



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**KADINLARDA PRİMER EL OSTEOARTRİTİ İLE
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ VE BEDEN
KOMPOZİSYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayça Ayşe AYTEKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent BÜTÜN

Antalya, 2017



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**KADINLARDA PRİMER EL OSTEOARTRİTİ İLE SERUM
LEPTİN DÜZEYLERİ VE BEDEN KOMPOZİSYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayça Ayşe AYTEKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent BÜTÜN

Antalya, 2017

TEŐEKKÜR

Bu tezin planlanmasında ve devamında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Bülent BÜTÜN'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Cahit KAÇAR'a, Prof. Dr. Tiraje TUNCER'e, Prof. Dr. Nilüfer BALCI'ya, Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT'a, Prof. Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN'a, Prof. Dr. Erdal GİLGİL'e, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan NUR'a;

Tezimin için gerekli laboratuvar ortamı, cihaz ve personel desteğini sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof Dr Mutay ASLAN'a ve Araştırma Görevlileri Dr Ebru Kıracı ve Dr Sabriye Kaya'ya;

Tezimin istatistiksel analizi için danışmanlık veren sayın Prof. Dr. Mehmet Ziya Fırat'a;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire, fizyoterapist ve sekreter arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, Uzm. Dr. Sevcan UĞUR'a

Her zaman yanımda olduğunu hissettiğim en büyük yardımcılarımla annem ve babama sevgilerimi ve

En içten teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoartrit	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Sınıflandırma	10
2.1.5. El Osteoartriti	11
2.2. Osteoartrit ve Adipokinler	18
2.2.1. Leptin	18
2.2.2. Osteoartrit Leptin İlişkisi	20
2.2.3. Leptinin Osteoartrit Patogenezindeki Yeri	20
2.2.4. El Osteoartriti ve Leptin	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
4. BULGULAR	29
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Veriler	29
4.2. Hasta Grubunun Semptom ve Radyolojik Bulguları	32
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Laboratuvar Bulguları	32
4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Kompozisyonu Ölçümleri	33
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Leptin Düzeyleri	35
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
7. ÖZET	49

8. ABSTRACT

51

9. KAYNAKLAR

53



SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACR:** Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology)
- BH:** Büyüme hormonu
- BMP:** Kemik morfojenik protein (Bone morphogenetic proteins)
- COX 2:** Siklooksijenaz 2 (Cyclooxygenase 2)
- DİF:** Distal interfalangeal
- DM :** Diabetes Mellitus
- ELİSA:** Enzim-bağlı immunosorbent yöntemi (The enzyme-linked immunosorbent assay)
- ESM:** Ekstraselüler Matriks
- EULAR:** Avrupa Romatizma Birliği (The European League Against Rheumatism)
- FGF:** Fibroblast türevi büyüme faktörü (Fibroblast derived growth factor)
- GAG:** Glikozaminoglikan
- G-CSF:** Granülosit koloni uyarıcı faktör (Granulocyte-colony stimulating factor)
- HPL:** Hiperlipidemi
- HT:** Hipertansiyon
- IGF:** İnsulin benzeri büyüme faktörü (Insulin like growth factor)
- IL:** İnterlökin
- IFN:** İnterferon
- İF:** İnterfalangeal
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- Kda:** Kilodalton
- KL:** Kellgren Lawrence Skalası
- KMK:** Karpometokarpal
- LDL:** Düşük dansiteli Lipoprotein (Low density lipoprotein)
- MKF:** Metakarpofalangeal
- MMP:** Matriks Metalloproteinaz
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- NO:** Nitrik oksit

NOs: Nitrik oksid sentetaz

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

OA: Osteoartrit

PDGF: Trombosit türevi büyüme faktörü (Platelet derived growth factor)

PG: Prostaglandin

PİF: Proksimal interfalangeal

RA: Romatoid artrit

TIMP: Doku metalloproteinaz inhibitörü (Tissue inhibitor of metalloproteinase)

TGF-B: Transforme edici büyüme faktörü- β (Transforming Growth Faktör B)

TNF- α : Tümör nekrotizan faktör- α (Tumor necrosis factor- α)

USG: Ultrasonografi

VAS: Vizüel Analog Skala

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Normal kartilaj ve osteoartritlik kartilaj	8
2.2. Osteoartritte patolojik değişiklikler	10
2.3. El osteoartritinin klinik ve radyografik özellikleri	14
2.4. Leptinin eklem kıkırdağı ve kondrositler üzerindeki etkisinin şematik gösterimi	22
3.1. Tanita MC 780 segmental vücut kompozisyonu analiz cihazı	26
4.1. Lojistik regresyon analizi sonucu el osteoartriti için olasılık oranları grafiği	37
4.2. Leptin konsantrasyonu ile VAS skoru korelasyon grafiği	39
4.3. Leptin konsantrasyonu ile KL skoru korelasyon grafiği	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. ACR Osteoartrit Sınıflandırması	11
2.2. Kellgren Lawrence Osteoartrit Sınıflaması	15
2.3. ACR el osteoartriti klinik kriterleri	16
3.1. ACR el osteoartriti klinik kriterleri	25
3.2. Kellgren Lawrence Osteoartrit Sınıflaması	27
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaşlarına göre karşılaştırılması	29
4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler ve bu verilerin karşılaştırılması	31
4.3. Hasta grubundaki kadınların ağrı dağılımı	32
4.4. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	33
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonlarının karşılaştırılması	34
4.6. Yaş gruplarına göre hasta ve kontrol leptin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	35
4.7. VKİ gruplarına göre hasta ve kontrol leptin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	36
4.8. Lojistik regresyon analizinden elde edilen veriler ile el osteoartriti için bağımsız risk faktörleri	37
4.9. Leptin konsantrasyonları ile vücut kompozisyonu korelasyon tablosu	38
4.10. Hasta grubunda elde tutukluk şikayeti ile serum leptin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	38

1. GİRİŞ

Osteoartrit eklem kıkırdağı, kemik, sinovyal membran ve eklem kapsülü gibi ekleme ait yapılarda biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize, sıklıkla ileri yaşlarda görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. Yaşlanan Dünya popülasyonu için önemli bir sağlık problemidir ve kişilerin yaşam kalitelerini belirgin şekilde etkilemektedir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, güçlü genetik komponente sahip multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1).

El osteoartriti oldukça sık görülen özellikle yaşlı popülasyonu etkileyen bir periferik eklem hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak son zamanlarda bazı genetik ve metabolik faktörlerin el osteoartriti ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bazı çalışmalar aşırı kiloluluk veya obezitenin diz ve kalça osteoartritinde olduğu gibi el osteoartriti için de risk faktörü olabileceğini göstermektedir (2-4). Bu durum obezite ile ilişkili osteoartrit patofizyolojisinde mekanik yüklenmenin yanında metabolik faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Araştırılan metabolik faktörlerin içerisinde leptin gibi yağ dokusu başta olmak üzere birçok doku tarafından salgılanabilen adipokinler yer almaktadır. Adipokinlerin metabolizma ve immunité üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Leptin ile osteoartrit ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar, diz osteoartriti üzerinde yoğunlaşmaktadır. Diz osteoartriti hastalarında serum ve sinoviyal sıvıda leptin düzeylerinin arttığı, bununla hastalık patogenezi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (5).

Leptin primer olarak beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenen sitokin benzeri yapıya sahip olan peptid yapıda bir hormondur. Serumdaki düzeyi vücut kitle indeksi ve yağ kitlesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Leptin ve diğer adipokinlerin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi romatizmal hastalıklarda inflamatuvar süreçte rol oynadığı gösterilmiştir (6). Leptinin osteoartrit hastalık sürecinde de sitokin benzeri etkisiyle hastalığın inflamatuvar sürecine katkıda bulunduğu, eklem kıkırdağının sentez ve yıkımını düzenlediği,

osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etkili olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (5, 7).

El eklemleri ağırlık taşıyıcı rolü olmaması nedeniyle obezite ile ilişkili osteoartrit patogenezinde adipokinlerin etkisini araştırmak için ideal bir hedef konumundadır. Bu çalışmada orta yaş ve üstü kadınlarda el osteoartriti ile serum leptin düzeyleri ve beden kompozisyonu arasındaki ilişki incelenecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoartrit

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarındaki kemiklerde osteofitik hipertrofi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde meydana gelen bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile karakterize dejeneratif eklem hastalığıdır (1).

OA dünyada en yaygın görülen artrittir ve geriatric popülasyondaki morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir (8, 9). Yaşam süresinin uzaması ve obezitenin yaygınlaşması ile birlikte prevalansı giderek artmaktadır.

OA'da eklemde oluşan patolojik değişiklikler eklem aralığının kaybı, eklem kıkırdağında fibrilasyon ve incelmeye, osteofit oluşumu, subkondral kemikte skleroz ve kistler, eklemde deformite oluşumu şeklinde özetlenebilir. Klinik olarak bunlara ağrı, eklem katılığı, tutukluk, kemik genişlemesi ve hassasiyet, sinovyal hipertrofi ve effüzyon, sınırlı eklem hareket açıklığı ve azalmış eklem fonksiyonu eşlik edebilir (10).

OA'da diz, kalça, omurga, 1. karpometakarpal (KMK) eklem, elin proksimal interfalangeal (PİF) ve distal interfalangeal (DİF) eklemleri sıklıkla etkilenen eklemlerdir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, güçlü genetik komponente sahip multifaktöriyel bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülür. Gelişmiş ülkelerin en önemli sağlık problemlerinden biridir (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

OA prevalansı; çalışılan toplumun yaş dağılımı, değerlendirilen eklem, değerlendirme yöntemi ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. 55 yaş üstü bireylerin %80'inde klinik yakınma olmasa bile radyolojik olarak OA tutulumu görülmektedir. Framingham çalışmasında 71-99 yaşları arasında olan 1041 kişi değerlendirilmiş, kadınların %32,7'sinde, erkeklerin ise %22,1'inde el OA'nın radyolojik bulguları tespit edilmiştir. Semptomatik OA sıklığının ise kadınlarda %11, erkeklerde %4 olduğu, en sık distal interfalangeal eklemlerin (DİF) tutulduğu görülmüştür (11). Kaçar ve arkadaşları semptomatik diz OA sıklığını kadınlarda %22,5, erkeklerde %8 olarak

belirlemişlerdir. Bu çalışmada Heberden nodullerinin kadınlarda %17,6 erkeklerde %10,5 sıklığında olduğu görülmüştür (12).

2.1.2. Risk Faktörleri

Yaş:

Yaş OA ile en güçlü ilişkisi olan risk faktörüdür. 25-35 yaş arasında OA görülme oranı %0,1 iken, 45-50 yaş arasında bu oran %7,7-14,3'e kadar yükselmektedir. 75 yaş üstü kişilerin %75'inde en az bir eklemde OA mevcuttur (1).

OA prevalansının yaşla birlikte artması, yaşlanma ile ortaya çıkan biyolojik değişikliklerin muhtemel bir sonucudur. Bunların içerisinde kondrositlerin büyüme faktörlerine verdiği yanıtın azalması ve kıkırdak dokusunda yaşa bağlı birikim gösteren bazı metabolik ürünlerin kondrositlerin sentez ve onarım yeteneklerini etkilemesi gösterilmektedir. Buna ek olarak, yaşlanma ile birlikte kas gücünde azalma ve nörolojik yanıtların yavaşlaması propriosepsiyonda azalmaya yol açmaktadır. İki durumda eklem koruyucu mekanizmaların bozulmasına neden olmaktadır (8).

Cinsiyet ve Hormonlar :

Kadınlarda OA gelişme riski erkeklere oranla 2 kat fazladır. 50 yaşından önce kadınlar için OA görülme sıklığı erkekler ile benzerdir. Ancak 50 yaşından sonra kadınlar belirgin olarak daha fazla etkilenirler (13). Dahası yaş artışı ile birlikte iki cins arasında görülen prevalans farkı giderek artmaktadır (14).

Postmenopozal kadınlarda OA insidansının yüksek olması, östrojen eksikliğinin hastalık riskini arttırdığını göstermektedir. Birkaç çalışmada östrojen replasman tedavisi ile diz ve kalça OA riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (13). Buna rağmen östrojenin OA üzerindeki koruyucu etkisi tartışmalı konular arasındadır.

Etnik Köken:

OA farklı ırk ve etnik gruplarda farklı insidans ve prevalansa sahiptir. Beijing ve Framingham çalışmalarında Çinli kadınlarda diz OA sıklığı beyaz kadınlara oranla daha sık saptanmış, kalça ve el OA'nın ise Çinlilerde daha az görüldüğü gösterilmiştir (15, 16). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma

afroamerikan kadınlarda diz OA görülme oranının beyaz kadınlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir (17). Bu etnik farklılıkların altta yatan genetik faktörler dışında vücut kitle indeksindeki toplumsal farklılıklar, beslenme faktörleri ve yaşam biçiminin etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir.

Genetik:

OA'da genetik geçişin önemli bir yere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Aile öyküsü ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar, ikiz çalışmaları ve nadir görülen genetik bozuklukların araştırılması ile birçok bulgu elde edilmiştir. Kromozom 2 , 4 ve 16'da saptanan mutasyonlar OA ile ilişkili bilinen mutasyonlardır. Tip II kollajen geni, vitamin D reseptör (VDR), östrojen reseptör- α (ESR1), transforme edici büyüme faktörü - β 1(TGF β 1), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF 1) genleri ise OA ile ilişkili genlerdir (18). Özellikle poliartiküler ve jeneralize OA tipinde genetik geçişin daha etkin olduğu düşünülmektedir.

Obezite:

Obezitenin özellikle diz OA için güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Eklem binen yük artışının yanında eklem biyomekaniğinde de bozulmaya yol açarak postür, yürüyüş ve lokomotor aktivitede değişikliklere neden olur. Ancak daha sonra açıklanacağı gibi obezite ve aşırı kilolularda el OA görülme sıklığının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar, tek nedenin yüklenme ve biyomekanik değişiklikler olamayacağını kanıtlamaktadır (2-4). Son zamanlarda obezite ve OA ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; obeziteye bağlı metabolik değişimler, anormal sitokin üretimi, akut faz reaktanı düzeylerinde artış ve adipoz doku kaynaklı inflamasyon aktivasyonu konuları gündemdedir (19).

Kemik Mineral Dansitesi:

Kemik mineral dansitesi artmış kişilerde OA sıklığının arttığı bilinmektedir. Yani osteoporoz ve OA arasında ters bir ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmalar kalça ve diz OA'larında görülen osteofitler ile kemik mineral dansitesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (1). Bazı çalışmalarda spinal OA'lı hastalarda artmış kemik mineral dansitesine rağmen vertabral kırık riskinin azalmadığı gösterilmiştir. El OA için ise kemik mineral dansitesi ve osteoporoz ile ilişkisi ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Hatta bazı çalışmalar el OA ile ilişkili olmadığını göstermektedir (20).

Beslenme:

Vitamin D eksikliğinin OA gelişimi ve radyografik progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca C vitamini, beta karoten ve E vitamininden zengin beslenmenin de OA riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1).

Fiziksel Aktivite ve Meslek:

Tekrarlayıcı özellikteki yüklenme ve travma, OA gelişme riskini artırır. Menopoz öncesinde fiziksel aktivite düzeyi yüksek olan kadınlarda hem radyolojik hemde semptomatik kalça ve diz OA sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Ülkemizde özellikle elle hamur açan kadınlarda omuzda; örgü, tığ işi ile uğraşan ev kadınlarında el parmaklarında osteoartritik değişikliklere sık rastlanmaktadır.

Eklem Dizilim Bozuklukları ve Travma:

Eklemdeki açılma değişiklikleri veya travma OA gelişme hızını arttırmaktadır. Eklem yüzeyinde uygunsuzluğa neden olan perthes hastalığı, femur başı epifiz kayması, doğumsal kalça çıkığı, kötü kaynamış intraartiküler kırıklar, patellanın tekrarlayan dislokasyonu gibi patolojilere sahip kişilerde erken yaşta OA gelişimi siktir (1).

2.1.3. Patogenez

OA'nın patogenezi konusundaki görüşler gün geçtikçe değişmektedir. Önceleri OA temel patogenetik mekanizmanın eklem kıkırdağında aşınma ve yırtılma olduğu dejeneratif bir süreç olarak değerlendirilmekteydi. Günümüzde ise çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerin tetiklediği, yıkım ve onarımın bir arada bulunduğu, metabolik olarak aktif ve dinamik bir süreç olarak düşünülmektedir. OA'nın moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin hastalık patogenezine katkısının olduğu düşünülmektedir.

Normal Eklem Kıkırdağının Yapısı

Eklem kıkırdağı, eklem hareketi için gerekli kayganlığı ve dayanıklılığı sağlayan, mekanik şok absorpsiyonu görevini gören özelleşmiş dokudur. Hyalin kıkırdak yapısındadır. Anöral, avasküler ve alenfatik bir yapıdır. Ekstrasellüler matriks (ESM) ve bu matriksin içerisinde dağılmış şekilde bulunan kondrosit

olarak isimlendirilen hücrelerden oluşur. Kondrositler ESM yapımını sağlar. Ayrıca kırıkta yıkımından sorumlu olan enzimleri, büyüme faktörlerini ve bazı sitokinleri sentezlerler. Eklem yüzeyinin korunabilmesi için kondrositlerin ESM içeriğindeki değişiklikleri algılaması ve buna matriks üretimi ile cevap vermesi gerekir. Büyüme faktörleri, interlökinler, matriks kompozisyonundaki değişiklikler, mekanik yüklenme, hidrostatik basınç değişiklikleri, hipoksi gibi bazı durumlar kondrositleri uyararak matriks üretiminde değişikliklere yol açarlar (1, 22).

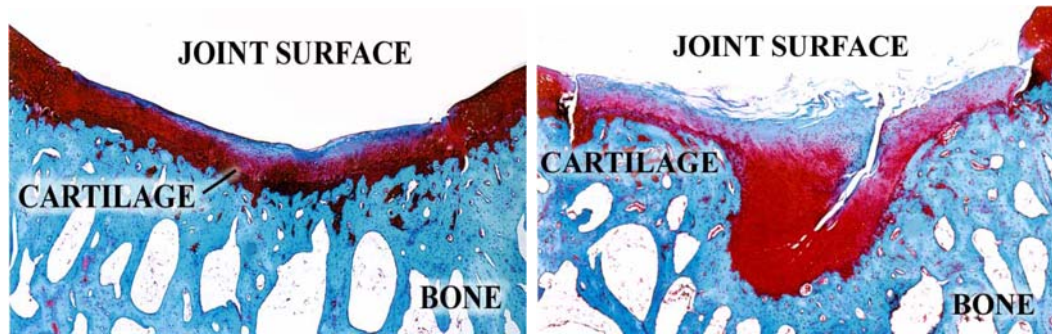
ESM, kırıkta %98'ini oluşturur. Büyük bir kısmı sudan oluşan ESM'nin geri kalan kısmında kollajen ve proteoglikanlar başta olmak üzere proteinler, lipid, fosfolipitler, glikoproteinler, kalsiyum tuzları bulunur. Eklem kırıktağının temel kollajeni Tip II kollajendir (%90-95). Proteoglikanlar ise glikozaminoglikan zincirlerinden oluşan, hidrofilik özellikte kompleks yapıda proteinlerdir. Kırıktağındaki proteoglikanları oluşturan ve proteoglikan zincirlerin birbirine bağlanmasını sağlayan glikozaminoglikanlar; hyalüronik asit, kondrotin sülfat, keratan sülfat, dermatan sülfattır. Matrikste bulunan proteoglikan kitlesinin %90'unu agregan adı verilen moleküllerden oluşturur. Agreganlar büyük ölçüde su bağlama kapasitesine sahiptirler. Kondrotin-4-sülfat, kondrotin-6-sülfat ve keratan sülfat moleküllerinden oluşurlar. Agreganlar hyalüronik asit ve diğer bağlantı proteinleri ile bağlanarak makromolekül agregatlarını oluştururlar. Bu yapılar proteoglikanları matriks içinde tutmaya ve dokunun deformasyonu sırasında yer değiştirmelerini önlemeye yararlar (1).

Fizyolojik koşullarda eklem kırıktağında bulunan matriks moleküllerinin sentezi ve yıkımı arasında bir denge mevcuttur. Bu denge kondrositlerin mekanik ve kimyasal faktörlere cevabı ile sağlanır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ve II (IGF-I ve II), büyüme hormonu (BH), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), interlökin-1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), interferon- γ , vitamin D, kemik morfojenik protein (BMP) kırıktağın metabolizması üzerine etkili olan faktörlerdir. Kondrositler ayrıca kollajenaz, jelatinaz, sitromelisin gibi matriks metalloproteinazları (MMP) ve katepsinleri salgılayarak kırıktağın yıkımını da meydana getirirler. Aynı zamanda

kondrositler doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) sentezleyerek bu enzimleri geri dönüşümsüz şekilde inhibe edebilirler (1, 23).

Osteoartritlik Eklemde Kıkırdak Değişiklikleri

Osteoartritlik eklemde meydana gelen değişiklikler üç dönemde incelenebilir. İlk dönemde matriksin makromoleküler yapısı bozularak su içeriği artar. Bu dönemde Tip II kollajen konsantrasyonu normal kalır. Proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu azalır. Glukozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu azalır. Bunu kıkırdak fibrilasyonuna ve çatlak oluşmasına neden olan kollajen yıkımı izler. Kollajen ağında minör kollajenler ile fibriller arasındaki bağların bozulmasıyla agregan moleküllerinde şişme meydana gelir. Tüm bu olayların sonucunda geçirgenlik artar. Bu durum su ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine yol açar ve matriksin sertliği, dayanıklılığı azalır. Bu değişiklikler dokunun mekanik hasara uğrayabilirliğini arttırarak kıkırdakın kompresyon ve mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine ve progresif kıkırdak kaybına yol açar. Proteoglikan kaybı eşik değere ulaştığında, başlangıçta artmış olan su içeriği normalin altına düşer. Morfolojik olarak eklem yüzeyinin büyük bir bölümü düzensizleşir. Çatlaklar giderek derinleşir ve subkondral kemiğe kadar ulaşır (24, 25).



Şekil 2.1. Normal Kartilaj ve Osteoartritlik Kartilaj

İkinci aşamada kondrositler doku hasarını, osmolarite ve elektrik yüklerindeki değişiklikler aracılığıyla algılayarak hızla hücresel yanıtı uyaran mediatörler salgırlar. Daha önce de bahsedildiği gibi matriks makromoleküllerinin sentezinde ve kondrositlerin proliferasyonunda anabolik ve mitojenik rolü olan büyüme faktörleri salgılanır. Ayrıca kondrositler mekanik ve kimyasal streslere

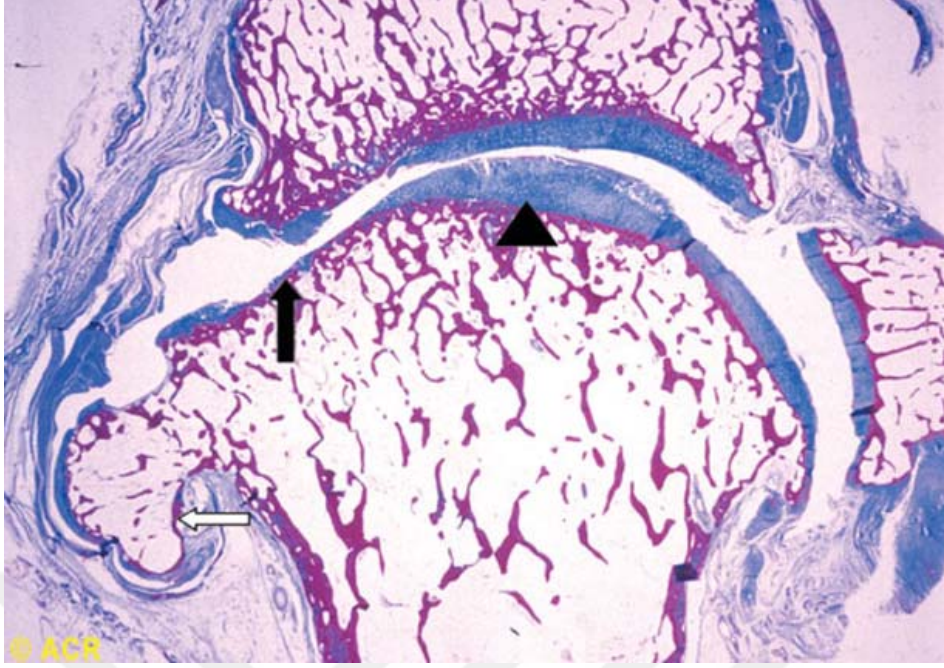
yanıt olarak nitrik oksit (NO) üretirler. NO hızla yayılır ve matriks makromoleküllerinin yıkımına yol açan IL-1'in salınımını indükler.

OA'daki kırıkta yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları (MMP) önemli rol oynamaktadır. Tip IX ve XI kollajenler ve diğer moleküllerin yıkımı tip II kollajen lif ağını destabilize edebilir. Enzimatik yıkımlar ile hasarlanmış matriks komponentleri temizlenir. Bu yıkım sürecinde daha önce matrikste saklı bulunan anabolik sitokinler matriks makromoleküllerinin sentezi ve kondrositlerin proliferasyonunu sağlamak üzere serbestleştirilir. OA gelişiminin bu ikinci evresinde tamir yanıtı proteazların katabolik etkisine karşı koyabilir ve bazen dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir yanıtı yıllarca sürebilir. Bazen hastalığın gidişini geçici de olsa durdurabilir. Stabilizasyon veya tamir girişiminin başarısız olması hastalığın üçüncü döneminin oluşumuna yol açar (24, 25).

Üçüncü dönemde progresif bir kırıkta kaybı meydana gelir. Dokuyu stabilize etme ve tamir çabaları yetersiz kalır. Kondrositlerin anabolik ve proliferatif yanıtlarında azalma söz konusu olur. Bu süreç kondrositlerin kaybindan çok anabolik sitokinlere kondrositik yanıtın düşüşü ile oluşmaktadır (1, 10, 26).

Subkondral Kemikte Değişiklikler ve Osteofit Oluşumu

Kırıkta yüzeyindeki yarıklar oluşması ve ekstrasellüler matriksin su içeriğinin azalması, subkondral kemiğin ağırlık taşıyan bölgedeki yük dağılımını değiştirir. Bunun sonucunda subkondral kemikte ve eklem kenarlarında yer alan kırıkta, periost ve sinovyal dokulardan yeni kemik yapılar olan santral ve marjinal osteofitler oluşur. Osteofitlerin üzeri Tip I kollajen içeriğinin daha yoğun olduğu kırıkta ile kaplıdır. Ayrıca subkondral kemikte osteoid kollajen matriksinin birikmesi ile subkondral skleroz oluşumu görülür. Subkondral skleroz oluşumunun görülmesi nedeni ile hala ilk değişikliklerin kemikte mi yoksa kırıkta mı görüldüğü konusunda tartışmalar mevcuttur (27, 28).



Şekil 2.2. Osteoartritte patolojik değişiklikler; uniform olmayan kıkırdak kaybı(ok başı ile gösterilmiş), subkondral kemik kalınlığında artış (siyah ok ile gösterilmiş) ve osteofit (beyaz ok ile gösterilmiş)

Sinovyum ve İnflamasyon

Osteoartritik eklemden sinovyal dokuda oluşan inflamasyonun hastalık patogenezinin katkısı bilinmektedir (29). Kondrositler, sinovyal hücreler, infiltratör mononükleer hücreler; proinflamatuvar sitokinler, proteinazlar, lipid mediyatörler ve NO gibi çözünebilir mediyatörleri salgılayarak inflamasyona katkıda bulunurlar. Subkondral osteoblastların da IGF-1, TGF- β , IL-6, lipid mediyatörler ve proteinazlar sentezleyerek inflamasyonda rol aldığı görülmüştür (30). Kıkırdak katabolizması ile ortaya çıkan ürünlerin sinovyal inflamasyonu tetiklerken inflamasyonun sinovyumdan salgılanan sitokinlerin kıkırdak katabolizmasını arttırdığı bilinmektedir. Bu durum kısır bir döngüye yol açmaktadır (28).

2.1.4. Sınıflandırma

OA etiyolojik nedenlere ve predispozan faktörlere bağlı olarak primer veya sekonder olarak sınıflandırılır. Primer (idiopatik) OA en sık görülen tipidir. Sekonder OA diyebilmek için tanımlanmış, altta yatan bir neden bulunması gerekmektedir. Fakat patolojik olarak primer OA'dan ayırt edilemez. ACR kriterlerine göre OA sınıflandırması Çizelge 2.1'de gösterilmiştir (31).

Çizelge 2.1. ACR Osteoartrit Sınıflandırması

ACR Osteoartrit Sınıflandırması
I. İdiopatik / Primer <ul style="list-style-type: none">A. Lokalize<ul style="list-style-type: none">a) Eller: Heberden ve Bouchard nodülleri, eroziv interfalangeal artrit (non-nodüler), skafometakarpal, skafotrapezialb) Ayaklar: Halluks valgus, halluks rijitus, kontrakte ayak parmakları (çekiç parmak), talonavikülerc) Diz: Medial kompartman, lateral kompartman, patellofemoral kompartmand) Kalça: Eksantrik (süperior), konsantrik (aksiyel, medial), diffüz (koksa senilis)e) Omurga: Apofizeal, intervertebral, spondiloz, ligamentöz (DISH)f) Diğer tek bölgeler: Omuz, temporomandibuler, sakroiliak, ayak bileği, el bileği, akromiyoklavikülerB. Jeneralize<ul style="list-style-type: none">a) Küçük ve omurgab) Büyük ve omurgac) Karma ve omurga
II. Sekonder <ul style="list-style-type: none">A. PosttravmatikB. Konjenital gelişimsel<ul style="list-style-type: none">a) Kemik displazisi: Epifizeal displazi, spondiloapofizeal displazib) Metabolik: Hemakromatozis, okranozis, Gaucher hastalığı, hemoglobinopatiler, Ehler-Danlos hastalığıC. Kalsiyum birikme hastalığı<ul style="list-style-type: none">a) Kalsiyum pirofosfatb) Apatit artropatic) Destruktif artropatiD. Diğer kemik ve eklem hastalıkları: Avasküler nekroz, RA, gut, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrosiz, osteokondritE. Diğer hastalıklar<ul style="list-style-type: none">a) Endokrin hastalıklar: DM, akromegali, hipotiroidizmb) Nöropatik artropati (Charcot eklemi)c) Mikst tip: Donma, Kashin-Beck hastalığı, Caisson hastalığı

2.1.5. El Osteoartriti

OA, elde genelde distal interfalangeal (DİF), proksimal interfalangeal (PİF) ve 1. karpometakarpal (KMK) eklemleri tutar. El OA'sında meydana gelen DİF eklemdaki sert doku genişlemesi Heberden nodülleri, PİF eklemdaki sert doku genişlemesi ise Bouchard nodülleri olarak adlandırılır. Hastalık genellikle etkilenen eklemlerde ağrıyla başlar. Yıllar içinde tekrarlayan ağrılı dönemler olur.

Bu dönemlerde etkilenen eklemlerde lokal bir inflamasyon meydana geldiğine dair ciddi kanıtlar mevcuttur. İnflamatuvar dönemde eklemlerde hassasiyet ve sıcaklık artışı görülebilir.

El OA'sı için major risk faktörleri içerisinde; 40 yaşın üzerinde olmak, kadın cinsiyet, genetik predispozisyon, aile hikayesinde el osteoartriti varlığı, mesleki travma, obezite, el eklemlerinde travma sayılabilir (32). Bunun dışında etnik köken, doğum kilosu, menarş yaşı, menopoz durumu, eklem laksitesi, kavrama gücü, ön kol ekstensör kas gücü, sigara kullanımı, kemik mineral dansitesi ile ilgili durumlar risk faktörleri arasında sayılabilir (33).

El OA'sı, çeşitli alt gruplara ayrılabilir (33).

1. Heberden, Bouchard nodülleri içeren form
2. Nodal OA
3. Nodal olmayan OA
4. Eroziv OA
5. Jeneralize OA
6. Başparmak tabanının (KMK eklemi) OA'sı

Heberden ve Bouchard nodülleri içeren formda DİF ve PİF eklemlerde sert, hareket etmeyen nodüller vardır. Bu nodüller radyolojik olarak bulgu vermeyebilir. Nodüllerin varlığı tanıda yeterlidir. Klinik olarak semptom vermesi gerekli değildir.

Nodal OA'da ise hastada Heberden ve/veya Bouchard nodülleri bulunmasının yanı sıra bunun radyolojik ve klinik bulguların varlığı gerekmektedir.

Nodal olmayan OA'da elde herhangi bir nodül yoktur. Fakat radyografik olarak osteoartrit mevcuttur.

Eroziv el OA'sı; ani başlangıçlı, belirgin ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık yaratan sabah tutukluğu, yumuşak doku şişliği, eritem gibi inflamatuvar bulgu ve semptomlara sahip hafif C reaktif protein (CRP) yüksekliğine neden olabilen ve interfalangeal (İF) eklemleri tutan el OA tipidir. Eroziv el OA'sında parmak uçlarında özellikle geceleri olan parestezi, Heberden ve Bouchard nodülleri, falanksların laterale subluksasyonu, İF instabilite görülebilir (34). Hastalık çoğunlukla intermittan ataklarla gider ve progresif eklem hasarı oluşur. Zamanla İF eklemlerde ankiloz oluşabilir.

Jeneralize OA ise el OA'sı ile birlikte başka eklemlerde de tutulumun olduğu tiptir.

Başparmak tabanının OA'sında ise birinci karpometakarpal eklem (KMK) tutulumu vardır. KMK eklem tutulumunun yanı sıra skafotrapezoid eklem tutulumu da olabilir (35, 36).

El Osteoartritinde Belirti ve Bulgular

Ağrı, el OA'sında de en sık görülen klinik semptomdur (10). Fakat radyografik bulguları ileri düzeyde olan OA'lı kişilerin yarısından azı ağrı tariflemektedir (11). Dolayısıyla ağrının nedenini sadece eklem harabiyetiyle açıklamak mümkün değildir. Sinovial sıvıya dökülen parçalara yanıt olarak artan sitokin seviyesi ve oluşan inflamasyon ve sinovial sıvının artışı ile birlikte eklem kapsülünün gerilmesi, ağrıya neden olan durumlar içerisinde sayılabilir (36).

Subkondral kemik üzerindeki yükün artışı, OA'da ağrıya neden olan en önemli faktörlerdendir. Subkondral kemik basınç altında kaldığında substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (cGRP) salgılanır. Bu peptidler ağrıya neden olur (37). Kemik kaynaklı ağrıya neden olan durumlardan bir tanesi de osteofitlerdir. Osteofitler, eklem kapsülünde gerilim yaratarak nosiseptörleri uyarır ve ağrıya neden olurlar (38).

OA'da tutukluk, sabah tutukluğu şeklinde veya uzun süre hareketsiz kalınmasının ardından ortaya çıkabilir. Fakat tutukluk genelde 30 dakikayı aşmaz. Dakikalar içerisinde geriler (36).

İnflamatuvar bulgular daha önce de bahsedildiği gibi OA'da ataklar şeklinde ortaya çıkabilir. Bu dönemde eklemlerde şişlik, hassasiyet, kızarıklık, ısı artışı saptanabilir.

El OA'sında sık rastlanılan bulgulardan biri de nodüllerdir. Heberden nodülleri, Bouchard nodüllerine göre daha sık görülür. En sık 2. ve 3. DİF'lerde sonra sırasıyla 4.ve 5. DİF'lerde saptanır (36).



Şekil 2.3. El osteoartritinin klinik ve radyografik özellikleri

El OA'sında parmak uçlarında zonklayıcı tarzda parestezi de sık karşılaşılan klinik bulgulardan biridir (32, 34).

Tutulan eklem ve OA'nın ciddiyetine göre kişinin günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma olabilir. El OA'sı olan kişilerde kalem tutma, yazı yazma, çeşitli materyalleri tutma gibi fonksiyonlar ağırlı hale gelecektir. Bu kişiler, elin sıkma ve kavrama fonksiyonlarında oldukça zorlanabilirler.

OA için tanı koydurucu laboratuvar testleri yoktur. İnflamatuvar dönemlerde hafif yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) saptanabilir.

OA'da en sık kullanılan görüntüleme yöntemi direkt grafilerdir. Direkt grafiler altın standart olarak kabul edilir. OA'da görülen radyolojik değişiklikler eklem aralığında daralma, osteofit oluşumu, subkondral skleroz, subkondral kistler ve kemik yüzeyindeki düzensizlikler olarak tarif edilebilir. Radyografik derecelendirmede çeşitli değerlendirme sistemleri öne sürülmüş olsa da en fazla kullanılan Kellgren Lawrence sınıflamasıdır (Çizelge 2.2). El OA'sında KL sınıflamasının kullanımının güvenilir olduğu ve araştırmalarda kullanılabileceği kanıtlanmıştır (39). Klinikte ise sık olarak kullanılmamaktadır.

Çizelge 2.2. Kellgren Lawrence Osteoartrit Sınıflaması

Kellgren Lawrence'a göre Osteoartrit Sınıflaması		
EVRE	SINIFLAMA	AÇIKLAMA
0	Normal	Osteoartrit özellikleri yok
1	Şüpheli	Küçük osteofit, eklem aralığında daralma şüpheli
2	Minimal	Kesin osteofit, bozulmamış eklem aralığı
3	Orta	Eklem aralığının orta derecede daralması
4	Şiddetli	Subkondral kemik sklerozu ile eklem aralığının ciddi derecede daralması

Bu radyografik sınıflama, diğer eklemlerdeki OA'lar için de kullanılmaktadır. Radyografi ile semptomlar arasında doğru orantılı bir ilişki mevcut değildir. Daha az semptomu olan bir kişide daha fazla radyolojik bulgu görülebilir veya radyolojik bulguları hafif olan hastalar daha semptomatik olabilir. Diz ve kalça ekleminde DİF eklemlerde görülen OA'ya göre klinik ile radyoloji arasında daha yakın korelasyon mevcut olduğu gösterilmiştir (40). Başka bir çalışmada ise el OA'sında osteofit varlığı ve eklem aralığı daralması ile ağrı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (41). Ayrıca ileri derecede radyografik bulguları olan hastalarda kavrama gücünün azaldığı gösterilmiştir (42).

Ultrasonografi (US) ile sinovyal hipertrofi, tendonda oluşan dejeneratif değişiklikler ve eklem effüzyonu değerlendirilebilir. US, OA'nın değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak kliniğin ve direkt grafilerin normal olduğu erken dönem OA hastalarının tanı ve tedavi planlanmasında faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (43).

Diğer görüntüleme yöntemleri içerisinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyonüklid sintigrafi, artrografi sayılabilir. MRG,

santral ve marjinal osteofitleri değerlendirmede direkt grafiden üstündür (44). Radyonüklid sintigrafi hassasiyeti fazla olan bir tetkik olması nedeniyle her türlü lokal patolojiyi tespit edebilir. El OA'sında grafi bulguları ortaya çıkmadan el eklemlerinde izotopların birikmesi, ilerleyen dönemlerde radyolojik bulgu ve osteofitlerin oluşacağıının habercisidir (45).

Osteoartrit Tanı Kriterleri

OA için Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından öne sürülen tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır(46). ACR diz, el ve kalça OA'sı için ayrı ayrı tanı kriterleri belirlemiştir. El OA'sı için belirlenen kriterler çizelge 2.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. ACR el osteoartriti klinik kriterleri

ACR El Osteoartriti kriterleri (klinik)	
1	Önceki ayın çoğu gününde el ağrısı, sızlama ve tutukluk
2	Seçilen 10 eklemin 2 veya daha fazlasında sert doku genişlemesi*
3	≤ 2 MKF ekleminde şişme
4	≥ 2 DİF ekleminde sert doku genişlemesi
5	Seçilmiş 10 el ekleminin ≥ 2 'sinin deformitesi*
El osteoartriti tanısı için yukarıdaki kriterlerden 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 3, 5'in birlikte görülmesi gerekmektedir.	
*Seçilmiş eklemler: Bilateral 2. ve 3. PİF eklemler, 2. ve 3. DİF eklemler ve 1. KMK eklemleri	

El Osteoartritinde Tedavi

65 yaş üzeri popülasyonda sık olarak görülen el OA engellilik yaratan durumlar arasındadır. Kişilerin %60-70'i, hastalıkla ilgili tedavi olanağı aramaktadır. Yapılan çalışmalar İF ve KMK eklem tutulumu olanlar arasında global ağrı skorunda büyük bir farklılık olmadığını, kavrama ve ince tutma becerilerinin benzer şekilde etkilendiğini göstermektedir. Dolayısıyla her iki eklemdaki tutulum da tedavi açısından benzer şekilde ele alınmalıdır. Nonsteroid

anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), topikal ajanlar, el ortezleri ve parmak splintleri, fizik tedavi modaliteleri, iş uğraşı tedavisi, fonksiyonel egzersizler, intraartiküler steroid uygulamaları, cerrahi uygulamalar el OA'sının tedavisinde uygulanabilecek olan yöntemlerdir (1).

Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR), diz ve kalça bölgesinden sonra el OA için kanıta dayalı çalışmalar ile belirli protokoller oluşturmuştur (47).

Buna göre;

1. El OA tedavisinde en uygun olan yaklaşım, farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımların kombine edilmesi ve her hasta için ayrı ayrı düzenlenmiş olarak kullanılmalıdır.

2. El OA tedavisi; lokalizasyon, risk faktörleri (yaş, cins, mekanik faktörler), OA tipi (nodal, erozif, travmatik), inflamasyon varlığı, yapısal değişikliklerin şiddeti, ağrının düzeyi, özürülük ve yaşam kalitesinde düşme derecesi, eşlik eden diğer hastalıklar, ilaç kullanımının varlığı ve hastanın istek ve beklentilerine göre kişiye özel olarak düzenlenmelidir.

3. El OA' sı olan tüm hastalar eklem korunmasını içeren eğitim almalı (kötü mekanik etkilerden nasıl sakınılır) ve beraberinde egzersiz programına (eklem hareket açıklığı ve kuvvetlendirme egzersizleri) sokulmalıdır.

4. Özellikle egzersizden önce bölgesel sıcak uygulaması (parafin veya sıcak paket) ve ultrason yararlıdır.

5. Başparmak tabanı OA' sı için splintleme önerilir. Ayrıca lateral açılanmayı ve fleksiyon deformitesini önleyen ve düzelten ortezler de kullanılmalıdır.

6. Özellikle hafif ve orta dereceli ağrılarda ve birkaç eklem tutulumunda sistemik tedavilerden çok, lokal tedaviler tercih edilmelidir. Topikal NSAİİ ve kapsaisin etkili ve güvenlidir.

7. Etkinliği ve güvenilirliğinden dolayı parasetamol (4 g/güne kadar) ilk seçenek olmalıdır. Tedaviye cevap alınan hastalarda uzun dönemde tercih edilecek analjeziktir.

8. Parasetamole yetersiz cevap veren hastalarda NSAİİ' ler etkili minimal dozda, en kısa süreli periyotta kullanılmalıdır. Hastanın gereksinimleri ve tedaviye yanıtı periyodik olarak değerlendirilmelidir. Gastrointestinal yan etki riski taşıyan hastalarda nonselektif NSAİİ' lerle birlikte gastroprotektif bir ajan

veya selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri kullanılmalıdır. Kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda COX-2 inhibitörleri kontrendikedir. Bu durumda bir nonselektif NSAİİ dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

9. Glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, avokado, soya fasulyesi, diaserein ve hyaluronat (SYSADOA) semptomatik etki ve düşük toksisiteye sahiptir. Ancak etki boyutları sınırlıdır. Uygun hastalar açık olarak belirlenmemiştir. Klinik olarak anlamlı miktarda yapıyı modifiye edici etkileri ve farmakoekonomik yönleri henüz tam olarak belirlenmemiştir.

10. Uzun etkili kortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonu OA'nın ağrılı alevlenmelerinde, özellikle trapeziometakarpal eklemdede etkilidir.

11. İnterpozisyon artroplastisi, osteotomi veya artrodez gibi cerrahi yöntemler şiddetli başparmak tabanı OA'sında etkindir. Konservatif tedavisi başarısız kalmış, ağrı ve özürülülüğü şiddetli olan hastalarda düşünölmelidir.

2.2. Osteoartrit ve Adipokinler

Obezite ile romatizmal hastalıklar arasındaki yakın ilişki son yıllarda birçok klinik ve deneysel araştırmaya konu olmaktadır. Obezitenin, özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde, eklemlerin mekanik yükünü arttırarak OA gelişmesine katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte son çalışmalar, OA ve romatoid artrit (RA) gibi bazı romatizmal hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde obezitenin mekanik etkilerin yanında beyaz yağ dokusundan salgılanan faktörlerin kritik bir role sahip olduğunu göstermiştir. (48). Önceleri sadece enerji depolama, fiziksel koruma ve ısı üretimi görevleri yaptığı düşünölen beyaz adipoz dokunun son yıllarda adipokinler, IL-1, IL-6 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve hormonların sentezini sağlayan metabolik olarak aktif bir endokrin organ olduğu gösterilmiştir (49). İlk tanımlanan adipokin leptindir. Bunu rezistin, visfatin, adinopektin, omentin vb. adipokinler izlemiştir.

2.2.1. Leptin

Leptin, tanımlanan ilk adiposit kökenli hormondur (50). İnsan leptini, kromozom 7q31.3 üzerinde bulunan obezite geni (ob) tarafından kodlanan 16-kDa'lık bir proteindir (51). Yağ dokusu dışında bağırsak, plasenta, meme bezleri,

gastrik epitel, iskelet, kas, beyin, eklem, kemik gibi dokulardan farklı miktarlarda leptin salgılanmaktadır (52). Bu hormon beyinde yaptığı uyarılar ile iştah düzenleyici görevi görür. Leptin salınımı arttığında iştah azalır, enerji tüketimi artar. Dolaşımdaki düzeyi vücuttaki adipoz doku miktarı ile doğru orantılıdır ve kalori alımındaki akut değişiklikler ile dalgalanma gösterir. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli role sahiptir (53). Kilo kaybı ile birlikte serum leptin düzeylerinde azalma meydana gelir (50).

Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da erkeklerde leptin düzeylerinin kadınlara göre daha düşük olmasına yol açmaktadır (54). Konuyla ilgili çalışmalarda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (55).

Leptin beyin ve çevre dokularda bulunan spesifik leptin reseptörlerine (OBRs) bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Diğer ismi diyabet geni(db) olan 4. kromozom üzerinde bulunan leptin reseptör geni; IL-6, G-CSF gibi sitokinlere ait reseptörlerin de yer aldığı sınıf I sitokin reseptör ailesi içerisinde yer almaktadır (53).

Beslenme ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan leptin hormonunun eksikliği veya reseptör direnci durumları, insanlarda obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır. Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, anjiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde temel etkileri geniş olarak gösterilmiştir(56).

Leptin ve diğer adipokinlerin romatizmal hastalıkların patogenezinin katkısı ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi son zamanlarda araştırılan konular arasındadır. RA hastalarında adipokinlerin sitokin benzeri etkisiyle inflamasyon ve immün regülasyonda önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (6). Leptinin RA'lı hastaların serumunda yüksek düzeyde bulunduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda leptin, RA için hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan ve son zamanlarda birçok çalışmaya konu olan çoklu biyo-belirteç hastalık aktivite (MBDA) skoru içerisinde yer alan parametrelerden birisidir (57).

2.2.2. Osteoartrit ve Leptin İlişkisi

Leptin ile OA ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar diz OA'sı üzerinde yoğunlaşmaktadır. Diz OA'lı hastalarda serum ve sinovyal sıvıda leptin düzeylerinin arttığı, bunun hastalık patogenezi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (5). Birçok alışma serum leptin düzeyleri ile diz OA arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (58-60).

Griffin ve ark. leptin, obezite ve OA ilişkisini incelemek üzere hayvan çalışmaları yapmışlardır. (61) Bu çalışmada leptin ve leptin reseptör geni defektif (ob/ob ve db/db) olan dişi farelerde obezite görülmesine rağmen diz OA insidansının artmadığı ve serum sitokin seviyelerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu durum leptin sinyalizasyon yolağının bulunmadığı veya bozulduğu durumlarda izole yağ dokusu artışının, sistemik inflamasyon ve diz OA gelişimi için yetersiz olduğunu göstermektedir. Yani obezite ile ilişkili OA patogenezinde yalnızca obezitenin varlığı hastalık gelişimi için yeterli bir durum değildir.

Leptin, OA hastalarından alınan sinovyal sıvılarda da tespit edilmiştir. Hatta bu hastalarda eklem sıvısındaki leptin düzeyinin serumdakinden fazla olduğu bulunmuştur (62). Eklem içerisinde yer alan kondrositlerin de leptin salgılama özelliğine sahip olduğu bilinmektedir. OA'lı hastalardaki kondrositler sağlıklı eklemde yer alan kondrositlere göre daha fazla leptin salgılamaktadır. Ayrıca Ku ve ark. alışmalarında sinovyal sıvıdaki leptin düzeylerinin diz OA radyografik evresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (63). Başka bir çalışmada sinovyal sıvı leptin konsantrasyonlarının OA hastalarında diz ve kalça ağrısıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

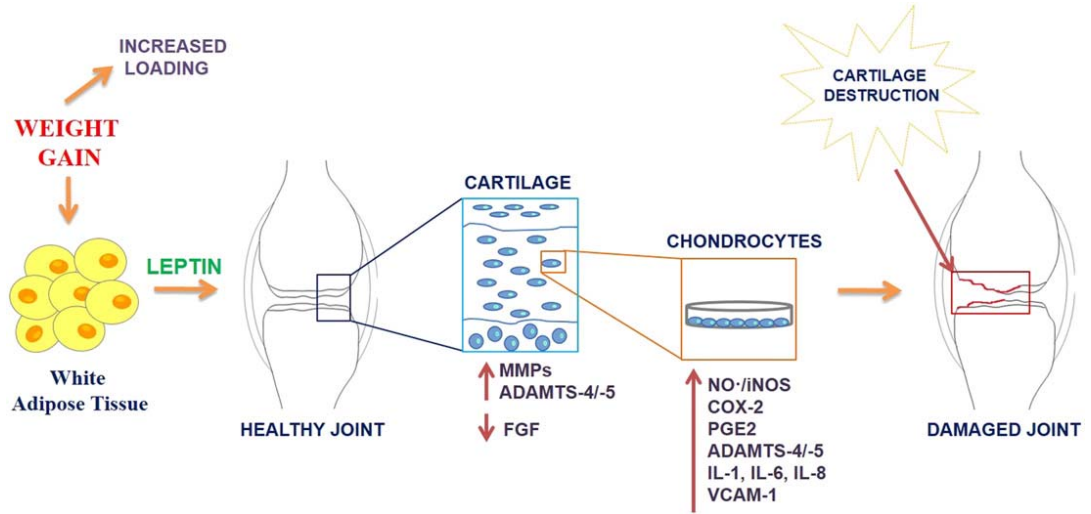
2.2.3. Leptinin osteoartrit patogenezindeki yeri

Yapılan birçok çalışma leptinin kıkırdak metabolizması ve inflamatuvar süreç üzerinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Sıçan diz eklemine in vivo şartlarda leptin enjeksiyonunun yapıldığı bir çalışmada enjeksiyondan 48 saat sonra kıkırdaktan alınan örneklerde MMP-2, MMP-9 ve katepsin D gibi katabolik enzimlerin üretiminin arttığı, bFGF(temel fibroblast büyüme faktörü) retiminin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 olarak

adlandırılan ve OA patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen iki önemli agregazın gen ekspresyonunun arttığı ve buna bağlı olarak proteoglikan moleküllerinin azaldığı gösterilmiştir (65). Ayrıca, Iliopoulos ve ark. (66) çalışmasında, OA'lı hastalardan alınan kırık dokusunda invitro şartlarda leptin ekspresyonu azaltıldığında, katabolik MMP-13 enzim düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar osteoartrit eklemlerde leptinin katabolik bir role sahip olduğunu doğrulamıştır.

Leptinin diğer romatizmal hastalıklarda da olduğu gibi OA patogenezinde inflamatuvar sürece katkı sağladığı bilinmektedir. Birçok çalışma leptinin etkisiyle artiküler kondrositler tarafından kırık yıkımına neden olan IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılandığını, VCAM-1(vasküler hücre adezyon molekülü) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttığını göstermiştir (67, 68). Ayrıca leptinin IF- γ ve IL-1 sitokinleri ile sinerjik etki göstererek kondrositlerde iNOS, PGE2, COX 2 üretimini tetiklediğini gösterilmiştir (69, 70). Böylece NO sentezini de arttırmaktadır. NO'nun apoptozu tetikleyerek kondrosit kaybına neden olan ve MMP aktivasyonu yaparak katabolik süreci tetikleyen bir proinflamatuvar madde olduğu bilinmektedir.

Bazı çalışmalarda leptinin kırık metabolizması üzerinde anabolik etkilerinin de bulunduğunu gösterilmiştir. Figenschau ve ark. (71) insan kondrosit kültürlerinde leptin salgılanması ile kondrositlerin çoğaldığını, proteoglikanların ve kollajen sentezinin arttığını göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da leptinin etkisi ile kondrositlerde çoğalma ve farklılaşmanın tetiklendiği, tip X kollajen üretiminin arttığı ve hücre iskeletinde remodeling meydana geldiği gösterilmiştir (72-74). Leptinin kırık metabolizması üzerindeki anabolik etkilerini gösteren bu araştırmalar erken OA sürecinde başlarda ortaya çıkan katabolik sürecin kompanse edici anabolik yanıtları tetiklediğini düşündürmektedir (71). Bu nedenle, leptinin hem proinflamatuvar hem de anabolik etkilere sahip olduğu söylenebilir.



Şekil 2.4. Leptinin eklem kıkırdağı ve kondrositleri üzerindeki etkisinin şematik gösterimi (53)

2.2.4. El Osteoartriti ve leptin

Obezite ve aşırı kiloluğun OA için risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. Ayrıca kilo vermenin de OA progresyonunu engellediği diz osteoartriti ile ilgili çalışmalarda gösterilmiştir (75). OA için biyomekanik faktörlerin tetikleyici etkisinin olduğu ve patogeneizde önemli bir yere sahip olduğu aşikardır. Ancak bu hastalığın kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmesi ve el gibi ağırlık taşımayan eklemlerde de meydana gelmesi hastalık patogenezinde metabolik faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir.

Daha önce de bahsedildiği gibi obezite ile artan beyaz adipöz doku ve bu dokudan salgılanan adipokinler, OA patogenezinde araştırılan metabolik faktörler arasındadır. Bu konuyla ilgili el eklemleri gibi mekanik yüklenmeye maruz kalmayan eklemlerin araştırılması, obezitenin biyomekanik etkisinden metabolik etkilerini ayırt edebilmemize yardımcı olacaktır.

Aslında el OA'sı ile obezite ilişkisi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir. Kalichman ve ark. (76) vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ile el OA'sı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Erlangga ve ark. (3) tarafından yayınlanan meta-analizde ise el OA ile vücut ağırlığı ve VKİ arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak yayınlanan çalışmaların kanıt düzeyi orta düzeydedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise VKİ ve vücut ağırlığı gibi antropometrik ölçümler yerine; adipöz doku miktarını daha iyi yansıtan bel

çevresi, bel kalça oranı ve vücut kompozisyonu ölçümleri ile OA arasındaki ilişkiler incelenmektedir. Visser ve ark. (77) özellikle yağ kitlesi, yağ yüzdesi ve bel-kalça oranının her iki cinsiyet için el OA'sı ile pozitif yönde bir korelasyona sahip olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada bu durumdan yola çıkılarak abdominal yağ dağılımındaki farklılıkların da hastalık için bir risk faktörü olabileceği üzerinde durulmuştur. Bunu belirlemek için abdominal MRG tetkiki kullanılmış ve ölçülen visseral yağ dokusu miktarlarının erkeklerde el OA'sı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Bunun aksine Duboeuf ve ark. (78) yaptığı çalışmada ise aksine el OA'sı ile visseral ve subkutan abdominal yağ dokusu ölçümleri arasında ilişki bulunmadığını göstermişlerdir. Son olarak yayınlanan bir çalışmada ise metabolik sendrom varlığı ve yağ kitlesi ölçümlerinin el OA'sı ile yakın bir ilişkisinin olduğu bulunmuştur (79).

El OA ve adipokinler üzerine yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır. İlk olarak leptin ve adiponektin gen polimorfizminin hastalık etiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezi 2010 yılında Hamalainen ve ark.'ın (80) yaptığı çalışmada ortaya konmuştur. Massengale ve ark.'nın 1000'den fazla kişi ile yaptıkları kesitsel çalışmada ise leptin ve el OA arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada, hastaların tanısı için ACR el osteoartriti kriterleri dışındaki semptomlar ve fizik muayeneden oluşan, bir algoritma tanımlanmıştır (81). Aynı grubun 2012 yılında yaptığı bir çalışmada ise leptin ve diğer adipokinlerin serum konsantrasyonları ve el OA'sının radyografik derecesi arasında ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ancak kronik el ağrısı olan hastalarda el ağrısının şiddeti ve serum leptin konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (82). Radyografik el OA'sı bulunan 164 hastanın 6 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada ise başlangıç serum leptin konsantrasyonları ile radyolojik progresyon arasında ilişki olmadığı bulunmuştur (83). Son olarak yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada ise radyografik el OA'sı olan hastaların serum leptin düzeyleri ile hastalık varlığı ve hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (84).

Yukarıda belirtilen çelişkili sonuçlara rağmen leptinin OA patofizyolojisinde lokal ve sistemik etkileriyle önemli bir yere sahip olduğu daha önce yapılan birçok hayvan çalışması ve klinik araştırmalarda gösterilmiştir. Özellikle kıkırdak

doku ve kondrositler üzerindeki katabolik etkileri nedeniyle leptin ve leptin reseptörleri gelecekte geliştirilebilecek tedavi yöntemleri için hedef konumunda olan moleküller arasındadır. Ayrıca diz OA ile ilgili çalışmalarda hastalık progresyonu ile ilişkili bulunması nedeniyle hastalığın takibinde değerlendirilebilecek bir biyomarker olabileceği düşünülmektedir (53).

Bu nedenle leptin ile OA arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için farklı bölgelerdeki osteoartrit tiplerinin değerlendirildiği daha fazla sayıda klinik ve prelinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Şubat 2017 tarihinden sonra Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran veya yataklı serviste takip edilen 40 yaş ve üzerindeki kadınlar değerlendirildi. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafınca belirlenen el OA klinik kriterlerine göre semptomatik el OA'sı mevcut olan 73 hasta çalışmaya alındı (çizelge 3.1). Kontrol grubuna ise el OA'sı bulunmayan 46 gönüllü alındı. RA, kondrokalsinozis, psoriatik artrit, hemokromatozis gibi sekonder el OA'ya yol açabilecek inflamatuvar romatizmal hastalık veya metabolik hastalık öyküsü; el ile ilgili geçirilmiş kırık öyküsü; kollajen doku hastalıkları; el cerrahisine ait herhangi bir operasyon öyküsü mevcut olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

Çizelge 3.1. ACR el osteoartriti klinik kriterleri

ACR El osteoartriti klinik kriterleri	
1	Önceki ayın çoğu gününde el ağrısı, sızlama ve tutukluk
2	Seçilen 10 eklemin 2 veya daha fazlasında sert doku genişlemesi*
3	≤2 MKF eklemden şişme
4	≥2 DİF eklemden sert doku genişlemesi
5	Seçilmiş 10 el ekleminin ≥2'sinin deformitesi*
El OA'sı tanısı için yukarıdaki kriterlerden 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 3, 5'in birlikte görülmesi gerekmektedir.	
*Seçilmiş eklemler: Bilateral 2. ve 3. PİF eklemler, 2. ve 3. DİF eklemler ve 1. KMK eklemleri	

Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Bunun için yaş, çalışma durumu, menopoz durumu, ince iş hikayesi (dikiş/nakış), mesleki travma öyküsü, diğer eklemlerde OA öyküsü, ailede OA öyküsü, ailede el OA öyküsü, ağrının şiddeti (VAS-vizüel analog skala ile değerlendirildi), ağrının eklemlerdeki dağılımı, tutukluk varlığı ve tutukluk süresi kayıt edildi. Mevcut hastalıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Fizik muayene bulguları kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı, beden kompozisyonu ölçümü için Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde bulunan bioimpedans analiz cihazı (Tanita MC 780 segmental vücut kompozisyonu analiz cihazı) kullanıldı (Şekil 3.1). Katılımcıların vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), tüm vücut yağ kütlesi, tüm vücut yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdesi, kas kütlesi, kas yüzdesi kayıt edildi. Katılımcıların boyları ayakta durarak ve ayakkabısız olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve beden kompozisyonu ölçümleri ise bioimpedans analiz cihazı ile üzerlerinde hafif giyecekler ve çıplak ayaklı olarak ölçüldü. Bel ve kalça çevresi ölçümü için esnemeyen, 150 cm'lik mezura kullanıldı. Bel çevresi için dünya sağlık örgütünün belirlediği ölçüm tekniği ile en alt kaburga kemiği ile krista iliaka arasında orta noktadan geçen çevre ölçüldü. Kalça çevresi için bireyin yanında durularak kalçada belirlenen en yüksek noktadan geçen çevre ölçüldü. Bel çevresi , kalça çevresi, bel kalça oranları kayıt edildi.

Şekil 3.1. Tanita MC 780 segmental vücut kompozisyonu analiz cihazı



Hasta ve kontrol gruplarından serum leptin konsantrasyonlarının ölçümü için 8 saatlik açlık kanı alındı. Kan örnekleri santrifüj edildikten daha sonra toplu olarak yapılacak ölçüm için -80 derece soğukluğundaki dolaplarda saklandı. Leptin için tüm örneklerin toplanması bitince serumlar Leptin (Sandwich) enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti kullanılarak çalışıldı ve leptin düzeyleri ng/ml cinsinden elde edildi.

Hasta ve kontrol grubuna ait hastane kayıt sisteminde bulunan laboratuvar sonuçlarından son 1 yıl içerisinde bakılmış olan Low density lipoprotein (LDL) (mg/dL), trigliserit (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), açlık kan şekeri (mg/dL), hbA1c (%) düzeyleri kayıt edildi. Hastalardan son 1 yıl içerisinde radyolojik görüntülemesi yapılmış olanlar radyolojik evre açısından değerlendirildi. Her iki eli de içeren anteroposterior direkt grafilerde, her bir hasta için sağda 15, sol 15 olmak üzere toplam 30 el eklemi değerlendirildi. Her eklem için Kellgren Lawrance (KL) sınıflamasına göre 0 ile 4 arasında puan verildi ve toplam skorları kayıt edildi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Kellgren Lawrence Osteoartrit Sınıflaması

Kellgren- Lawrence Osteoartrit Sınıflaması		
EVRE	SINIFLAMA	AÇIKLAMA
0	Normal	Osteoartrit özellikleri yok
1	Şüpheli	Küçük osteofit, eklem aralığında daralma şüpheli
2	Minimal	Kesin osteofit, bozulmamış eklem aralığı
3	Orta	Eklem aralığının orta derecede daralması
4	Şiddetli	Subkondral kemik sklerozu ile eklem aralığının ciddi derecede daralması
Değerlendirilen eklemler: 2-5 DİF (Distal interfalangeal eklem), 2-5 PİF (Proksimal interfalangeal eklem), 1. İF (İnterfalangeal eklem), 1-5 MKF (Metakarpofalangeal eklem), 1. TMK (Trapeziometakarpal eklem)		

Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.40 programı kullanıldı. Araştırmanın ölçümlle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterildi. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği anlaşıldı ve istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanıldı. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karsılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla kategorili değişkenler arasındaki farklılıkları bulabilmek amacıyla Kruskal-Wallis Varyans Analizi uygulandı. Bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için korelasyon analizi yapıldı. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma için ACR kriterlerine göre semptomatik el OA'sı bulunan 73 kadın hasta grubuna; el OA'sı bulunmayan 46 kadın kontrol grubuna alındı. Leptin konsantrasyonu ya da vücut kompozisyonu ölçümlerinde eksiklikler bulunan 22 hasta, 5 kontrol çalışma dışında bırakıldı.

İstatiksel analiz öncesinde hasta ve kontrol gruplarındaki kadınlar yaşlarına göre 40 ile 54 yaş arası, 55 ile 69 yaş arası, 70 yaş ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Vücut kitle indekslerine göre de 18 ile 24,99 arası normal kilolu, 25 ile 29,99 arası aşırı kilolu, 30 ile 34,99 arası 1. derece obez, 35 ile 39,99 arası 2. derece obez, 40 ve üzeri morbid obez şeklinde 5 gruba ayrıldı. 2. derece obez ve morbid obez grubunda hasta sayısının az olması nedeniyle 4. ve 5. gruplar birleştirildi.

4.1. Hasta ve kontrol gruplarındaki demografik veriler

Hasta grubunun yaş ortalaması (\pm standart sapma) $64,96 \pm 9,06$ kontrol grubunun yaş ortalaması ise $51,51 \pm 8,09$ idi. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$).

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaşlarına göre karşılaştırılması

	Hasta grubu					Kontrol grubu					P değeri
	Ort.	Std Sap.	Medyan	Min	Max	Ort.	Std Sap.	Medyan	Min	Max	
Yaş (yıl)	64,96	9,06	65	48	84	51,51	8,09	48	41	70	0,000

Hasta grubunun %52,94'ü ev hanımı, %45,10'u emekli, %1,96'sı çalışan iken; kontrol grubunun %43,90'ı ev hanımı, %46,34'ü çalışan, %9,76'sı emekliydi. Hasta grubundaki kadınların %96,08'inin postmenapozal; kontrol grubundakilerin ise %47,78'inin postmenapozal, %34,15'inin premenapozal, %17,07'sinin perimenapozal dönemde olduğu kayıt edildi. Menapoz durumu açısından karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,0001$).

Hasta grubunun %56,86'sında ince iş (dikiş/nakiş) ile uğraşma öyküsü mevcut iken, kontrol grubunda bu oran %46,34 olarak kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında ince iş hikayesi öyküsü varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,3153$).

Hasta grubunun %45,10'unda el OA'sına neden olabilecek mesleki travma öyküsü mevcut iken; bu oran kontrol grubunda %26,83 olarak bulundu. Hasta grubunda mesleki travma öyküsü mevcut olan 23 hastanın 3'ü terzi, 10'u tarım ve bahçe işleri ile uğraşan, 2'si aşçı, 5'i temizlik personeli, 3'ü halı dokuması ile geçmişinde uğramış olan kişiler olarak kayıt edildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre mesleki travma öyküsü olan kişi sayısı daha yüksek bulunmakla birlikte anlamlı fark saptanmadı ($p=0,0712$).

Hasta grubunun %82,35'inin diğer eklemlerinde de OA mevcut iken, bu oran kontrol grubunda %43,90 olarak bulundu. Diğer eklemlerde OA varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($P=0,0001$). Kalça, diz ve omurgada OA mevcudiyeti için tek tek değerlendirildiğinde ise hasta grubunda diz ve omurgada OA'sı bulunan kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,0012$; $p=<.0,0001$). Kalçada OA varlığı açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,5670$).

Ailede OA hikayesi açısından hasta grubu ile kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p=0,1576$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre ailede el OA hikayesi bulunan kişi sayısı anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,0001$).

Sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,2690$). Özgeçmiş sorgulandığında hasta grubunda diyabetes mellitus (DM) , hipertansiyon (HT) öyküsü mevcut olan kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,008$; $p=0,001$). Hiperlipidemi (HPL) ve koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,221$; $p=0,157$).

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler ve bu verilerin karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	N	%	N	%	
Çalışma durumu					
Ev hanımı	27	52,94	18	43,90	
Emekli	23	45,10	4	9,76	
Çalışan	1	1,96	19	46,34	
Menapoz durumu					
Premenapoz	2	3,92	14	34,15	<,0001
Perimenapoz	.	.	7	17,07	
Postmenapoz	49	96,08	20	48,78	
İnce iş(dikiş/nakış)					
var	29	56,86	19	46,34	0,3153
yok	22	43,14	22	53,66	
Mesleki travma					
var	23	45,10	11	26,83	0,0712
yok	28	54,90	30	73,17	
Diğer eklemlerde osteoartrit					
var	42	82,35	18	43,90	0,0001
yok	9	17,65	23	56,10	
Kalça osteoartriti	4	7,84	2	4,88	0,5670
Diz osteoartriti	31	60,78	11	26,83	0,0012
Omurgada osteoartrit	34	66,67	10	24,39	<,0001
Ailede osteoartrit					
var	37	72,55	24	58,54	0,1576
yok	14	27,45	17	41,46	
Ailede el osteoartriti					
var	37	72,55	24	58,54	0,0001
yok	14	27,45	17	41,46	
Sigara					
Hiç kullanmamış	41	80,39	27	65,85	0,2690
Daha önce kullanmış	8	15,69	12	29,27	
Kullanıyor	2	3,92	2	4,88	
Özgeçmiş					
Diyabetes mellitus(var)	15	29,41	3	7,32	0,008
Hipertansiyon(var)	24	47,06	6	14,63	0,001
Hiperlipidemi(var)	43	84,31	38	92,68	0,221
Koronar arter hastalığı(var)	46	90,20	40	97,56	0,157

4.2. Hasta grubunun semptom ve bulguları

Hasta grubundaki kadınların semptomları değerlendirildiğinde çoğunun sağ DİF ve sol DİF eklemlerde ağrısının mevcut olduğu (sırasıyla %92,6; 90,2), hastalardaki ağrı skoru ortalamasının (\pm standart sapma) $5,98\pm 1,88$ olduğu kayıt edildi. Tutukluk şikayeti ise %66,67'sinde mevcuttu. Radyolojik olarak değerlendirilen 42 hastanın KL skoru ortalama (\pm standart sapma) $72,21\pm 16,42$ olarak hesaplandı.

Çizelge 4.3. Hasta grubundaki kadınların ağrı dağılımı

	Sağ DİF ağrı		Sağ PİF ağrı		Sağ MKF ağrı		Sağ KMK ağrı	
	N	%	N	%	N	%	N	%
var	47	92,16	25	49,02	3	5,88	13	25,49
yok	4	7,84	26	50,98	48	94,12	38	74,51
	Sol DİF ağrı		Sol PİF ağrı		Sol MKF ağrı		Sol KMK ağrı	
	N	%	N	%	N	%	N	%
var	46	90,20	25	49,02	3	5,88	14	27,45
yok	5	9,80	26	50,98	48	94,12	37	72,55

4.3. Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar bulguları

Hasta ve kontrol gruplarına ait 1 yıl içerisinde bakılmış olan LDL (Low density lipoprotein) (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), trigliserit (mg/dL), açlık glukozu (mg/dL) ve hbA1c (%) değerleri kayıt edildi. Hasta grubunda 36, kontrol grubunda 23 kadına ait LDL sonucu mevcuttu. İki grup arasında LDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($P=0,901$). Hasta grubunda 38, kontrol grubunda 23 kadına ait trigliserit sonucu mevcuttu. İki grup arasında trigliserit düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($P=0,562$). Hasta grubunda 29, kontrol grubunda 20 kadına ait total kolesterol sonucu mevcuttu. İki grup arasında total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($P=0,222$).

Hasta grubunda 38, kontrol grubunda 25 kadına ait açlık glukoz sonucu mevcuttu. İki grup arasında açlık glukozu düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,166). Hasta grubunda 19, kontrol grubunda 15 kadına ait hbA1c sonucu mevcuttu. Hasta grubunun hbaA1c ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (P=0,016).

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması (TG: Trigliserit, TK: Total kolesterol, AG: Açlık glukozu)

	Hasta grubu					Kontrol grubu					P değeri
	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	
LDL (mg/dl)	122,9	26,5	118,00	64	183	122,8	27,13	117,00	86	198	0,901
TG (mg/dl)	140,3	59,3	140,50	41	308	150,8	59,4	148,00	66	280	0,562
TK (mg/dl)	212,9	34,2	215,00	93	284	204	38,0	200,50	103	290	0,222
AG (mg/dl)	95,21	18,3	93,00	71	137	88,2	11,2	89,00	72	112	0,166
hbA1c (%)	5,95	0,54	5,80	5,4	7,30	5,56	0,34	5,50	5,1	6,30	0,016

4.4. Hasta ve kontrol grubunda antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu ölçümleri

VKİ ortalaması (\pm standart sapma) hasta grubunda $30,33\pm 4,26$; kontrol grubunda $29,49\pm 4,85$ olarak bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubu vücut ağırlığı, VKİ ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,875$; $p=0,225$). Kontrol grubunun boy ortalaması hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,048$).

İki grup arasında bel çevresi ve bel kalça oranı ölçümü ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,301$; $p=0,396$).

Vücut kompozisyonu ölçümlerinden tüm vücut yağ yüzdeleri açısından iki grup arasında düşük düzeyde anlamlı fark saptandı (p=0,043). Hasta grubunda vücut yağ yüzdesinin daha yüksek olduğu bulundu. Tüm vücut yağ kütlesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,192; p=0,212; p=0,109).

Kontrol grubunda kas yüzdesi hasta grubuna göre daha yüksek bulundu (p=0,043). Kas kütleleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (p=0,226).

Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonunun karşılaştırılması (VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, Bel Ç.: Bel çevresi, Bel/kalça: Bel kalça oranı, Kas%: Kas yüzdesi, Yağ%: Yağ yüzdesi, Gövdeyağ%: Gövde yağ yüzdesi)

	Hasta grubu					Kontrol grubu					P değeri
	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	
VA(kg)	72.35	10.72	73.90	43.10	93.40	72.62	13.08	71.30	53.30	110.00	0.875
Boy(cm)	1.54	0.05	1.55	1.39	1.65	1.57	0.06	1.56	1.45	1.70	0.048
VKİ(kg/m ²)	30.33	4.26	30.80	20.50	38.00	29.49	4.85	29.00	22.90	41.50	0.225
Bel Ç.(cm)	94.76	10.67	96.00	73.00	118.00	93.02	10.91	95.00	74.00	122.00	0.301
Bel/kalça	0.84	0.06	0.85	0.69	1.01	0.85	0.06	0.87	0.71	0.96	0.396
Kas(kg)	42.21	4.93	42.60	29.40	54.00	43.69	5.87	44.00	34.20	58.40	0.226
Kas%	58.81	4.94	58.61	49.87	72.01	60.70	4.17	60.99	52.00	67.72	0.037
Yağ(kg)	27.86	6.88	28.50	12.10	39.80	26.77	7.76	26.10	15.80	48.50	0.192
Yağ%	38.03	5.20	38.30	24.10	47.40	36.17	4.34	35.70	28.80	45.20	0.043
Gövdeyağ(kg)	12.76	3.34	12.80	4.80	19.80	12.12	3.61	12.00	6.80	20.80	0.212
Gövdeyağ%	32.79	5.70	32.60	17.60	43.50	30.96	4.96	31.30	19.60	39.90	0.109

4.5. Hasta ve kontrol gruplarında leptin ölçümleri

Hasta grubunun serum leptin konsantrasyonu ortalaması (\pm standart sapma) $17,73\pm 8,46$ ng/ml, kontrol grubunun serum leptin konsantrasyonu ortalaması ise $16,37\pm 6,54$ ng/ml olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarında serum leptin konsantrasyonu ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,414$).

Daha önce yaş gruplarına ayrılmış olan kadınlar, leptin konsantrasyonları açısından değerlendirildiğinde; hiçbir yaş grubundaki hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Yaş gruplarına göre hasta ve kontrol leptin konsantrasyonlarının karşılaştırılması (Y1: 40-54 yaş arası, Y2: 55-69 yaş arası, Y3: 70 yaş üstü)

	Hasta grubu						Kontrol grubu						P değeri
	N	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	N	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	
Y1 ng/ml	9	14,53	9,06	11,87	4,97	29,86	29	17,36	6,40	17,00	6,39	31,66	0,210
Y2 ng/ml	22	17,74	8,64	18,24	3,28	38,66	11	14,73	6,26	13,43	7,53	26,82	0,302
Y3 ng/ml	20	19,15	8,02	18,89	6,72	36,06	1	5,73	,	5,73	5,73	5,73	0,099

Daha önce vücut kitle indeksi ölçümlerine göre gruplara ayrılmış olan kadınlar, leptin konsantrasyonları açısından değerlendirildiğinde; normal kilolu olanlarda hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0,028$). Aşırı kilolu ve obez olanlarda ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. VKİ gruplarına göre hasta ve kontrol leptin konsantrasyonlarının karşılaştırılması (VKİ 1:18-24,99 , VKİ 2: 25-29,99 ,VKİ 3: 30-34,99 ,VKİ 4: ≥ 35)

	hasta						kontrol						P değeri
	N	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	N	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	
VKİ 1 ng/ml	5	6,86	3,90	5,88	3,28	13,46	8	13,40	4,24	15,18	5,73	17,72	0,028
VKİ 2 ng/ml	17	16,16	7,85	16,92	6,23	38,66	15	13,50	4,75	12,80	7,53	24,89	0,282
VKİ 3 ng/ml	21	19,10	7,87	18,92	8,66	36,06	14	20,12	7,63	20,72	6,39	31,66	0,613
VKİ 4 ng/ml	8	24,25	6,33	23,30	17,30	35,54	4	19,92	4,87	19,06	15,07	26,46	0,234

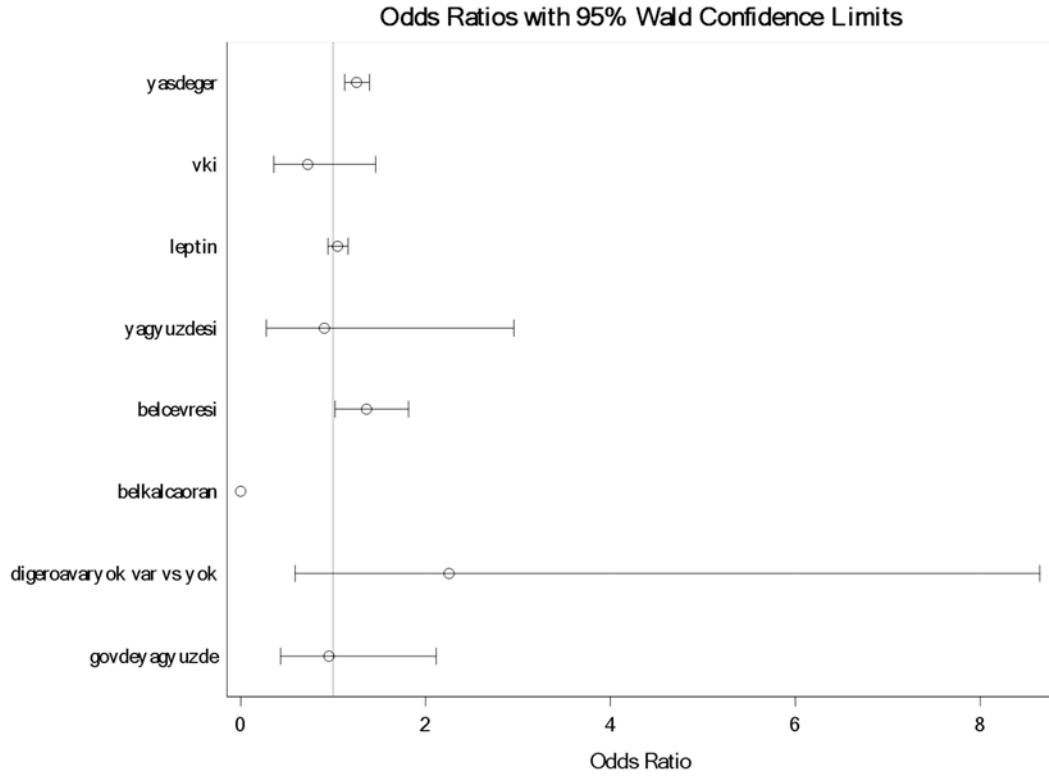
Serum leptin konsantrasyonları, antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu ölçümleri ile el OA arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizinde vücut kitle indeksi, yaş, diğer eklemlerde OA varlığı OA gelişimi için potansiyel risk faktörü olması nedeniyle karıştırıcı değişkenler olarak kabul edildi. Yapılan analizde diğer değişkenlerden bağımsız olarak serum leptin konsantrasyonları ile el OA arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=1,048$; $p=0,3761$). Bel çevresi ile el OA arasında ise pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=1,362$; $p=0,0348$). Bel kalça oranı ile el OA arasında ise negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r<0,001$; $p=0,0048$)

Tüm vücut yağ yüzdesi, gövde yağ yüzdesi ile el OA arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,8696$; $p=0,9105$).

Çizelge 4.8. Lojistik regresyon analizinden elde edilen veriler ile el osteoartriti için bağımsız risk faktörleri

	olasılık oranı (odds ratio)	%95 güven aralığı		p değeri
Yaş	1,254	1,128	1,395	<,0001
VKİ	0,726	0,360	1,463	0,3699
Diğer eklemlerde osteoartrit varlığı	2,254	0,588	8,645	0,2360
Leptin	1,048	0,945	1,163	0,3761
Bel çevresi	1,362	1,022	1,815	0,0348
Bel kalça oranı	<0,001	<0,001	<0,001	0,0048
Vücut yağ yüzdesi	0,906	0,278	2,956	0,8696
Gövde yağ yüzdesi	0,955	0,432	2,114	0,9105

Şekil 4.1. Lojistik regresyon analizi sonucu el osteoartriti için olasılık oranları (odds ratios) grafiği



Tüm katılımcıların leptin konsantrasyonları ile VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı, vücut yağ yüzdesi, gövde yağ yüzdesi değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (Çizelge 4.9)

Çizelge 4.9. Leptin konsantrasyonları ile vücut kompozisyonu korelasyon tablosu

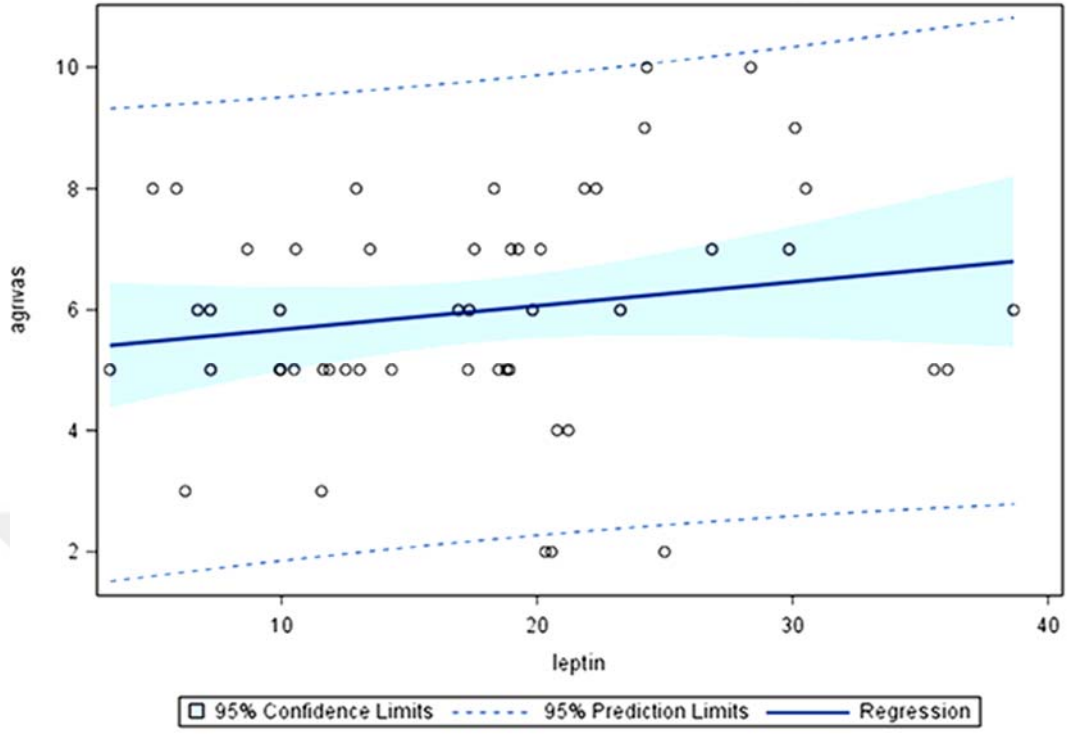
	leptin	VKİ	Bel çevresi	Bel kalça oranı	Vücut yağ yüzdesi	Gövde yağ yüzdesi
	r/p	r/p	r/p	r/p	r/p	r/p
Leptin	1	0,44997 <,0001	0,35813 0,0005	0,09261 0,3799	0,55579 <,0001	0,53466 <,0001
VKİ	0,44997 <,0001	1	0,82217 <,0001	0,29530 0,0043	0,78076 <,0001	0,55227 <,0001
Bel çevresi	0,35813 0,0005	0,82217 <,0001	1	0,71488 <,0001	0,67426 <,0001	0,49533 <,0001
Bel kalça oranı	0,09261 0,3799	0,29530 0,0043	0,71488 <,0001	1	0,20772 0,0469	0,12380 0,2397
Vücut yağ yüzdesi	0,55579 <,0001	0,78076 <,0001	0,67426 <,0001	0,20772 0,0469	1	0,94124 <,0001
Gövde yağ yüzdesi	0,53466 <,0001	0,55227 <,0001	0,49533 <,0001	0,12380 0,2397	0,94124 <,0001	1

Hasta grubunda tutukluk şikayeti var olan ve olmayanlar arasında leptin konsantrasyonları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,610$). Hasta grubunda ağrı şiddeti ile serum leptin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi göstermek üzere yapılan korelasyon analizinde VAS skoru ile leptin arasında ilişki saptanmadı ($p=0,2174$)(Şekil 4.2). Hasta grubunun radyolojik evresi ile serum leptin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi göstermek üzere yapılan korelasyon analizinde KL skoru ile leptin arasında ilişki saptanmadı ($p=0,2174$)(Şekil 4.3).

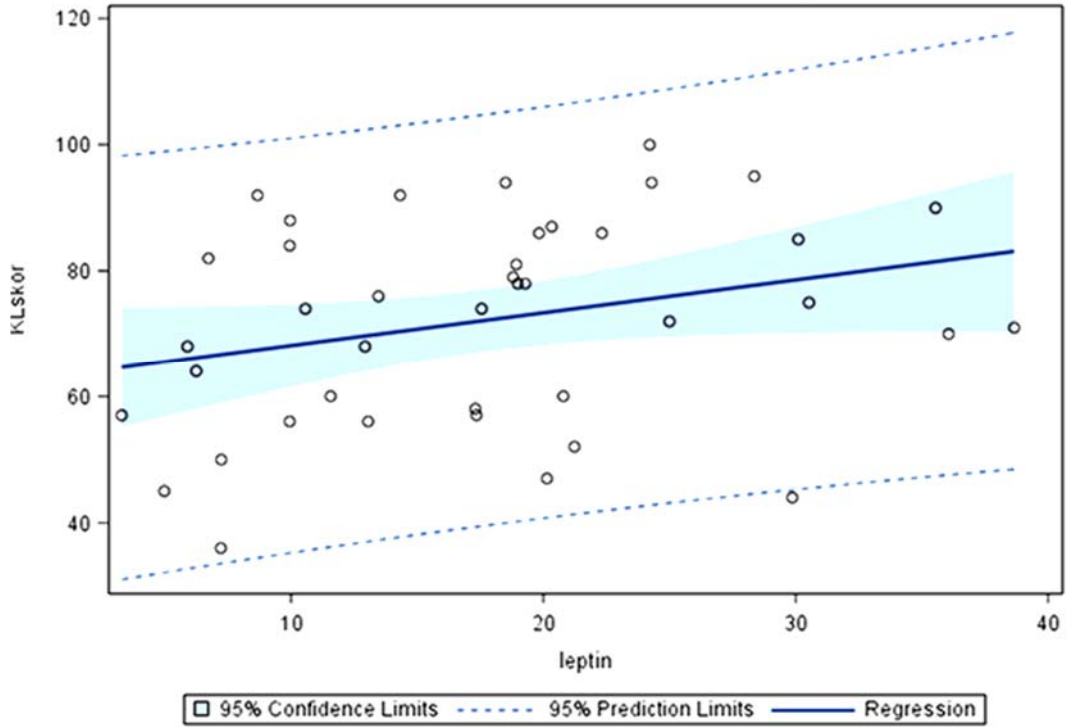
Çizelge 4.10. Hasta grubunda elde tutukluk şikayeti ile serum leptin düzeylerinin karşılaştırılması

	N	Ort.	Std Sap	Medyan	Min	Max	p değeri
Tutukluk yok(ng/ml)	17,00	18,68	8,60	18,80	4,97	36,06	0,610
Tutukluk var(ng/ml)	34,00	17,25	8,48	17,45	3,28	38,66	

Şekil 4.2. Leptin konsantrasyonu ile VAS skoru korelasyon grafiği



Şekil 4.3. Leptin konsantrasyonu ile KL skoru korelasyon grafiği



5. TARTIŞMA

El OA yaşlı popülasyonda sık görülen, yaşam kalitesini etkileyen ve engelliliğe yol açan bir hastalıktır (1). Amerika'da yaşlı popülasyonda semptomatik el OA sıklığının kadınlarda %11, erkeklerde % 4 olduğu olduğu bulunmuştur (11). 2003 yılında ülkemizde yapılan 655 kişilik bir çalışmada 50 yaş üzerinde Heberden nodüllerinin kadınlarda %17,6, erkeklerde %10,5 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (12).

OA patofizyolojisinde suçlanan birçok faktör bulunmakla beraber hastalık etiopatogenezine katkıda bulunan biyomekanik ve metabolik faktörleri açıklamak için birçok çalışma yapılmaktadır. Obezitenin özellikle diz OA'sında biyomekanik etkileriyle önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak bazı çalışmalar aşırı kiloluluk veya obezitenin diz ve kalça OA'sında olduğu gibi el OA için de risk faktörü olabileceğini göstermektedir (2-4). Bunun yanında, çeşitli adipokinlerin hastaların plazma ve sinovyal sıvılarında kontrol grubuna göre yüksek bulunması, akla metabolik faktörlerin de patofizyolojide rol oynayabileceğini getirmektedir. Leptin, OA patofizyolojisinde etkisi olduğu düşünülen bir yağ dokusu hormonudur. Bugüne kadar leptin OA ilişkisini göstermek üzere yapılan çalışmalar diz OA üzerinde yoğunlaşmaktadır. Leptinin el OA'sındaki rolünü araştırmak amacı ile yapılan az sayıda çalışma mevcuttur ve ortaya çıkan sonuçlar çelişkilidir.

Bizim çalışmamızda orta yaş ve üstü kadınlarda el OA ile beden kompozisyonu ve el OA ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması (\pm standart sapma) $64,96 \pm 9,06$; kontrol grubunun yaş ortalaması ise $51,51 \pm 8,09$ idi. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki farkın, OA'nın daha çok yaşlı popülasyonda görülmesi ve yaşın OA hastalığı için bilinen en önemli risk faktörü olması nedeniyle olabileceği düşünüldü. Massengale ve ark.'nın leptin ve el OA ilişkisi üzerine yaptığı yaptığı çalışmada da hasta popülasyonundaki kadınların yaş ortalamalarının bizim çalışmamızdakine benzer

şekilde $63,5\pm 8,3$; Erlangga ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 60 ± 7 olduğu görüldü(81, 83, 85).

Hasta ve kontrol gruplarının diğer sosyodemografik özelliklerine bakıldığında gruplar arası karşılaştırmada çalışma durumu, ince iş (dikiş/nakış) hikayesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Mesleki travma oranının ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Hasta grubunda mesleki travma olarak en fazla tarım ve bahçe işçiliği görülürken bunu sırasıyla temizlik personeli, halı dokumacısı ve terzi, aşçı gibi meslekler takip etmekteydi. Mesleki travma olarak tarım bahçe işçiliği ve halı dokumacılığı gibi mesleklerin Antalya ve çevre illerde daha yaygın olması nedeniyle el OA açısından bölgesel risk faktörü olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hasta grubundaki kadınların büyük bir kısmının postmenapozal dönemde olduğu; kontrol grubunda bu oranın hasta grubuna göre oldukça düşük olduğu bulundu. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında menapoz durumu açısından anlamlı farklılık olduğu gösterildi. Postmenopozal kadınlarda OA insidansının yüksek olduğu ve östrojen hormonu eksikliğinin OA için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Dahası Spector ve ark.'nın yaptığı çalışmada hormon replasman tedavisi alan kadınlarda diz ve el OA görülme sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir (86). Çalışmamızda ortaya çıkan sonuç daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre yüksek olmasının bu duruma katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

Pozitif aile hikayesi el OA için EULAR'ın kanıtı dayalı olarak belirlenmiş major risk faktörleri içerisinde yer almaktadır (32). Çalışmamızda da ailede el OA öyküsü bulunması açısından hasta ile kontrol grubu arasında hasta grubu lehine yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık bulundu. Ailede herhangi bir eklemde OA hikayesi açısından ise iki grup arasında farklılık olmadığı gösterildi.

Haara ve ark. tarafından sigara kullanmanın elde bazı eklemlerde OA gelişimi açısından koruyucu etkisi olduğu gösterilse de çoğu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi sigara ile el osteoartriti arasında ilişki olmadığı gösterildi (87-89).

Çalışmamızda hasta grubunda diğer eklemlerde OA bulunma oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu özellikle diz ve omurga OA görülme oranının fazla olduğu gösterildi. Kalça OA açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bilindiği üzere el OA ile birlikte diğer eklemlerde OA görülme olasılığı diğer major eklem OA'larına göre daha fazladır. Chitranjan ve ark. yaptığı çalışmada da şiddetli el OA ile kalça, diz ve omurga tutulumu arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu ilişkinin kalça OA için en yüksek düzeyde olduğunu, bunu diz ve omurga OA'sının takip ettiğini göstermişlerdir. Dahası şiddetli el OA'sının; birden fazla eklemde tutulum ve diz, kalça gibi major eklemlerde cerrahi girişim gerekliliği için prediktif bir değere sahip olduğu bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda diğer eklemlerde OA varlığı yalnızca demografik verilere ait form doldurulurken hastadan alınan anamnez ile değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri kullanılmaması nedeniyle bu konuda elde edilen sonucun güvenilirliği düşük kabul edilebilir.

Aşırı kiloluluk ve obezitenin yanında hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), ateroskleroz gibi metabolik faktörlerin el OA ile ilişkisi son zamanlarda araştırılan konular arasındadır. Çalışmamızda HT ve DM öyküsünün el OA hastalarında kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Wang ve ark yaptığı çalışmada HT ve DM'nin el OA prevalansı ile ilişkili olduğunu, semptomatik el OA'sı olan kişilerde bu hastalıkların daha yüksek oranda bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca semptomatik el OA'sı bulunan hastalarda ateroskleroz prevalansının yüksek olduğunu, el OA saptanan kişilerin ateroskleroz açısından değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (91). Bizim çalışmamızda ise koroner arter hastalığı (KAH) ve hiperlipidemi açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı. Benzer şekilde hasta ve kontrol grubuna ait kayıtlı LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit sonuçları arasında fark saptanmadı. Bu konuda daha doğru sonuçlar elde edebilmek için her iki cinsiyeti de içeren, daha fazla sayıda hasta ile yapılan ve multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Aslında literatürde el OA ile obezite ilişkisi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen veriler de çelişkilidir.

Kalichman ve ark. vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile el OA arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (76). Erlangga ve ark. (3) tarafından yayınlanan meta-analizde ise el OA ile vücut ağırlığı ve VKİ arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3). Ancak yayınlanan çalışmaların kanıt düzeyi orta düzeydedir. Reyes ve ark.'nın yaptığı kohort tipi çalışma ise aşırı kiloluluk ve obezitenin diz için daha fazla olmak üzere diz, kalça ve el OA insidansını arttırdığını göstermiştir (2).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda VKİ ve vücut ağırlığı gibi antropometrik ölçümler yerine adipoz doku miktarını daha iyi yansıtan bel çevresi, bel kalça oranı ve vücut kompozisyonu ölçümleri ile OA hastalığı arasındaki ilişkiler incelenmektedir. Özellikle yağ kütlesi, yağ yüzdesi ve bel kalça oranının her iki cinsiyet için el OA ile pozitif yönde bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçümü ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Vücut yağ yüzdesi açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda vücut yağ yüzdesinin daha yüksek olduğu bulundu. Ancak yaş ve diğer eklemlerde OA varlığı gibi OA gelişimine katkıda bulunan faktörlerden bağımsız olarak incelendiğinde el OA ile bel çevresi arasında pozitif yönde ilişki, bel kalça oranı arasında ise negatif yönde ilişki olduğu; yağ yüzdesi ve yağ kütlesi ile ilişki olmadığı bulundu. Bel çevresinin hasta grubunda yüksek bulunması nedeniyle gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdeleri de değerlendirilmeye alındı. Ancak gövde yağ miktarı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda kas yüzdesi hasta grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu durumun da gruplar arasındaki yaş farkı nedeniyle olabileceği düşünüldü.

El OA ve adipokinler üzerine yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır. İlk olarak leptin ve adiponektin gen polimorfizminin el OA etiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezi 2010 yılında Hamalainen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortaya konmuştur (80). Massengale ve ark.'nın 1000'den fazla kişi ile yaptıkları kesitsel çalışmada ise leptin ve el OA arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada, el osteoartriti hastalarının tanısı için ACR el osteoartriti kriterleri dışında semptomlar ve fizik muayeneden oluşan bir algoritma tanımlanmıştır (81). Yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada ise radyografik el OA'sı olan hastaların

serum leptin düzeyleri ile hastalık varlığı ve hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda hastalar el OA tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olan ACR klinik kriterleri kullanıldı. Sonuç olarak serum leptin konsantrasyonları hasta grubunda (\pm standart sapma) $17,73\pm 8,46$ ng/ml; kontrol grubunda $16,37\pm 6,54$ ng/ml olarak bulundu. Ancak hasta ve kontrol gruplarında serum leptin konsantrasyonları ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Beklendiği gibi tüm katılımcıların leptin konsantrasyonları ile VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı, vücut yağ yüzdesi, gövde yağ yüzdesi değerleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu. Bu durumdan yola çıkılarak leptinin VKİ'den bağımsız olarak OA gelişimine katkısını değerlendirebilmek için önce tüm katılımcılar VKİ değerlerine göre 4 gruba ayrıldı. VKİ değeri 18 ile 24,99 arasında olan normal kilolu kadınlar, 25 ile 29,99 arasında olan aşırı kilolu kadınlar, 30 ile 34,99 arasında olan 1. derece obez kadınlar ve 35 ve üstü değerlerde olan ileri derecede obez kadınlar olmak üzere gruplandırıldı. Beklenenin aksine VKİ 18 ile 24,99 arasında olan normal kilolu kadınlarda serum leptin düzeyleri kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Aşırı kilolu ve obez gruplarında ise hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Daha sonra regresyon analizi ile vücut kitle indeksi, yaş, diğer eklemlerde OA varlığından bağımsız olarak değerlendirildiğinde serum leptin konsantrasyonları ile el OA'sı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hasta grubunda serum leptin konsantrasyonları radyolojik evreye, tutukluk şikayeti varlığına göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda ağrı düzeyi ile serum leptin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi göstermek üzere yapılan korelasyon analizinde VAS skoru ile leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde Messengale ve ark'nın 2012 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise leptin ve diğer adipokinlerin serum konsantrasyonları ve el OA'sının radyografik derecesi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Ancak kronik el ağrısı olan hastalarda el ağrısının şiddeti ve serum leptin konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (82). Radyografik el OA'sı bulunan 164 hastanın 6 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada ise başlangıç serum leptin konsantrasyonları ile radyolojik progresyon arasında ilişki olmadığı bulunmuştur (83).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi hastaların değerlendirilmesinde kullanılan ACR klinik kriterleri her ne kadar duyarlılık ve özgüllüğü yüksek kriter seti olarak tanımlansa da henüz sert doku genişlemesi gerçekleşmemiş ancak el eklemlerinde ağrısı mevcut olan OA'lı vakaların hastalık olmayan grupta sınıflandırılmış olmasına neden olmuş olabilir. Bilindiği üzere el OA farklı klinik tipleri olan bir hastalıktır ve tanısı için henüz belirlenmiş bir altın standart yöntem bulunmamaktadır. Ayrıca hastaların tanısı için yardımcı olarak görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaması da çalışmamızın eksiklikleri arasındadır. Hastalardan bir kısmının son 1 yıl içerisinde yapılmış olan direkt grafileri değerlendirilmiştir. Ancak kan alınması ve vücut kompozisyonu ölçümleri ile eş zamanlı olmaması; değerlendirmenin yalnızca bir araştırmacı tarafından yapılması ve gözlemci içi ve gözlemciler arası tutarlılığın gösterilememesi de çalışmamızın eksikliklerindedir.

İkinci olarak kesitsel bir çalışma olması nedeniyle farklı evrelerdeki bir çok hastadan yalnızca bir kez alınan örnekler değerlendirilmiştir. Leptinin el OA için risk faktörü olabileceği hipotezinden yola çıkıldığında, OA tanısı almış olan hastanın hastalığının gelişim sürecinde serum leptin düzeylerinin birkaç kez değerlendirilmesi veya hasta olmayan kişilerdeki leptin düzeylerinin değerlendirilip hastalık progresyonu açısından takip edilmesi bu konuda daha doğru sonuçlar sağlayabilir.

Üçüncü olarak çalışmamızda el OA; vücut ağırlığı ,vücut kitle indeksi ile değil de bel ve bel kalça oranı ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum vücut kompozisyonu ölçümlerimiz içerisinde vücut yağ dağılımını ve abdominal yağlanmayı değerlendiren bir method olmaması nedeniyle sonuçlarımızın anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir. Nitekim Visser ve ark.'ının yaptığı çalışmada abdominal yağ dağılımını göstermek için abdominal MRG tetkiki kullanılmış ve visseral yağ dokusu miktarlarının erkeklerde el OA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

Sonuncu olarak çalışmadaki hasta ve kontrol grubunun total sayısı hastalık ile leptin düzeyleri arasında ilişkinin araştırılması için istatistiksel olarak yeterli olsa da, hastaların VKİ'sine ve yaşlarına göre gruplandırılması ile beraber bazı gruplarda oldukça düşük hasta sayısı ile analiz yapılmak durumunda kalmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız el OA ile vücut kompozisyonu ve leptin arasındaki kesitsel ilişkiyi göstermek üzere yapıldı. Çıkan sonuçlara göre VKİ değerlerine göre gruplandırılan hasta ve kontrol gruplarından normal kilolu olanlarda serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu; aşırı kilolu ve obez gruplarda ise hasta ve kontrol grupları arasında fark olmadığı gösterildi. Yaş, VKİ, diğer eklemlerde OA varlığı gibi değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde serum leptin düzeyleri ile el OA arasında ilişki olmadığı gösterildi. Sonuç olarak bazı çalışmaların aksine leptin yüksekliğinin el OA varlığı ile ilişkili olduğu, leptin yüksekliğinin elde OA gelişimi için risk faktörü olduğu hipotezi bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlar ile doğrulanamadı. Vücut kompozisyonu açısından değerlendirildiğinde ise el OA'sı olan hastaların vücut yağ yüzdelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, ancak saptanan farkın düşük düzeyde anlamlı olduğu gösterildi. Ancak diğer değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde yağ yüzdesi ile el OA arasında ilişki olmadığı görüldü. VKİ, bel çevresi ve bel kalça oranı açısından değerlendirildiğinde ise çalışmamızda bel çevresi ve bel kalça oranı ile el OA arasında ilişki olduğu bulundu. Diğer çalışmaların aksine VKİ ile el OA arasında ilişki bulunmadı.

Yukarıda belirtilen çelişkili sonuçlara rağmen yağ dokusu ve yağ dokusu kaynaklı leptinin OA patofizyolojisinde lokal ve sistemik etkileriyle önemli bir yere sahip olduğu daha önce yapılan birçok hayvan çalışması ve klinik araştırmalarda gösterilmiştir. Özellikle kıkırdak doku ve kondrositler üzerinde gösterilmiş olan katabolik etkileri nedeniyle leptin ve leptin reseptörleri gelecekte geliştirilebilecek tedavi yöntemleri için hedef konumundadır.

Bu nedenle leptin ile OA arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için el gibi yük taşımayan eklemlerin de değerlendirildiği daha fazla sayıda hasta içeren, radyografik yöntemler ile kombine edilmiş, hastaların uzun süre takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca yakın zamanlarda yayınlanan çalışmalar ve bizim çalışmamızdan elde edilen verilerin ışığında yağ dokusunun hastalık patogenezinde önemli bir

yere sahip olduğu söylenbilir. Özellikle yağ dokusunun vcttaki dağılımı ve abdominal bölgedeki visseral, subkutan yağ dağılımı ile el OA ilişkisi üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca leptin haricinde yağ dokusundan salgılanan adiponektin, rezistin gibi sitokin benzeri etkileri olduğu bilinen bir çok madde mevcuttur. Farklı adipokinler ile yapılan çalışmalar da yağ dokusu el OA ilişkisini göstermekte yararlı olabilir.

Bizden nceki çalışmalar ve bizim çalışmamızdan elde edilen veriler sonucunda el OA'sının metabolik hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu ve diğer OA tiplerinin aksine biyomekanik faktörlerden daha çok metabolik faktörlerin katkıda bulunduğu bir hastalık olabileceği söylenbilir. El OA'sının metabolik hastalıklar ile ilişkisini ve metabolik faktörlerin hastalık patogenezinde etkisini gösterecek daha fazla sayıda prelinik ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.



ÖZET

Leptin osteoartrit (OA) patogenezinde rol oynayan bir yağ dokusu hormonudur. El eklemleri ağırlık taşıyıcı rolü olmaması nedeniyle obezite ile ilişkili OA patogenezinde yağ dokusunun ve leptin hormonunun etkisini araştırmak için ideal bir hedef konumundadır. Çalışmamızın amacı orta yaş ve üstü kadınlarda el OA ile serum leptin düzeyleri ve beden kompozisyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) el OA klinik kriterlerine göre semptomatik OA mevcut olan 51 hasta, 46 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler, anamnez, laboratuvar bulguları kayıt edildi. Leptin plazma konsantrasyonlarının enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile ölçümü için 8 saatlik açlık kanı alındı. Tüm katılımcıların vücut ağırlığı (kg), boy (m), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ölçümleri yapıldı. Vücut kompozisyonu ölçümü için bioimpedans analiz cihazı (Tanita MC 780 segmental vücut kompozisyonu analiz cihazı) kullanıldı. Katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2), bel kalça oranı, kas kütlesi (kg), kas yüzdesi, yağ kütlesi (kg), yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi (kg), gövde yağ yüzdesi değerleri kayıt edildi. İstatistiksel analiz öncesi hasta ve kontrol grubundaki kadınlar VKİ değerlerine göre normal kilolu ($\text{VKİ} = 18-24,99 \text{ kg/m}^2$), aşırı kilolu ($\text{VKİ} = 25-29,99 \text{ kg/m}^2$), obez ($\text{VKİ} = 30-34,99 \text{ kg/m}^2$), ileri derecede obez ($\text{VKİ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Leptin, bel çevresi, bel kalça oranı, yağ yüzdesinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak el OA ile ilişkisini değerlendirebilmek için lojistik regresyon analizi uygulandı.

Hasta ve kontrol grubunun serum leptin konsantrasyonları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,414$). VKİ değerlerine göre gruplandırılan hasta ve kontrol gruplarından normal kilolu olan hastalarda serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ($p=0,028$); aşırı kilolu, obez, ileri derecede obez olanlarda ise hasta ve kontrol grupları arasında fark olmadığı gösterildi (sırasıyla $p=0,282$, $0,613$, $0,234$). Yaş, VKİ, diğer eklemlerde OA varlığı gibi değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde serum leptin düzeyleri ile el OA arasında ilişki olmadığı gösterildi ($r=1,048$ $p=0,3761$). Bel çevresi ve bel

kalça oranı ile el OA arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r=1,362$ $p=0,0348$, $r<0,001$ $p=0,0048$). Ancak VKİ ile arasında ilişki bulunmadı ($r=0,726$ $p=0,3699$). Vücut kompozisyonu açısından değerlendirildiğinde hastaların vücut yağ yüzdelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, ancak saptanan farkın düşük düzeyde anlamlı olduğu gösterildi ($p=0,049$).

Sonuç olarak bazı çalışmaların aksine leptin yüksekliğinin el OA ile ilişkili olduğu hipotezi bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlar ile doğrulanamadı. Ancak vücut kompozisyonu ölçümlerinden yağ yüzdesi, bel çevresi ve bel kalça oranı ile ilişkili bulundu. Bu yüzden el OA ile vücut yağ dağılımı ilişkisini gösterebilmek ve hastalık patogenezinde etkili olabilecek yağ dokusu kaynaklı diğer hormonları tespit edebilmek için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler : El osteoartriti, Leptin, Obezite, Vücut kompozisyonu

ABSTRACT

Leptin is an adipose tissue hormone which plays a role in the pathogenesis of osteoarthritis (OA). Hand joints are an ideal target for investigating the effect of fat tissue and leptin hormone in the pathogenesis of obesity-associated OA, since they are not weight-bearing. In this study we aimed to investigate the relation between serum levels of leptin and body composition with hand OA in middle age and older women.

Fifty-one patients with symptomatic hand OA according to the American College of Rheumatology (ACR) clinical criteria and 46 healthy controls were included. Demographic data, anamnesis, and laboratory findings of patients and control groups were recorded. An 8-h fasting blood serum were collected for measurement of leptin plasma concentrations by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Body weight (kg), height (m), waist circumference (cm), and hip circumference (cm) were measured for all participants. Bioimpedance analyzer (Tanita MC 780 segmental body composition analyzer) was used for body composition measurement. Body mass index (BMI) (kg / m^2), waist hip ratio, muscle mass (kg), muscle percentage, fat mass (kg), fat percentage, truncal fat mass (kg) and truncal fat percentage were recorded. Before the statistical analysis, the patients and the control group women were divided into 4 groups according to their BMI: normal weight (BMI = 18,5 to 24,99 kg/m^2), overweight (BMI = 25 to 29,99 kg/m^2), obese (BMI = 30 to 34,99 kg/m^2), and very obese (BMI \geq 35 kg/m^2). Logistic regression analysis was performed to evaluate association of hand OA with leptin, waist circumference, waist hip ratio, fat percentage regardless of other variables.

There was no statistically significant difference in serum leptin levels between the patient and control group ($p = 0,414$). Serum leptin levels were lower in the patients than the controls in normal weight group ($p=0,028$); there was no difference between patient and control groups in the overweight, obese and very obese women, (respectively $p= 0,282$, $0,613$, $0,234$.) We found no statistically significant association between serum leptin and hand OA when assessed

independently from age, BMI, and presence of OA in other joints ($r = 1,048$ $p = 0,3761$). There was a significant correlation between waist circumference and waist hip ratio and hand OA (respectively $r = 1,362$ $p = 0,0348$, $r = <0,001$ $p = 0.0048$). However, there was no correlation with BMI ($r = 0,726$ $p = 0,3699$). Fat percentages of patients were higher than control group ($p = 0,049$).

Consequently, in contrast to some studies we did not find any evidence to support the hypothesis that high serum leptin levels is associated with hand OA.. However, serum leptin levels were associated with body composition measurements like fat percentage, waist circumference and waist hip ratio. Therefore, further studies are needed to demonstrate the relationship between hand osteoarthritis and body fat distribution and to identify other adipose tissue hormones that may be effective in the pathogenesis of the disease.

Key Words: Hand osteoarthritis, Leptin, Obesity, Body composition

KAYNAKLAR

1. Beyazova M, Kutsal YG. Osteoartrit. In: Ofluoğlu, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitapevi; 2016.
2. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):1869-75.
3. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):761-5.
4. Jiang L, Xie X, Wang Y, Wang Y, Lu Y, Tian T, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(12):1244-54.
5. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3118-29.
6. Toussirot E, Michel F, Binda D, Dumoulin G. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Life Sci.* 2015;140:29-36.
7. Azamar-Llamas D, Hern, #x00E1, ndez-Molina G, Ramos-, #x00C1, et al. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation.* 2017;2017:26.
8. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(11 Suppl):S2-11; quiz S12-4.
9. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):778-99.
10. Hochberg MC. Osteoartrit epidemiyolojisi ve sınıflandırması. In: Arasil, editor. Romatoloji. 4 ed; 2011.

11. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9).
12. Kacar C, Gilgil E, Urhan S, Arıkan V, Dundar U, Oksuz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int.* 2005;25(3):201-4.
13. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas.* 2000;35(3):183-99.
14. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(4):271-80.
15. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Aliabadi P, Yu W, Qin M, et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2065-71.
16. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Niu J, Goggins JP, Aliabadi P, et al. Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1034-40.
17. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol.* 1988;128(1):179-89.
18. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S39-44.
19. Conde J, Scotece M, Lopez V, Abella V, Hermida M, Pino J, et al. Differential expression of adipokines in infrapatellar fat pad (IPFP) and synovium of osteoarthritis patients and healthy individuals. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):631-3.
20. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures.

Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1378-85.

21. Spector TD, Harris PA, Hart DJ, Cicuttini FM, Nandra D, Etherington J, et al. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum.* 1996;39(6):988-95.
22. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect.* 2005;54:465-80.
23. Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, Yamada H, Hayakawa T, Fujikawa K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(6):455-61.
24. Joldoshova A. Heberden Nodülleri İle Seyreden El Osteoartritli Postmenapozal Kadınlarda Osteoartrit Osteoporoz İlişkisi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
25. Barut AB. Diz Osteoartritli Hastalarda Balneoterapinin Serum Leptin, Adiponektin ve Kartilaj Oligomerik Matriks Proteini (COMP) Düzeylerine Etkisi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
26. Henry J MD. Pathogenesis of Osteoarthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 6 ed: Saunders Company; 2001.
27. Felson DT, Neogi T. Osteoarthritis: is it a disease of cartilage or of bone? *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):341-4.
28. Coşkun NC. Diz Osteoartrisinde Plazma Adiponektin Düzeyleri İle Hastalık Şiddetinin Korelasyonu. Ankara: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
29. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625-35.
30. Massicotte F, Aubry I, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fernandes J, Lajeunesse D. Abnormal insulin-like growth factor 1 signaling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R177.
31. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Diagnostic and Therapeutic Criteria*

- Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49.
32. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):8-17.
33. Kalichman L, Hernandez-Molina G. Hand osteoarthritis: an epidemiological perspective. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):465-76.
34. Belhorn LR, Hess EV. Erosive osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22(5):298-306.
35. Gillis J, Calder K, Williams J. Review of thumb carpometacarpal arthritis classification, treatment and outcomes. *Can J Plast Surg.* 2011;19(4):134-8.
36. Yıldızlar D. El Osteoartritinde Ultrason ve Kısa Dalga Diaterminin Etkinliğinin Araştırılması. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
37. Badalamente MA, Cherney SB. Periosteal and vascular innervation of the human patella in degenerative joint disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18(4 Suppl 2):61-6.
38. Moldofsky H. Sleep influences on regional and diffuse pain syndromes associated with osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18(4 Suppl 2):18-21.
39. Kallman DA, Wigley FM, Scott WW, Jr., Hochberg MC, Tobin JD. New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand. Reliability for determining prevalence and progression. *Arthritis Rheum.* 1989;32(12):1584-91.
40. Lawrence JS. *Rheumatism in populations* Heinemann Medical London; 1977.
41. Kortekaas MC, Kwok W-Y, Reijniere M, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70(10):1835-37.
42. Dominick KL, Jordan JM, Renner JB, Kraus VB. Relationship of radiographic and clinical variables to pinch and grip strength among individuals with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1424-30.
43. Keen HI, Conaghan PG. Ultrasonography in osteoarthritis. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(4):581-94.

44. Chan WP, Lang P, Stevens MP, Sack K, Majumdar S, Stoller DW, et al. Osteoarthritis of the knee: comparison of radiography, CT, and MR imaging to assess extent and severity. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(4):799-806.
45. Hutton CW, Higgs ER, Jackson PC, Watt I, Dieppe PA. ^{99m}Tc HMDP bone scanning in generalised nodal osteoarthritis. II. The four hour bone scan image predicts radiographic change. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(8):622-6.
46. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis & Rheumatology.* 1990;33(11):1601-10.
47. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):377-88.
48. Conde J, Scotece M, Lopez V, Gomez R, Lago F, Pino J, et al. Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discov Med.* 2013;15(81):73-83.
49. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond Fat Mass: Exploring the Role of Adipokines in Rheumatic Diseases. *ScientificWorldJournal.* 2011;11:1932-47.
50. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-32.
51. Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res.* 1995;5(1):5-12.
52. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56.
53. Scotece M, Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life Sci.* 2015;140:75-8.

54. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999;36(6):575-655.
55. Lonnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thorne A, Schalling M, Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2398-404.
56. A. H. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. *Dicle Tıp Dergisi.* 2006;4:259-67.
57. Hirata S, Dirven L, Shen Y, Centola M, Cavet G, Lems WF, et al. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1202-7.
58. Fowler-Brown A, Kim DH, Shi L, Marcantonio E, Wee CC, Shmerling RH, et al. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):169-75.
59. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Mancuso P, Jacobson J, Mendes de Leon CF, Nan B. Association of leptin levels with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of midlife women. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(6):936-44.
60. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Matsumoto H. Serum leptin concentration positively correlates with body weight and total fat mass in postmenopausal Japanese women with osteoarthritis of the knee. *Arthritis.* 2011;2011:580632.
61. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):2935-44.
62. Presle N, Pottier P, Dumond H, Guillaume C, Lapique F, Pallu S, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(7):690-5.
63. Ku JH, Lee CK, Joo BS, An BM, Choi SH, Wang TH, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(12):1431-5.

64. Lubbeke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Ladermann A, Bas S, et al. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? *Int Orthop*. 2013;37(10):2071-9.
65. Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep*. 2010;37(7):3265-72.
66. Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1616-21.
67. Gomez R, Scotece M, Conde J, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):2052-4.
68. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Paivarinta U, Moilanen T, 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.
69. Otero M, Gomez Reino JJ, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):404-9.
70. Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R581-91.
71. Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, Johansen O, Sveinbjornsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287(1):190-7.
72. Wang SJ, Li XF, Jiang LS, Dai LY. Leptin regulates estrogen receptor gene expression in ATDC5 cells through the extracellular signal regulated kinase signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2012;113(4):1323-32.
73. Liang J, Feng J, Wu WK, Xiao J, Wu Z, Han D, et al. Leptin-mediated cytoskeletal remodeling in chondrocytes occurs via the RhoA/ROCK pathway. *J Orthop Res*. 2011;29(3):369-74.

74. Ben-Eliezer M, Phillip M, Gat-Yablonski G. Leptin regulates chondrogenic differentiation in ATDC5 cell-line through JAK/STAT and MAPK pathways. *Endocrine*. 2007;32(2):235-44.
75. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):433-9.
76. Kalichman L, Kobylansky E. Age, body composition, and reproductive indices as predictors of radiographic hand osteoarthritis in Chuvashian women. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(1):53-7.
77. Visser AW, Ioan-Facsinay A, de Mutsert R, Widya RL, Loef M, de Roos A, et al. Adiposity and hand osteoarthritis: the Netherlands Epidemiology of Obesity study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R19.
78. Duboeuf F, Sornay-Rendu E, Chapurlat R. Is the relationship between fat mass and hand osteoarthritis confounded by age? *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015.
79. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1842-7.
80. Hämäläinen S, Solovieva S, Vehmas T, Leino-Arjas P, Hirvonen A. Genetic Polymorphism of Leptin and Adiponectin Genes and Susceptibility to Hand Osteoarthritis in Finnish Women. *Osteoarthritis and Cartilage*. 18:171.
81. Massengale M, Reichmann WM, Losina E, Solomon DH, Katz JN. The relationship between hand osteoarthritis and serum leptin concentration in participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R132.
82. Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine Hormones and Hand Osteoarthritis: Radiographic Severity and Pain. *PLoS One*. 2012;7(10).
83. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1282-4.

84. Karvonen-Gutierrez C, Mancuso P, Jiang Y, Harlow S. Association of leptin levels with radiographic hand osteoarthritis and severity among a cohort of midlife women. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25:S196.
85. Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PLoS One*. 2012;7(10):e47860.
86. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford Study. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(7):432-4.
87. Haara MM, Manninen P, Kroger H, Arokoski JP, Karkkainen A, Knekt P, et al. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):151-8.
88. Sowers M, Lachance L, Hochberg M, Jamadar D. Radiographically defined osteoarthritis of the hand and knee in young and middle-aged African American and Caucasian women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(2):69-77.
89. Hart DJ, Spector TD. Cigarette smoking and risk of osteoarthritis in women in the general population: the Chingford study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52(2):93-96.
90. Ranawat CS, Park CN, White PB, Meftah M, Bogner EA, Ranawat AS. Severe Hand Osteoarthritis Strongly Correlates With Major Joint Involvement and Surgical Intervention. *The Journal of Arthroplasty*. 31(8):1693-97.
91. Wang F, Shi L, Xue QY. Association of Metabolic Factors with Symptomatic Hand Osteoarthritis in the Chinese Han Population Aged 40 Years and above. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(19):2301-7.