da ‘degeneratif eklem hastalığı’, herhangi bir eklem, üzerine yük binen yüzeyinin hasar gördüğü bir durumdur. Bu durum eklemlerin normal, ağrısız, yumuşak hareketlerini bozar ve özellikle bacakta geliştiği zaman vücudun ağırlığını taşıma yeteneğini bozabilir. Bu şekilde birçok eklem etkilenebilir; ancak diz en sık etkilenen eklemlerimizdendir. En çok orta yaşlı ve yaşlı kişiler etkilenmektedir. Osteoartritin nedeni tam olarak bilinmemektedir. En basit şekilde, aynen bir kalp ya da böbrek yetersizliği gibi ‘eklem yetersizliği’ olarak tanımlanabilir.

Adiponektin; insan vücudundaki yağ hücrelerinde üretilen bir protein hormondur. Osteoartrit oluşumuna katkıda bulunduğu dair çalışmalar bulunmasına rağmen halen hastalık oluşumundaki etkileri tartışmalıdır. Bu çalışmada diz osteoartrit tanısı almış hastalarda alınan kan örneğinden adiponektin ölçümü ile adiponektin hormonunun hastalığın oluşumuna katkısı ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya sizi seçmemizin nedeni sizin de diz osteoartrit tanınızın olmasıdır.

Bu çalışmaya katılmanız durumunda sizin diz ağrınız muayene ile değerlendirilecek ve daha önceden çekilmiş olan diz röntgen filmlerinizi üzerinden değerlendirme yapılacaktır. Ağrınız ağrı değerlendirme ölçeği ile değerlendirilecek ve ağrınızın yaşam kalitenize ve fonksiyonel kapasitenize etkilerini araştırmak için 2 farklı anketle sorgulanacaksınız. Fizik muayenede diz hareket açıklığımız ölçülecektir. Bu ölçümler canınızı yakan şeyler olmayacaktır. Radyolojik olarak diz eklemimizdeki hasar bir ölçekle değerlendirilecek ve hastalığınızın hem klinik hem de radyolojik olarak hangi evrede olduğuna karar verilecektir. Değerlendirmeniz 1 defa olmak üzere sadece ilk görüşme sırasında yapılacaktır. İlk muayene sırasında rutin olarak istenecek olan kan tahlilleri için sabah aç karna vereceğiniz kan örneğinden bir miktar serum ayrılacak ve adiponektin düzeyi bu kan örneği ile değerlendirilecektir. Ölçüm için ayrıca kan örneği vermeniz istenmeyecektir. Çalışılacak hormon düzeyi için sizden herhangi bir ücret alınmayacaktır. Muayeneden de herhangi bir fark talep edilmeyecektir.

Çalışmaya sizin gibi diz osteoartrit tanısı olan 75 hasta katılacak ve 3 gruba ayrılacaktır. Gruplardan biri boy ve kilonuzun oranını saptayan Beden Kitle Hesaplamasına göre 25 değeri ve altında olup normal ve zayıf hastalardır. Diğer grup Beden Kitle Hesaplamasına göre 25 değerinin üzerinde olan kilolu ve aşırı kilolu hastalardır. Üçüncü grup ise osteoartrit tanısı olmayan kontrol grubudur. Bizim amacımız ise kan örneğinden adiponektin düzeylerinin saptanması ile osteoartrit hastalığı üzerinde hormonun rolünün katkısı ve hormon düzeyleri ile klinik ve radyolojik olarak hastalık ciddiyetinin karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilsiniz. Eğer bu çalışmaya katılmak istemezseniz sizin hastalığınızla ilgili gerekli tedavileriniz uygulanacaktır.

Çalışmaya katıldığınız için size bir para ödemesi yapılmayacaktır. Sizden ekstra para ödemeniz istenmeyecektir.

Çalışmadan isteğiniz dışında çıkarılma yapılmayacaktır.

Çalışmaya katılmayı kabul edip daha sonra bırakmak isterseniz bırakabilirsiniz. Gerekli tedavileriniz aynen devam edecektir. Bu çalışmadaki her türlü kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır. Sadece doktorunuz bilecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bunun size derhal veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Bu çalışma etik kurul onayı ile yapılacaktır.

“Daha fazla bilgi almak istersem ya da acil bir durum olursa doktorumu arayabilirim.”

“Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak için ve tedavi sırasında oluşabilecek herhangi bir yan etki durumunda doktorunuza başvurmanız mümkündür.

Bilgi için sayın Dr. Nihan Cüzdan ile doğrudan görüşebilir ya da 2044262.nolu telefondan ulaşabilirsiniz.”

EK-3: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın Başlığı:

Gönüllü No:

Gönüllünün Adının Başharfleri:

Yukarıdaki çalışma ile ilgili olarak bilgilendirme formunu okudum. Aklıma takılan soruları sorabildim. Bu araştırmaya katılmamın gönüllülük esasına göre olduğunu anladım. İstedğim takdirde herhangi bir neden göstermeksizin ve sonraki tıbbi bakımım aksamadan bu çalışmadan çekilme kararı verebilirim. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince inceleneceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum. Bu koşullarla söz konusu çalışmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası gereği halinde tekrar okumam ve bilgi almam amacıyla bana verilmiştir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

• Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-4: GÖRSEL AĞRI SKORLAMASI (GAS)

Ağrının değerlendirilmesi

1) Ağrınızın şiddetini işaretleyiniz

X----- X
hiç yok dayanılmaz şiddette ağrı

2) Hastanın kendini genel değerlendirmesi

X-----X
çok iyi çok kötü

3) Doktorun hastayı genel değerlendirmesi

X-----X
çok iyi çok kötü

EK-5: WOMAC

AĞRI: Son 48 içinde kireçlenme nedeniyle eklemınızde hissettiğiniz ağrıyı düşünün.

SORU: Aşağıdaki durumlarda ne kadar ağrınız olduğunu belirtiniz.

- 1) düz bir zeminde yürürken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 2) merdiven çıkarken ve inerken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 3) gece yatağınızda iken ağrı uykunuzu bozan ağrı
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 4) oturur veya yatar haldeyken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 5) ayakta dururken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

TUTUKLUK: son 48 saat içinde kireçlenme nedeniyle eklemınızde hissettiğiniz tutukluğu düşününüz. (tutukluk, kireçlenen eklemınızı hareket ettirirken hissettiğiniz güçlük, yavaşlamadır.)

- 6) sabah uyandıktan sonra hissettiğiniz tutukluğun şiddetini belirtiniz.
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 7) günün ilerleyen saatlerinde oturduktan, yattıktan veya dinlendikten sonra hissettiğiniz tutukluğun şiddetini belirtiniz.
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

GÜNLÜK FAALİYETLERİ YAPARKEN YAŞANAN ZORLUKLAR (disabilite)

SORU: aşağıdakileri yaparken ne kadar güçlük çekiyorsunuz?

- 8) merdiven inerken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 9) merdiven çıkarken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 10) oturduğunuz yerden kalkarken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 11) ayakta dururken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 12) yere eğilirken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 13) düz zeminde yürürken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 14) arabaya veya otobüse binip inerken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 15) alışveriş yaparken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli
- 16) çoraplarınızı/dizaltı çoraplarınızı/ külotlu çoraplarınızı giyerken
0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

GÜNLÜK FAALİYETLERİ YAPARKEN YAŞANAN ZORLUKLAR (fonksiyon)

Son 48 saat içinde aşağıda belirtilen günlük fiziksel faaliyetleri yaparken kireçlenme nedeniyle eklemınızde yaşadığınız zorlukları düşününüz. Günlük faaliyetlerden kastedilen dolaşabilme ve ihtiyaçlarınızı karşılayabilme yeteneğinizdir.

17) yataktan kalkarken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

18)çoraplarınızı/dizaltı çoraplarınızı/ külotlu çorabınızı çıkartırken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

19) yatakta yatarken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

20)banyo küvetine girip çıkarken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

21) otururken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

22) tuvalete oturup kalkarken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

23) ağır ev işleri yaparken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

24) hafif ev işleri yaparken

0-yok 1- hafif 2-orta şiddette 3-şiddetli 4- çok şiddetli

EK-6: SF 36 SORGULAMA FORMU

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

a) Mükemmel b) çok iyi c) iyi d) orta e) kötü

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz

a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi

b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi

c) Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı

d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü

e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE AĞIR OLMAYAN SPORLARI YAPMAK gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlama oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örn daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örn çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığımız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi b) Biraz etkiledi c) Orta derecede etkiledi
d) Oldukça etkiledi e) Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi b) Biraz etkiledi c) Orta derecede etkiledi
d) Oldukça etkiledi e) Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sinirli bir insan oldunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendirmeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafata boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

a) Her zaman b) oğu zaman c) Bazen d) Nadiren e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz

	Kesinlikle doğru	çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum					
Sağlığım mkemmел					

EK-7: KELLGREN-LAWRENCE RADYOLOJİK SKOR
DERECELENDİRME SKALASI

0 Normal

1 Şüpheli (eklem aralığında şüpheli daralma ve olası osteofit oluşumu)

2 Hafif (kesin osteofit ve eklem aralığında olası daralma)

3 Orta (orta derecede çok sayıda osteofit, eklem aralığında kesin daralma, bir miktar skleroz ve kemik uçlarında olası deformite)

4 Şiddetli (büyük osteofitler, eklem aralığında belirgin daralma, belirgin skleroz ve kemik uçlarında kesin deformite)