



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

**SERUM ADİPONEKTİN VE LEPTİN SEVİYELERİ İLE DİZ**

**OSTEOARTRİTİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK ŞİDDETİ**

**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşegül GÜNGÖR OYGÜR**

**Ankara, 2016**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

**SERUM ADİPONEKTİN VE LEPTİN SEVİYELERİ İLE DİZ**

**OSTEOARTRİTİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK ŞİDDETİ**

**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşegül GÜNGÖR OYGÜR**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sacide Nur COŞAR**

**Ankara, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, bundan sonraki mesleki hayatım boyunca da kendime örnek alacağım değerli hocam FTR Anabilimdalı Başkanı Prof.Dr.Metin KARATAŞ'a,

Tüm bu süreçte hastalarına ve bizlere her zaman gülüyüzü ve sevgi dolu kalbiyle hitap eden, hiçbir zaman kimseyi kırmayan, bir abla olarak her zaman çekinmeden kapısını çalabileceğim, tezimle ilgili her aşamada desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Sacide Nur COŞAR'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimizde büyük emeği olan, bizlere gülüyüzlü ve hoşgörülü bir çalışma ortamı sağlayan FTR Anabilimdalı öğretim üyeleri: Prof. Dr. Seyhan SÖZAY'a, Prof. Dr. Şehri AYAŞ'a, Doç. Dr. Nuri ÇETİN'e, Doç. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞÇİ'ye ve Yrd. Doç. Dr. Sevgi İKBALİ AFŞAR'a,

Geriye dönüp baktığımda tüm asistanlık dönemimi hep mutlulukla ve gülümseyerek hatırlamamı sağlayan, bu dört yıl içinde dolu dolu eğlendiğimiz sayısız günlerin yanında zor anlarda da desteklerini hep yanımda hissettiğim, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım arkadaşlarım Dr. Nigar GÜRBÜZ, Dr Emine Ece YILMAZ KARA, Dr. İlkin MİRZAYEV, Dr. Merve NALBANT, Dr. Dilek ÇETİNKAYA ALIŞAR, Dr. Emine AHİ, Dr. Najibah AKBARİ, Dr. Tariyel MAMMADOV'a

Çocukluğumdan bu yana bana sonsuz sevgileriyle hayatımın her aşamasında destek olan, en zor zamanlarımda verdikleri destek sayesinde başım dik ve güçlü yürüyebilmemi sağlayıp bir yandan da sıcacık sevgileriyle yaralarımı sarıp sarmalayan, 'iyi' insan olabilmenin her şeyden üstün olduğunu öğreten canım aileme; Ayşe GÜNGÖR, Faik GÜNGÖR, Arzu YENİÇERİ ve Alper GÜNGÖR'e,

Hiç ummadığım bir zamanda hayatın en güzel hediyesi olarak karşıma çıkan, yeniden hayata ve insanlara güvenebilmemi sağlayan, mesleğine olan saygısı ve başarısıyla kendime örnek aldığım, her konuda en büyük desteğim, tertemiz sevgisi ve kocaman yüreğiyle içimi aydınlatan ışığım, canım, sevgili eşim Dr. Çağdaş Şahap OYGÜR'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşegül GÜNGÖR OYGÜR

## ÖZET

En yaygın erişkin eklem hastalığı olan osteoartritin sistemik bir bozukluk olduğunu gösteren ve metabolik sendroma benzer etkileşimlere sahip olduğunu öne süren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Adipokinlerin çeşitli inflamatuvar belirteçlerin salınımında etkili olarak osteoartrit patofizyolojisinde rol oynadıkları düşünülmekte ve hastalık progresyonu için biyokimyasal belirleyici olarak kullanılması konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu amaçla çalışmamızda serum adiponektin ve leptin seviyeleri ile diz OA' nin klinik ve radyolojik şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır.

ACR diz OA tanı kriterlerine göre primer diz OA tanısı konmuş, 40 yaş ve üzerinde toplam 76 hasta aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksleri (VKİ), serum adiponektin ve leptin seviyeleri tespit edilmiştir. OA radyolojik şiddeti Kellgren-Lawrence evrelemesiyle; klinik şiddeti ise visüel analog skala (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) ve Short Form- 36 (SF-36) soru skalalarıyla değerlendirilmiştir.

Serum leptin ve adiponektin düzeyleriyle diz OA'nın radyolojik ve klinik şiddeti arasında aşık bir ilişki gösterilememiştir. Ancak literatürle uyumlu olacak şekilde serum leptin seviyeleri VKİ ile adiponektin seviyeleri ise yaş ile korele bulunmuştur.

Elde edilen veriler ve yapılmış diğer çalışmalar ışığında adiponektin ve leptin serum düzeylerinin OA' in klinik izlem ve prognoz tayininde etkili belirteçler olamayacağı ön görülebilir, fakat bu yaygın hastalıkta etkin ve kolay kullanılacak laboratuvar belirteçlerin gerekliliği bir kez daha vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoartrit, Leptin, Adiponektin, SF-36, WOMAC

## ABSTRACT

With each passing day evidence indicating osteoarthritis, the most prevalent type of adult arthritis, as a systemic affliction and having metabolic syndrome-like effects is increasing. Adipokines are thought to play a role in the pathophysiology of osteoarthritis (OA) by mediating the secretion of variable inflammatory molecules and research about their use as biochemical markers for monitoring the disease is ongoing. In the light of this information, we have investigated the relationship between serum adiponectin and leptin levels and the clinical and radiological severity of knee OA in our study.

A total of 76 patients, fulfilling the diagnostic criteria of the ACR knee OA, with at least 40 years of age were enrolled into our study after giving informed consents. Demographic data, body mass indexes (BMI), serum adiponectin and leptin levels were obtained for each patient. Radiological severity of the OA was assessed by Kellgren-Lawrence staging system; and clinical severity was assessed by visual analog scale (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) and Short Form-36 (SF-36) scores.

We found no significant correlation between serum leptin and adipokine levels between clinical and radiological severity of knee OA. But correlations were found between serum leptin level and BMI, and between serum adiponectin level and age as shown in other studies.

With our study data and data from other variable studies it could be concluded that serum adiponectin and leptin levels would not be effective markers for monitoring and predicting the outcomes of OA; and it was once again stressed that we need more effective and easy-to-use laboratory markers for this common disease.

**Key words:** Osteoarthritis, Leptin, Adiponectin, SF-36, WOMAC

# İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
Özet	<i>iv</i>
İngilizce özet	<i>v</i>
İçindekiler dizini	<i>vi</i>
Kısaltmalar ve simgeler dizini	<i>viii</i>
Şekiller dizini	<i>ix</i>
Tablolar dizini	<i>x</i>
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Osteoartrit	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	2
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Diz Osteoartriti	6
2.1.5. Klinik Semptom ve Bulgular	8
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	9
2.1.7. Radyolojik Bulgular	10
2.1.8. Ayırıcı Tanı	12
2.1.9. Tedavi	13
2.1.9.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler	13
2.1.9.2. Farmakolojik Tedaviler	17
2.1.9.3. Cerrahi Tedavi	20
2.2 Adipokinler	20

	<i>Sayfa</i>
2.2.1 Adiponektin	20
2.2.2. Leptin	23
3. Gereç ve Yöntem	25
4. Bulgular	28
5. Tartışma	39
6. Sonuç ve Öneriler	44
7. Kaynaklar	45
8. Ekler	56
8.1. VAS	56
8.2 WOMAC	57
8.3 SF-36	58
8.4 Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	62
Bilimsel Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam formu	

## KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Osteoartrit	OA
Vücut Kitle İndeksi	VKİ
Nitrik Oksit	NO
Romatoid artrit	RA
C-Reaktif protein	CRP
Eritrosit sedimentasyon hızı	ESH
İnsan lökosit antijeni	HLA
Majör histokompabilite kompleksi	MHC
Tümör nekroz faktörü	TNF
Matriks metallo proteinaz	MMP
Doku metallo-proteinaz inhibitörü	TIMP
İnterlökin	IL
Distal interfalangeal	DİF
Proksimal interfalangeal	PİF
Metakarpofalangeal	MKF
Manyetik rezonans görüntüleme	MRG
Ultrasonografi	USG
Kısa Sağlık Taraması Formu - 36	SF-36
Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Artrit İndeksi	WOMAC
Avrupa Romatizmaya Karşı Savaş Birliği	EULAR
Amerikan Romatoloji Koleji	ACR



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<i>Sayfa</i>
Şekil 1-1: OA risk faktörleri.	2
Şekil 4-1. VAS dağılımı.	29
Şekil 4-2. Radyolojik evre dağılımı.	30
Şekil 4-3. Adiponektin grup dağılımı.	31
Şekil 4-4. Leptin grup dağılımı.	31
Şekil 4-5. Adiponektin yaş ilişkisi.	32
Şekil 4-6. Leptin VKİ ilişkisi.	33
Şekil 4-7. Adiponektin gruplarının radyolojik evreye göre dağılımları.	34
Şekil 4-8. Leptin gruplarının radyolojik evreye göre dağılımları.	35
Şekil 4-9. Radyolojik evrenin VKİ gruplarına göre dağılımı.	36
Şekil 4-10. Radyolojik evrenin yaş gruplarına göre dağılımı.	37

## TABLolar DİZİNİ

	<i>Sayfa</i>
Tablo 2-1. ACR Diz OA Klinik Tanı Kriterleri.	7
Tablo 2-2. ACR Diz OA Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri.	7
Tablo 2-3. Kemik, kırıldak ve sinoviyum biyolojik belirteçleri.	10
Tablo 2-4. Kellgren-Lawrence radyolojik sınıflaması.	11
Tablo 2-5. Kalça ve diz osteoartritinin non farmakolojik tedavisinde 2013 EULAR önerileri	13
Tablo 2-6. Diz OA'da Farmakolojik Tedaviler.	19
Tablo 3-1. Adiponektin referans değerleri (“BioVendor Research and Diagnostic Products Human Adiponectin ELISA, High Sensitivity Kit” için).	26
Tablo 3-2. Leptin referans değerleri (“DIAsource Leptin-EASIA Kit” için).	27
Tablo 4-1. Demografik veriler.	28
Tablo 4-2. WOMAC skoru.	28
Tablo 4-3. VAS skoru.	29
Tablo 4-4. Tüm grubun ortalama leptin ve adiponektin değerleri.	30
Tablo 4-5. Adiponektin yaş ilişkisi.	32
Tablo 4-6. Leptin VKİ ilişkisi.	33

# 1. GİRİŞ

Osteoartrit, kemik, kas, ligaman, ve sinovyal tutulum ile birlikte eklem kıkırdak yıkımı ile seyreden kronik, multifaktöriyel, dejeneratif bir eklem hastalığıdır.

Osteoartrit en yaygın yetişkin eklem hastalığıdır, sıklığı ve şiddeti gün geçtikçe artmaktadır. Osteoartritte moleküler mekanizmaların anlaşılması, erken hastalığın tespit edilebilmesi ve progresif hastalık için risk altındaki kişilerin belirlenmesi için biyokimyasal belirteçlerin oluşturulmasına ihtiyaç vardır. Osteoartritin multifaktöriyel sistemik bir bozukluk olduğunu gösteren, metabolik sendroma benzer bir biyokimyasal profile sahip olduğunu öne süren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Obeziteyle ilişkili belirli adipokinler inflamasyon ve artrit için potansiyel faktörler olarak görülebilir. Bu adipokinlerden adiponektin ve leptin, çeşitli inflamatuvar markerlerin salınımında etkili olarak osteoartrit patofizyolojisinde rol oynamaktadırlar. Adipokinlerin osteoartrit progresyonu ve prognozunda biyokimyasal belirleyici olarak kullanılması konusunda çalışmalar devam etmekte ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın amacı; serum adiponektin ve leptin seviyeleri ile diz osteoartritin klinik ve radyolojik şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağı matriksinde başlayıp ilerleyici doku zedelenmesi ile sonuçlanan inflamatuvar komponenti de olan dejeneratif bir eklem hastalığıdır. OA sadece eklem kıkırdağını etkilemekle kalmaz; subkondral kemik, kapsül, ligamanlar, sinovyal membran ve periartiküler kaslarda da harabiyete yol açar. Bir organ yetmezliği olarak değerlendirilebilir (1).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

OA en yaygın erişkin eklem hastalığıdır, sıklığı ve şiddeti gün geçtikçe artmaktadır. OA'sı olan insanların yaklaşık %10 - %30'unda belirgin ağrı ve fonksiyonel yetersizlik vardır. 60 yaş üzerindeki kişilerin %37 - 68'inde radyografik diz osteoartriti (diz OA), %12.1'inde semptomatik diz OA mevcuttur (2).

Yaş ilerledikçe OA gelişme olasılığı da artmaktadır. 50 – 80 yaş arasında OA insidansı lineer olarak artış gösterir. 50 yaşında görülme insidansı erkeklerde % 0,68, kadınlarda % 0,82 iken 80 yaşında insidans erkeklerde % 2,3, kadınlarda % 3,1'e ulaşmaktadır (3).

#### 2.1.2. Risk faktörleri

Risk faktörleri sistemik ve lokal olarak iki grupta incelenebilir. Bu faktörlerin etkileşimi Şekil 1-1' de özetlenmiştir (4).

#### Şekil 1-1. OA risk faktörleri.



**Yaş:** OA ile en kuvvetli ilişkisi gösterilen risk faktörüdür. Eklem kıkırdağında yaşla birlikte oluşan morfolojik veya yapısal değişimler arasında yıpranma, yumuşama, eklem yüzeyinde incelme ve matriksin gerilme gücü ve sertliğinde kayıp vardır. Yaşa bağlı oluşan bu doku değişiklikleri muhtemelen kondrositlerin dokuyu tamir ve koruma becerisindeki azalmaya bağlıdır. Çünkü kondrositlerin yaşla birlikte mitotik ve sentetik aktiviteleri, anabolik büyüme hormonlarına yanıtları azalır ve giderek daha küçük, daha az birbirine benzeyen, daha az fonksiyonel protein bağları içeren büyük proteoglikan kümeleri oluştururlar (5,6)

**Cinsiyet:** Kadınlarda OA gelişimi erkeklere göre 2 kat daha fazladır. 50 yaşından önce kadınlarda OA prevalansı daha düşük iken, 50 yaşından sonra özellikle diz eklemünde prevalans atmaktadır (5).

**Etnik / Irk:** OA prevalansı ve etkilenen eklemler etnik gruplarda farklılıklar gösterebilir. Framingham çalışmasına göre Çinlilerde beyaz ırka göre kalça ve el OA görülme sıklığı daha düşük iken Çinli kadınlarda diz OA görülme sıklığının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarla beyaz kadınlarda kalça OA görülme sıklığı benzer saptanırken, Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde bu oranın daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Afrika kökenli hastalarda kalça OA'nın radyolojik bulgularının da beyazlardan farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılıkların neden kaynaklandığı önü açık bir araştırma konusudur (7-10).

**Genetik faktörler:** Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer jeneralize osteoartritte genetik faktörler etkili bulunmuştur. Bu durum özellikle Heberden nodüllerinde daha belirgindir ve kadınlarda dominant, erkeklerde resesif olan otozomal bir genle taşınır (11-13).

**Obezite:** Obezite başta diz eklemünde olmak üzere OA için önemli bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olan bireylerle VKİ <25 olan bireyler karşılaştırıldığında, diz OA riskinin 8 kat arttığı gösterilmiştir (14). Yük taşıyan eklemlerde mekanik kuvvetlerdeki artış eklem dejenerasyonuna sebep olan başlıca faktördür. Ancak obez kişilerde yük taşımayan eklemlerde de OA gelişmesi, birtakım hormon veya büyüme faktörlerinin eklem kıkırdak ve subkondral kemik dokusuna etkisiyle açıklanabilir (15, 16).

**Diyet:** Düşük serum D vitamini düzeyleri veya yetersiz D vitamini alımı ile diz OA progresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (17). Düşük C vitamini düzeyi, düşük veya yüksek selenyum seviyeleri ile özellikle diz OA progresyonu riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18-20).

**Osteoporoz:** Osteoporoz kısa boylu ve zayıf kadınlarda, OA ise obez kadınlarda daha fazla görülmektedir. Kemik kitlesi değerlerinin normalin üzerinde olması, yaşlı kadınlarda kalça osteoartriti için bir risk faktörüdür. Hormon replasman tedavisinin OA oluşumunu hızlandırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi aksini savunan çalışmalar da mevcuttur (11).

**Eklem bozuklukları ve travma:** Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma, diz OA'nın yaygın nedenlerinden birisidir. Major bir travma ya da tekrarlayan minör travmalar dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır (11,21).

**Dizilim:** Kalça, diz ve ayak bileği açılal dizilimi eklem binen yükün dağılımını direkt olarak etkilemektedir. Bu yüzden bu dizilimde oluşan bir bozukluğun OA gelişme riskini arttıracığı öne sürülebilir. Dizdeki varus deformitesinin diz OA progresyonu riskini dört kat, valgus deformitesinin ise bu riski beş kat arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak aynı ilişki, diz radyografik OA insidansı ile dizilim arasında gösterilememiştir. Bu yüzden dizilim bozukluğunun daha çok OA şiddeti ve progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22-24).

**Mesleki zorlanmalar:** Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA'nın daha sık olduğu gösterilmiştir, ancak meslek değiştirmenin OA riskini azaltıp azaltmadığına dair veriler mevcut değildir (21,12).

**Spor aktiviteleri:** Güreşte servikal vertebra ile diz ve dirsek, boksta karpometakarpal eklemler, bisiklette patellofemoral eklem , futbolda diz ve ayak bileği, balede talar eklemlerde OA gelişme riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (21,12).

**Propriosepsiyon bozukluğu ve kas güçsüzlüğü:** Kuadriseps kasındaki zayıflığın bazı hastalarda diz OA başlamasında ve hızlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda diz OA olan hastalarda propriosepsiyon duyusunda bozulma olduğu saptanmıştır. Bu genel bir propriosepsiyon bozukluğu olmayıp, eklem içi veya çevresindeki mekanoreseptörlerdeki bir hasar nedeniyledir. Bunun klasik örneği Charcot eklemidir (25).

**Laksisite:** Laksisite diz OA gelişiminde bir başka potansiyel risk faktörüdür. Varus-valgus laksisitesi ile antero-posterior laksisitenin diz OA'nın erken evrelerinde arttığı, ileri evrelerinde ise laksisitenin azaldığı saptanmıştır (26-28).

### 2.1.3. Patogenez

OA, eklem kıkırdağı, sinovyal doku, subkondral kemik, eklem kapsülü gibi eklemün tüm yapılarını içeren mekanik ve/veya inflamatuvar etkiler sonucunda gelişen dinamik bir

süreçtir. Primer patolojik değişiklikler eklem kıkırdağının kaybı, subkondral kemiğin kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi; tüm bunların sonucu olarak da eklem aralığının kaybıdır (29,30). OA'nın artık kronik düşük şiddetli inflamasyonla seyreden bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Kronik düşük şiddetli inflamasyon, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerde sürekli olarak 2-3 kat artışla karakterize bir durumdur (31). OA'da kıkırdak yıkımında rol oynayan enzimler; matriks metalloproteinazlar (MMP) (kollajenaz, stromelisin ve jelatinaz), serin proteazlar, tiol proteazlar ve agregenazlardır. İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) kıkırdak yıpranma sürecini en fazla etkileyen sitokinlerdir. Kıkırdak dokusunun nötral proteazları IL-1 ve TNF- $\alpha$  etkisi altında bir proenzim olarak kondrositler tarafından salgılanır (32). Kollajenaz 1, kollajenaz 2 ve kollajenaz 3 sırasıyla tip III, I ve II kollajeni yıkmak için daha spesifik davranırlar. Kollajenaz I ve III osteoartrit kıkırdağında in situ olarak bulunmaktadır. OA'lı kıkırdakta düzeyi artan stromelisin, asidik pH'da yapısını korurken nötral ortamda ise jelatinaza dönüşmektedir. OA'da metalloproteinazlar ile onları yıkan, doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) arasındaki dengenin bozulması patogeneizde etkili bir diğer faktördür. Kıkırdak kaybında stromelisin, plazmin, kollajenaz, jelatinaz ve asit katepsinler primer rolü oynamaktadır. Kıkırdaktaki yıkım döngüsünün en önemli elemanları olan stromelisin ve kollajenazlar, kıkırdakta latent enzimler olarak sentezlenip aktif şekillerine plasmin ile dönüşürler (33,34). OA'da kıkırdak bileşimindeki değişiklikler yaşlanma sürecinde görülenden tümüyle farklıdır. İlk dönemde su miktarı artar. Kollajen fibril konsantrasyonu normal olduğu halde, kollajen fibril büyüklüğünde azalma ile birlikte kollajen ağında gevşeme oluşur. Proteoglikan konsantrasyonu %50 ve daha aşağı seviyelere geriler. OA'lı kıkırdakta yeni sentezlenen proteoglikanlar immatür kıkırdakta olduğu gibi ekstraselüler matrikste agregatlar şeklinde toplanır ve glikozamino-glikan (GAG) zinciri daha kısalır. Keratan sülfat konsantrasyonu azalır. Kondroitin 4 sülfat/kondroitin 6 sülfat oranı artar (33,35). Bu süreç kıkırdağın kompresyon ve mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesi ile neticelenir. İkinci evrede kondrositler doku hasarını fark edip hızla hücre sel yanıtı uyaran mediatörler salgırlar. Bunlardan en önemlisi proteolitik enzimlerle birlikte salgılanan ve pro-inflamatuvar inorganik bir ajan olan nitrik oksittir (NO). NO, proteoglikan ve kollajen parçacıklarının sinoviyuma salınmasına sebep olur. Kollajen yıkımı ve agreganların yapılarının bozulması geride kalan sağlam kondrositler üzerindeki stresi arttırır. Bunun sonucu olarak anabolik sitokinlerde de artış meydana gelerek tamir süreci başlar. Kimi zaman bu tamir yanıtı proteazların etkisini baskılayarak dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir sürecinin başarısız olması ise üçüncü dönemin başlamasına yol açar. Üçüncü evrede sinoviyal sıvıdaki kıkırdak yıkım ürünleri

sinoviyumda inflamatuvar bir süreç başlatır. Sinoviyal makrofajlar tarafından ortama İnterlökin 6 (IL-6), TNF- $\alpha$  ve MMP gibi sitokinler salınır.(36) MMP, ADAM VE ADAMTS ailesi enzimleri, osteoartrit kıkırdak dokusundaki artmış matrix bozulmasından başlıca sorumlu enzimlerdir (37). İnflamatuvar yolların aktifleşmesi, kondrositlerde matrix yıkıcı proteazların (MMP-1, MMP-3, MMP-13, ve ADAMTS gibi) üretilmesiyle katabolik yanıtlara ve kıkırdak matrix agreganı ve kollajen tip II'nin down regulasyonuna neden olur. İnflamasyon sonucunda IL-1, mitojenle aktiflenen protein kinazlar (MAP kinaz) ve nükleer faktör-kB yolları üzerinden kondrosit gen ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir (38,39). OA'da antioksidanların azalması ve reaktif oksijen moleküllerinin artışı, hücre ve dokularda oksidatif strese yol açar. Reaktif oksijen molekülleri direkt olarak nükleik asitleri, transkripsiyon faktörlerini, membran fosfolipidlerini okside ederek bozulmuş biyolojik aktivite, hücre ölümü ve matriks bileşenlerinin bozulmasına sebep olur. Reaktif oksijen molekülleri genom içindeki DNA hasarının başlıca nedenidir. Reaktif oksijen moleküllerinin yanı sıra, NO'dan üretilen reaktif nitrojen türlerinin de OA patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (40). Sonuç olarak OA'lı eklemde progresif bir kıkırdak kaybı, anabolik ve proliferatif yanıtlarda azalma meydana gelir (36).

#### **2.1.4. Diz Osteoartriti**

Toplumda en yaygın görülen romatolojik hastalık olan OA'nın dizde görülme sıklığı, dünya nüfusunun yaşam süresinin artmasına paralel olarak artmaktadır (41,42). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre diz OA, küresel dizabilite nedenleri arasında kadınlarda dördüncü, erkeklerde beşinci sırayı alarak sağlık harcamalarında oldukça önemli bir yere sahiptir (43). Altmış beş yaş üzeri erişkin popülasyonun yaklaşık %40'ında semptomatik diz veya kalça OA bulunmaktadır. Prevalans çalışmalarında kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik gösterebilmekle birlikte, diz OA kalça OA'dan daha sık görülür (44,45). Diz OA, mobilitede bağımlılık ve özürüllüğün en sık nedenidir (46).

Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR) diz OA için klinik tanı kriterleri ve klinik ve radyolojik tanı kriterleri bulunmaktadır (Tablo 2-1, Tablo 2-2) (47). Bu kriterler özellikle klinik araştırmalar sırasında kullanılmalıdır. Klinik pratikte ise diz OA tanısı öykü ve fizik muayene ile rahatlıkla konulabilir. Radyografi klinik düşüncüyü desteklemek ve başka patolojileri dışlamak amacıyla kullanılır (48).



**Tablo 2-1. ACR Diz OA Klinik Tanı Kriterleri.**

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
3. Sabah sertliği $\leq 30$ dk
4. Yaş $\geq 38$
5. Muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi

Bu kriterlerden 1,2,3,4 veya 1,2,5 veya 1,4,5 kriterlerinin bulunması tanı koydurur.

**Tablo 2-2. ACR Diz OA Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri.**

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında radyolojik osteofitler
3. OA için tipik sinoviyal sıvı
4. Yaş $\geq 40$
5. Sabah sertliği $\leq 30$ dk
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon

Bu kriterlerden 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 kriterlerinin bulunması tanı koydurur.

Diz OA dizdeki üç eklem komponentini de tutabilir. En sık tutulan medial tibiofemoral (%75), ikinci sıklıkta tutulan patellafemoral (%50) komponenttir. Tek başına lateral tibiofemoral komponent tutulumu ise oldukça nadirdir (49). Daha sık görülen ise medial tibiofemoral ve patellafemoral OA'nın birlikte bulunmasıdır (50).

### **2.1.5. Klinik Semptom ve Bulgular**

#### **Semptomlar**

**Ağrı:** OA'nın ana semptomudur. Ağrı derinde ve sızı şeklinde tanımlanır, lokalizasyonu genellikle zordur. Hastalığın ilk dönemlerinde, eklem aşırı yük bindiren ve zorlayan aktiviteler sonrasında artar, istirahat ile azalır. Hastalık ilerledikçe minimal hareketle ve istirahat sırasında ağrı görülmeye başlanır. Ağrı hastayı uykudan uyandırabilir. Bu durum uykudayken kasların gevşek olması ve eklem fonksiyonu üzerinde destek ve kontrol mekanizmaların işlemeyişi ile açıklanmaktadır. Kartilaj dokusunun inervasyonu olmadığından ağrı intraartiküler ve periartiküler dokulardan kaynaklanır. Osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, kapsülde distansiyon ve eklem çevresindeki kaslardaki spazm ağrıya neden olabilir. Sinovit atakları, subkondral kemikteki vasküler basınç artışı, kapsüller fibrozis, eklem kontraktürleri ve kas yorgunluğu da ağrıya neden olabilir (12).

**Tutukluk:** Hastalar özellikle sabah uyandıklarında veya bir istirahat döneminden sonra aktiviteye başladıklarında tutukluk hissederler. Tutukluk süresi 30 dakikanın altındadır. Zamanla eklemde uyumsuzluk ve kapsüller fibrozis nedeniyle, tutukluk sürekli hale gelir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte inaktivite sonrası kısa süreli tutukluğun kapsüller kalınlaşma ve diğer periartiküler değişikliklere bağlı olabileceği, uzun süreli tutukluğun da sinovite bağlı gelişebileceği düşünülmektedir (51,52).

**Sertlik:** Görülen eklem lokalize olan sertlik bulgusu genellikle sabahları ve uzun süre hareketsizlik sonrası ortaya çıkan ve 30 dakikadan kısa süren karakterdedir. 30 dakikadan kısa sürmesi diğer inflamatuvar artritlerden ayırıcı karakteristik özelliğidir. Daha çok yaşlılarda ve alt ekstremitte eklemlerinde görülür.

**Şişlik, deformite, krepitasyon:** Şişlik ve deformite hastalığın genellikle ileri evrelerine özgü bulgular olup eklem hareket açıklığında azalmaya neden olabilir. Dizlerde O-bacak veya X-bacak deformitesi gözlenebilir. Krepitasyon ise eklem hareketi sırasında ortaya çıkan sesdir. Palpasyonla hissedilebileceği gibi ileri evrelerde rahatça duyulabilir hale gelir. Krepitasyonun nedeninin marjinal çıkıntılar, eklem yüzeyindeki düzensizlikler ve sinovyal sıvıdaki hava kabarcıkları olabileceği düşünülmektedir.

**Fonksiyon kaybı:** Fonksiyon kaybı tutulan eklemde özgüdür. Örneğin el OA'da kavrama güçlüğü, omuz OA'da giyinme zorluğu, diz OA'da çömelme ve merdiven çıkma zorluğu, yürüme mesafesinde azalma görülebilir. Fonksiyon kaybının temel nedeni ağrı olmakla birlikte, kas gücü ve eklem hareket açıklığında azalma da buna katkıda bulunmaktadır (52,53).

### **Bulgular**

OA'da klinik bulgular OA şiddetine ve tutulan eklemde göre değişiklik gösterir. Diz OA'da hastalar genellikle merdiven inip çıkarken ve çömelirken oluşan ağrıdan şikayet ederler. Uzun süreli inaktivite sonrası eklem sertliği görülür. Krepitasyon ve palpasyonla eklemde çeşitli yerlerinde hassasiyet sık görülen bir bulgudur. Sinovit ve effüzyon olduğu zaman diz eklemde ballottman bulgusu saptanabilir. Aktif veya pasif eklem hareket açıklığında kısıtlanma ve uzun süreli vakalarda kuadriseps atrofi gözlemlenebilir. Medial kompartmanın tutulması eklemde varus deformitesine yol açabilir (32,53).

### **2.1.6. Laboratuvar Bulguları**

OA için rutin pratikte kullanılan özgül tanısal bir test yoktur. Primer OA'da hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı, idrar tetkiki ve kan biyokimyası normal sınırlar içindedir. ESH bazı hastalarda hafif yüksek saptanabilir. Bu testler diğer hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Sinoviyal sıvıda hafif inflamasyona ait nonspesifik değişiklikler görülür. Sinoviyal sıvı berrak, visközür ve beyaz küre sayısı  $2000/\text{mm}^3$  den azdır (12,32,54).

OA; kemik, kırık ve sinovyal membranın metabolizmasını etkiler. Bu dokulardaki değişiklikleri yansıtan biyokimyasal belirteçler OA tanısında, hastalık aktivitesinin ve prognozunun belirlenmesinde ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir (12). OA'da kullanılan biyolojik belirteçler Tablo 2-3'de belirtilmiştir (55).

Kemik belirteçleri OA'daki subkondral kemik değişiklikleri dışında daha çok tüm iskelet metabolizmasını yansıtır ve yaş, menopoza, osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarından etkilenir. Bu nedenle OA'da kemik belirteçleri ile ilgili birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir ve daha çok kırık ve sinoviyum belirteçlerine yönelim oluşmuştur (55).

**Tablo 2-3. Kemik, kıkırdak ve sinoviyum biyolojik belirteçleri**

	<b>Sentez</b>	<b>Yıkım</b>
<b>Kemik belirteçleri</b>		
Tip I kollajen	N ve C propeptidler (PICP,PINP)	Piridinolin (PYD), Deokspiridinolin (DPD),  C ve N telopeptidler (CTX-1, NTX-1)
Kollajen olmayan proteinler	Osteokalsin, kemik alkalen fosfataz	Kemik siyaloprotein (BSP), tartrat dirençli asit fosfataz (TRAP)
<b>Kıkırdak belirteçleri</b>		
Tip II kollajen	N ve C propeptidler (PIICP,PIIANP,PIIBNP)	PYD, Tip II kollajen, CTX-2, Tip II kollajen $\alpha$ fragmanları
Agregan	Kondroitin sülfat (epitop)	Keratan sülfat
Agregan ve kollajen olmayan proteinler	Glikoprotein 39 (YKL 40), kıkırdak kökenli retinoik asit duyarlı protein	Kıkırdak oligomerik matriks protein (COMP)
<b>Sinoviyum</b>		
Tip III kollajen	Tip 3 N propeptid (PIIINP)	PYD, CTX-1, NTX-1, glukozil galaktozil piridinolin
Kollajen olmayan proteinler	Hyaluronan, YKL 40, COMP	
Proteazlar ve inhibitörleri	Matrix metalloproteazlar (MMP 1,2,3,9, TIMP 1,2)	
Sistemik enflamasyon	Yüksek duyarlı C - reaktif protein	

### 2.1.7. Radyolojik Bulgular

OA'da radyolojik değerlendirmeler hem hastalığın tanısı hem de şiddetinin saptanmasında faydalıdır. Diz OA'da radyografik olarak eklem aralığında daralma,

osteofitler, subkondral kemik sklerozu, subkondral kemik kistleri, kemik kollapsı, eklem içi kemiksi cisimler, deformite ve subluksasyon izlenebilir (51). Osteofitler sıklıkla eklemden az strese maruz kalan bölgelerde görülür. Osteofitler genellikle diken şeklinde görülmekle birlikte jeneralize OA'da yuvarlak hatlı da görülebilirler. Subkondral kistler eklemlerle bağlantılı olup gerçek kistler değildirler ve kenarlarının sklerotik oluşu karakteristik özellikleridir (32).

Diz ekleminde OA üç kompartman halinde değerlendirilebilir: medial femorotibial, lateral femorotibial ve patellofemoral. Eklem kıkırdağı kalınlığını değerlendirmek için en iyi yöntem ayakta yük vererek çekilmiş antero-posterior grafidir. Erken dönem femorotibial dejenerasyonu değerlendirmek için ışının açlandırılması ve hafif diz fleksiyonu yöntemi uygulanır. Patellofemoral değişiklikler için ise 'skyline' projeksiyonu kullanılır. Rutin filmlerde saptanamayan kıkırdak kaybı ve osteokondral lezyonları saptamak için diz fleksiyonda tutularak uygulanan 'tünel' projeksiyonu kullanılır (32,58)

Diz OA evrelendirilmesinde en sık olarak Kellgren ve Lawrence (K-L) tarafından geliştirilen sistem kullanılmaktadır (57). Bu sisteme göre OA'lı diz eklemi 0-4 arasında 5 derecede değerlendirilir. Bu değerlendirme Tablo 2-4'de gösterilmiştir.

**Tablo 2-4. Kellgren-Lawrence radyolojik sınıflaması.**

Derecelendirme	Sınıflama	Tanımlama
0	Normal	OA tablosu yok
1	Şüpheli	Ufak osteofit için şüpheli görünüm vardır
2	Minimal	Osteofit vardır, eklem aralığı bozulmamıştır.
3	Orta	Eklem aralığında orta derecede daralma vardır
4	Şiddetli	Eklem aralığı büyük oranda bozulmuş ve subkondral kemikte skleroz

Diz OA'da manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak doku kontrastının ve erken patolojik değişikliklere duyarlılığının yüksek olması, çok düzlemde görüntüleme

imkanı sağlaması, kemik yapıların yanı sıra çevredeki yumuşak dokular, hiyalen ve fibrokartilajinöz yapıları da bir arada görüntüleyebilmesi nedeni ile kullanılabilir. Bu yöntem ile hastalığın derecelendirilmesi ve erken değişikliklerin saptanması olasıdır. MRG'de bulgular; eklem mesafesi ve sinoviyum, eklem kıkırdağı ve kemikteki değişiklikler olmak üzere üç açıdan ele alınabilir (25).

Ultrasonografi (USG) ucuz, kolay ulaşılabilen ve radyasyon içermemesi nedeniyle avantajlı bir yöntemdir. Diz eklemi içindeki efüzyonun saptanması, sinovyal kalınlaşmayla ayırımının yapılması, eklem komşu tendon ve periartriküler yumuşak dokuların incelenmesi, baker kistinin saptanması ve eklemle ilişkisinin belirlenmesinde oldukça yararlıdır. Ancak önemli bir dezavantajı ses dalgalarının kemik dokuyu penetre edememesi nedeni ile kemik dokunun değerlendirilememesidir (58).

Kortikal kemik görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT)'nin MRG'ye göre avantajları vardır. BT ile kondroid ve osteoid matriksler daha iyi görüntülenir. Kontrastlı BT patellofemoral kondillerin eklem kıkırdağını ve sinoviyal yapıyı, kontrastsız BT patella konturunu ve çevre yumuşak dokuları daha iyi görüntüler. Bunun yanında BT zaman alması, hiyalin kıkırdağını değerlendirememesi ve iyonize radyasyon gibi dezavantajlara sahiptir (25).

Kemik sintigrafisi OA'da radyolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce, hastalığın erken tanısında yararlıdır. Tutulan eklemlerin dağılımı ve sayısını belirlemede ve artiküler yapıyı artiküler olmayan yapıdan ayırt etmede yardımcı olabilir. Sintigrafî radyolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce aktif olurken, osteofitlerin belirgin olarak görüldüğü devrede normale dönebilir (25).

Artroskopi, kemik değişiklikleri oluşmadan önce kıkırdak hasarını gösterebilir. Eklem içi yapıları görme ve sinoviyal biyopsi alma olanağı sağlar. İnvaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle kullanımını sınırlıdır (52).

### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

Kronik inflamatuvar artritler: Belirgin sabah tutukluğu izlenir. Diz dışındaki diğer eklemlerde de hastalık görülür ve fizik muayenede bu eklemler şiş ve hassastır. Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ve sinoviyal sıvıda inflamatuvar bulgular bulunur.

Gut veya psödogut: Diz dışındaki diğer eklemler de etkilenir, eklemlerde hassasiyet ve şişlik görülür. Sinoviyal sıvı inflamatuvar özelliktedir fakat spesifik olarak kristallere rastlanır.

Kalça artritisi: Kasıklarda hassasiyet ve kalça rotasyonunda ağrı izlenir.

Patellar kondromalezi: Hastalar göreceli olarak daha genç yaşta olup esas şikayetleri patellofemoral kaynaklıdır. Hassasiyet sadece patellofemoral eklem üzerindedir.

Anserin bursiti: Muayenede dizin distalinde medial tibiya üzerine doğru bir hassasiyet saptanır.

Eklem tümörleri: Geceleri olan ya da devamlılık arz eden ağrılar görülür. Sinoviyal sıvı kanlıdır ve radyografilerde anormal kitle bulgularına rastlanılabılır.

Menisküs yırtığı: Kilitlenme gibi mekanik semptomlar ön plandadır. Eklem hattı boyunca hassasiyet olur ve Mc-Murray testi pozitif gelebilir. MRG'de menisküs yırtığının gösterilmesi ile tanı konulur. İleri osteoartriti olan hastalarda, menisküs ve ön çapraz bağ yırtıkları çok yaygındır; bunların teşhisi tedaviyi değiştirmez. Osteoartritli hastalarda menisküs yırtıklarının tamirinin hastalık seyrini veya ağrıyı iyileştirmesi pek mümkün değildir; menisküs yırtıkları osteoartritteki ağrı ile ilişkili değildir.

Ön çapraz bağ yırtığı: Mekanik semptomlar belirgindir. Lachman testi pozitif izlenir. MRG bu durumda da bağ yırtığını göstermesi ile tanı koydurucudur (59).

## 2.1.9 Tedavi

### 2.1.9.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Diz OA'nın non-farmakolojik tedavisi için EULAR 2013 yılında kanıtlara ve uzmanların ortak görüş birliğine dayanan 11 maddelik bir sonuç bildirmiştir (Tablo 2- 5) (60).

**Tablo 2-5. Kalça ve diz osteoartritin non farmakolojik tedavisinde 2013 EULAR önerileri**

o	Öneri	Kanıt düzeyi I-IV	Görüş birliği
	İlk değerlendirmede biyopsikososyal yaklaşım kullanılmalıdır	Ib, karışık	8.6
	A fiziksel durum (ağrı, yorgunluk, uyku kalitesi, mobilite, kas gücü, eklem dizilimi, propriyosepsiyon ve postür, komorbiditeler, kilo)		
	B günlük yaşam aktiviteleri		
	C katılım (iş/egitim, hobi, sosyal roller)		

	D duygu durum		
	E öz yönetim motivasyonu		
	Kalça ve/veya diz OA tedavisi kişi beklentilerine, OA yerine, risk faktörleri (yaş, cinsiyet, komorbidite, obezite ve mekanik faktörler gibi), enflamasyon varlığı, yapısal değişikliklerin şiddeti, ağrı şiddeti, günlük aktivitelerin kısıtlanması, sosyal katılım ve yaşam kalitesine göre bireyselleştirilmelidir	Ib, karışık Ib, diz	8.7
	Diz/kalça OA'lı tüm bireylere aşağıdaki non farmakolojik yaklaşımları içeren bireyselleştirilmiş tedavi planı verilmelidir.	Ib, kalça	8.7
	A OA hakkında bilgi ve eğitim	Ib, diz	
	B aktivite odaklı		
	C düzenli bireyselleştirilmiş egzersiz rejimleri		
	D fazla kilolu veya obez ise kilo verilmesi		
	E* olumsuz mekanik faktörlerin azaltılması (örneğin uygun ayakkabı seçimi)		
	F* yardımcı yürüme cihazları ve yardımcı teknoloji kullanılması		
	Yaşam tarzı değişiklikleri önerildiğinde, diz veya kalça OA'lı kişilere bireysel olarak hazırlanmış program verilmelidir, bu programda kişinin uzun ve kısa dönem hedefleri, müdahale veya hareket planları ve düzenli değerlendirmeler ile izlemler ve programı değiştirme olasılıkları sunulmalıdır	Ib, karışık Ib, diz	8.0
	Kalça veya diz OA'lı kişilere etkili bilgilendirme ve eğitim için şunlar olmalıdır:	Ia, karışık	8.4
	A* kişinin hastalık algısı ve eğitim kapasitesine göre ayarlanması		
	B* hastalığın tedavisinin tüm yönlerini içermesi		
	C** özellikle OA doğasına, nedenlerine, sonuçlarına ve prognozuna yönelik olması		
	D** eşlik eden klinik durumlar ile beraber yönetilmesi		
	E** yazılı veya diğer şekillerde bilgilendirme verilmesi ve bunun kişi tarafından seçilmesi		
	F** bireyin, eğer uygunsa, partnerleri veya bakım verenlerinin de dahil edilmesi		
	Kalça veya diz OA'lı kişilere etkili bilgilendirme ve eğitim için şunlar olmalıdır:	Ia, diz, veriliş şekli	8.9
	A** düşük miktarlarda sık aralıklarla	Ia, karışık, suda egzersiz	
	B** egzersiz programını günlük yaşam aktivitelerine bağlama (sabah duştan önce veya yemeklerden önce yaşam tarzının bir parçası olması açısından )		
	C* kişinin kapasitesi düzeyinde egzersiz ile başlamak ve aylar içinde geliştirmek		
	Kalça ve/veya diz OA'lı kişilere düzenli bireyselleştirilmiş	Ia, kalça,	8.5



	rejimlerinin öğretilmesinde şunlar olmalıdır:	genel egzersiz  Ia, diz, genel egzersiz	
	A güçlendirme (izometrik) egzersizler her iki bacak için, kuadriseps ve proksimal kalça kuşağı kaslarına yönelik	Ia, diz, güçlendirme	
	B aerobik aktivite ve egzersiz	Ia, diz, aerobik	
	C eklem hareket açıklığı /germe egzersizleri	Ia, karışık, karışık programlar	
	İlk başta yönlendirmeler gerekse bile kalça veya diz OA'lı kişilerin bunları kendi kendilerine yapabilmesi ana hedeftir		
	Kilo verme konusunda eğitim başarılı kilo verme ve idare için bireyselleştirilmelidir, örnek olarak	III, kalça	9.1
	A** düzenli olarak aylık kiloyu kişisel takip	Ia, diz	
	B** düzenli destek toplantıları		
	C** fiziksel aktivitelerin artırılması		
	D** günlük yemek planına uyum (yapılandırılmış diyeteye sıkı uyum)		
	E** özellikle doymuş yağ alımını azaltma, şekeri azaltma ve tuzu sınırlama, meyve ve sebze tüketiminin artırılması (günlük en az 5 öğün)		
	F** porsiyon boyutlarını kısıtlamak		
	G** yeme davranışını ve yemeyi tetikleyen davranışlara yönelim (stres)		
	H** beslenme eğitimi		
	İ** relaps yönetimi		
	A*** uygun ve rahat ayakkabı kullanımı	Ib, diz	8.7
	B önerilerin reddettiği: lateral kamalı tabanlık medial diz ağrısını azaltabilir	Ib, diz	8.0
0	Yürüme cihazları, yardımcı teknoloji ve evde/işte adaptasyonlar düşünülmelidir, bu şekilde ağrı azaltılıp katılım artırılabilir, örnek olarak:	III, kalça III, diz	8.9
	A**yürüme bastonu ters tarafta, tekerlekli/tekerleksiz yürüteç		
	B* sandalye, yatak ve klozetler için yüksekliğin artırılması		
	C* merdivenler için el tutamağı		

	D* duş modifikasyonu		
	E* araba koltuğunun yüksekliğini artırma, otomatik vitesine çevirme		
1	İşyerinde disabilite riskinde olan veya işe başlamak ya da geri dönmek isteyen kalça veya diz OA" lı kişilerin hızlı bir şekilde mesleki terapilere başlaması, bunun için de uyarlanabilir iş ilişkili faktörler (iş davranışını değiştirme, iş hedeflerini değiştirme ya da çalışma saatlerini ayarlama, yardımcı teknoloji kullanımı, işyeri uyarlamaları, idare, iş arkadaşları ve aileden çalışana destek)	III, kalça III, diz Ib, karışık, hastalık izni	8.9

\*Özel eleman müdahalede dahil edilmemiştir ve bu özel elemanın dahil edilmesi için kanıt düzeyi derecelendirilememiştir.

\*\* Özel eleman müdahalede dahil edilmiştir ve özel eleman için kanıt düzeyi Ib şeklinde derecelendirilmiştir.

\*\*\*Farklı rahat ayakkabılar arasında karşılaştırma

**Hastanın eğitimi:** OA'da hasta eğitimi ile hastaların eğitim düzeyleri arasında doğru bir ilişki vardır. Hastaların bilgilendirilmesine yönelik haftada iki günlük yapılan bir eğitim programı sonucunda eğitim alanların yaşam kalitesinde almayanlara göre belirgin bir artış gözlenmiştir. Kronik ağrılı hastalarda psikososyal yaklaşım farmakolojik olmayan tedavinin önemli bir basamağıdır (43).

**Günlük Yaşam Aktivitelerinde Değişiklikler:** Sandalye boyu, duş ve tuvalet oturma yüksekliğini yükseltmek diz OA semptomlarını azaltmada etkilidir. Ayrıca hastalar bağdaş kurmak ve diz üzerine oturmaktan kaçınmalı, bunun yanında uygun ayakkabı kullanılmalıdır. Koridor ve lavabo barları ile kuvvet oturakları da hastaya günlük yaşam aktivitelerinde destek sağlamaktadır (61).

**Egzersiz:** Diz osteoartritli hastalarda genellikle ağrı şiddeti, kuadriseps kas güçsüzlüğü ile koreledir. Kasların güçlendirilmesi hem ağrı kontrolü, hemde eklem stabilitesi için önemlidir. Egzersizler hastaların günlük yaşam aktivitelerine göre düzenlendiğinde daha etkili olurlar. Güçlendirme olmaksızın yapılan eklem hareket açıklığı egzersizleri veya eklem hareket açıklığı egzersizleriyle kombine edilmeyen izometrik güçlendirme egzersizleri etkili değildir. Ağrıyı azaltmak ve fonksiyonu arttırmak için en etkili egzersizler izokinetik veya izotonik egzersizler olarak gösterilmiştir. Bunların yanında düşük yoğunluklu aerobik egzersizler de ağrı kontrolünde etkilidir. Egzersiz rejimleri patellofemoral semptomları olan kişiler için farklılık gösterebilir (59).

**Kilo verme:** Obezite en sık görülen değiştirilebilir risk faktörü olduğu için, hastalara kilo verdirilmesi eklem binen mekanik stresi azaltarak hastalık sürecini yavaşlatabilir. Kilo vermenin ağrıya azalma, fonksiyonel kapasitede artmayla ilişkili olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (62,63).

**Yardımcı cihazlar, ortez ve breysler:** Diz OA'da yürüteç, koltuk değneği, baston gibi yardımcı cihazlar eklem binen yükü azaltarak ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde olumlu etkiye neden olmaktadır (61). Diz OA ve varus deformitesi olan hastalarda lateral destekli ayakkabı kaması, yürüme sırasında medial yükü azaltır. Patellofemoral ağrı, patella dizilim bozukluğu veya tiltinden kaynaklanabileceği için breys veya bantlar yardımıyla patellayı femur troklear sulkusuna geri çekmek ağrıyı azaltabilir (59).

**Fizik tedavi uygulamaları:** Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarının temel hedefi ağrının geçirilmesi, hareketin idamesi veya yeniden başlatılması, fonksiyonel kayıpların ve fiziksel bozuklukların telafi edilmesidir. Fizik tedavi ile ağrı ve tutukluk azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, periartiküler yapılar güçlenmekte ve dolayısı ile hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir. Lokal yüzeysel (hot-pack gibi) ve derin ısıtıcılarla (ultrason, kısa dalga diatermi gibi) ağrı ve kas spazmı azalmakta, eklem sertliği giderilmekte ve kontraktürler önlenmektedir. Analjezik akım uygulamaları (TENS, diadinamik akım gibi) da ağrı kontrolünü sağlamaktadır (43).

### 2.1.9.2 Farmakolojik Tedaviler

**Parasetamol:** Yayınlanmış tüm kılavuzlarda (ACR, Royal College of Physicians (RCP), EULAR) diz OA'da ilk kullanılacak oral analjezik ajanın parasetamol olması gerektiği vurgulanmıştır. Bununla birlikte, parasetamolun warfarinin yarı ömrünü uzattığı gösterilmiştir. Kronik olarak parasetamol alan ve yüksek düzeyde antikoagülasyon uygulanan hastalarda International Normalized Ratio (INR) takibi yapılmalıdır (64). Parasetamolle ilgili randomize kontrollü çalışmaları inceleyen bir meta analizde parasetamolün OA ağrısını gidermek için etkili bir ajan olduğu ancak steroid olmayan antiinflatuar ilaçların (SOAİİ) ağrı gidermede parasetamolden daha etkili olduğu vurgulanmıştır (65).

**SOAİİ ve COX-2 Spesifik İnhibitörleri:** Randomize kontrollü çalışmalarda diz osteoartriti ağrısında SOAİİ ve COX-2 spesifik inhibitörlerinin asetaminofenden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak SOAİİ toksisitesi nedeniyle asetaminofen, medikal tedavinin ilk basamağı olmalıdır. Daha önceden SOAİİ tedavisi almakta olan hastalarda ise asetaminofenin daha az etkili olduğu görülmüştür. Düşük doz antiinflatuar kullanımı (ör, günde 1200 mg ibuprofen), yüksek doz (ör, günde 2400 mg ibuprofen) tedaviye göre daha az etkili ancak daha iyi tolere edilebilir bulunmuştur. Geleneksel SOAİİ 'lerin potansiyel gastrointestinal toksisitesini azaltmak için bir strateji, COX-2 spesifik inhibitörlerin kullanımı olmuştur ancak bunların kullanımı da kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Alternatif olarak ise,

SOAİ ve misoprostol veya proton pompası inhibitörlerinin kombine kullanımının SOAİ ile ilişkili ülser sayısını azalttığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (59).

**Opioidler ve Antidepresanlar:** SOAİ 'lerin etkisiz veya kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler ve antidepresanlar yararlı alternatif tedaviler olabilir. Bu grup ilaçları kullanırken özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir. Santral etkili bir opioid olan tramadol diğer analjeziklerin etkisiz kaldığı durumlarda önerilebilir (66).

**Topikal uygulamalar (SOAİ ve kapsaisin):** Diz OA'da klinik olarak etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir (43). Nosiseptif C liflerini geri dönüşümlü olarak desensitize ederek etki gösteren topikal kapsaisinin diz OA'da etkinliğini ve etkinliğin kalıcılığını destekleyen kanıtlar mevcuttur (67).

**Semptomatik yavaş etkili ilaçlar:** Yavaş etkili ilaçların (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, diaserein, hyaluronik asit) semptomatik etkileri vardır ve bazı kaynaklarda hastalık modifiye edici etkinlikleri olduğu bildirilmiştir.

Reginster ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 212 diz OA'lı hastaya 1500 mg glukozamin sülfat verilmiş ve eklem aralığındaki daralma plaseboya göre daha az bulunmuştur (68). Çoğu randomize kontrollü çalışmada glukozamin ve kondroitin sülfat ile tedavi sonucu plasebodan daha fazla ağrı kontrolü ve plaseboya benzer toksisite bildirilmiştir. Ancak bu tedavileri değerlendiren çalışmaların meta-analizinde yanlılık tespit edilmiş olup, bu da etkinlikle ilgili sonuçların abartılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu meta-analizden sonra yayımlanan dört çalışmada da glukozaminin hiçbir etkinliği gösterilememiştir (59). Diaserein diz OA'daki etkinliğini inceleyen randomize kontrollü çalışmanın sonucuna göre günde 100 mg diaserein ağrı ve özürülüğü azaltmada plasebodan üstün bulunmuştur. Ancak daha yüksek dozlarda yan etki görülme sıklığı da artmaktadır (69).

Yapılan birçok çalışmada diz OA'da ağrıyı azaltmada ve fonksiyonu düzeltmede hyalüronik asitin (HA) plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (70,71). Diz eklemine HA enjeksiyonları osteoartrit tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Ancak, etkinliği konusundaki veriler çelişkilidir. İki yeni meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı ancak sınırlı etkinlik bildirilmiştir. Bir meta-analizde yanlılık tespit edilmiştir. Randomize çalışmalarda, eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama 1-3 hafta süreyle ağrıda daha etkili bir azalma sağladığı ancak sonraki dönemde bu etkinlik farkının ortadan kalktığı gözlenmiştir. Veriler kortikosteroid enjeksiyonlarının optimal sayı veya sıklığı konusunda yetersizdir (Tablo 2-6) (59).

**Tablo 2-6. Diz OA'da Farmakolojik Tedaviler.**

Tedavi	Doz	Yorum
Asetaminofen	Günde 4 defaya kadar 1 g'lıktan	Karaciğer hastalığı olanlar ve alkolik hastalar almamalı. Varfarin yarı ömrünü uzatır.
SOAİİ Naproksen Salsalat İbuprofen	375-500 mg günde iki defa 1500 mg günde iki defa 600-800 mg günde 3-4 defa	Yemeklerle alınmalı. Ülser ve kanamayı içeren gastrointestinal yan etkiler yüksek oranda görülür. Gastrointestinal yan etkiler için yüksek riskli hastalar proton pompa inhibitörü veya misoprostol almalı. Asetil salisilik asit ile alındığında yan etkiler daha da artabilir (gastrointestinal veya kanama). Ödem ve böbrek yetmezliğine sebep olabilir.
Siklooksijenaz-2 inhibitöreri Selekoksisib	100-200 mg/gün	Yüksek dozları artmış miyokardiyal enfarktüs ve inme riskine neden olur. Ödem ve böbrek yetmezliğine sebep olabilir.
Glukozamin	1500 mg/gün	Plaseboya benzer yan etkiler.
Kondroitin	1200 mg/gün	Plaseboya benzer yan etkiler.
Opiyatlar	Değişken	Sık görülen yan etkiler baş dönmesi, sedasyon, bulantı/kusma, kuru ağız, konstipasyon, idrar retansiyonu ve kaşınmayı içerir. Respiratuvar ve santral sinir sistemi depresyonu meydana gelebilir.
Kapsaisin	%0,025-0,075 krem günde 3-4 defa	Mukozal membranları irrite edebilir
İntra-artiküler injeksiyonlar Hyalüronik asit Steroidler	3-5 haftalık injeksiyonlardan başlayarak preparata göre değişir	İnjesiyon alanında hafif-orta şiddette ağrı

### **2.1.9.3 Cerrahi tedavi**

Kıkırdak tamirinde cerrahi yaklaşımlar konusundaki araştırmalar halen devam etmektedir. Bunlar; hücre transplantasyonu, artroskopik kıkırdak abrazyonu, osteokondral, kondral ve periostal greft uygulamalarıdır. Medikal tedaviye rağmen dirençli ağrısı olan ve günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici kısıtlanması bulunan, medikal yönden stabil ve cerrahi sonrası rehabilitasyon programına katılabilir durumda olan hastalar cerrahi için uygun adaylardır. Diz OA'lı hastalar artroskopik debridman veya eklem lavajı ile tedavi edilebilir. Osteotomi ve total eklem artroplastisi diğer cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır (25,72).

## **2.2 ADİPOKİNLER**

Geçmişte sadece enerji kaynağı ve yağda eriyen vitaminler için depo görevi gördüğü düşünölen yağ dokusunun günümüzde parakrin, otokrin ve hatta endokrin özellikleri olan bir organ olduğu kanıtlanmıştır (73,74). Adipositler ve çevrelerindeki bağ dokusundan salınan ve adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen moleküllerin vücutta kronik inflamasyon ve artmış oksidatif strese yol açacak sinyalleri tetiklediği gösterilmiştir. Özellikle bazı adipokinlerin başta ateroskleroz olmak üzere hipertansiyon, insulin direnci ve diyabet gibi hastalık süreçlerinin ortaya çıkmasına zemin hazırladıkları ileri sürölmektedir (73, 74, 75). Omentin, visfatin, kemerin, resistin, apelin gibi adipokinlerle ilgili çalışmalar bulunsa da son dönemde araştırmalar özellikle adiponektin ve leptin adlı iki major adipokin üzerinde yoğunlaşmaktadır (75, 76, 77).

Osteoartrit gelişiminde obezite önemli bir risk oluşturmaktadır, ancak altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Diz gibi ağırlık taşıyan eklemlerde eklem kıkırdağında artan mekanik yüklenme osteoartrit gelişimi için mantıklı bir açıklama olabilir ancak, epidemiyolojik çalışmalar el osteoartriti ve obezite arasında da ilginç bir korelasyon göstermiştir. Bu korelasyonun mekanik yüklenmeyle açıklanamaması nedeniyle metabolik faktörlerin etkisi üzerinde daha fazla durulmaya başlanmıştır (78). Adipokinlerin kıkırdak ve kemik hemoastazındaki etkileri göz önüne alındıkça son dönemde OA patofizyolojisini inceleyen araştırmalarda da bu moleküllere daha çok yer verildiğini görmekteyiz.

### **2.2.1 Adiponektin**

Adiponektin insan vücudunda apM1 geni tarafından kodlanan, kollajen 8, kollajen 10 ve kompleman C1q ile yüksek oranda yapısal benzerlik gösteren bir proteindir. 1990'lı yıllarda izole edilen bu peptid, jelatin bağlayıcı protein, adiposit kompleman ile ilişkili protein veya

adipoQ olarak da isimlendirilmiştir (79,80). Çalışmalarda hem insanlarda hem de farelerde trimer, hegzamer ve yüksek molekül ağırlıklı multimerleri tanımlanmıştır. Trimer ya da düşük molekül ağırlıklı adiponektin, multimerik adiponektinin temel birimidir. Ayrıca, bir hegzamer olan orta molekül ağırlıklı adiponektin ve yine hegzamer olan yüksek molekül ağırlıklı adiponektin de mevcuttur (81). Yağ dokusundan salgılanan adiponektini kodlayan gen 3. kromozom üzerindedir. Bulunduğu loküs tip 2 diyabet ve vücut yağlanmasından sorumlu tutulan loküse yakındır. AdipoR1, ve adipoR2 adında 2 reseptörü tanımlanmıştır (80). Adiponektinin invitro olarak endotele monosit adezyonunu inhibe etmek ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engellemek gibi antiaterojenik etkileri mevcuttur. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı olan olguların adiponektin seviyelerinin normal populasyondan düşük olduğu saptanmıştır (82). Bu bulgular adiponektinin anti-aterosklerotik etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer pek çok adipokinin aksine insülin direnci olan durumlarda ve obezitede adiponektinin serum konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Adiponektin yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artıran bir moleküldür (83). Adiponektin hepatik glukoz üretimini azaltır ve insülinin karaciğerdeki etkilerini potansiyalize eder ve böylece insülin duyarlılığını artırır (84). Benzer şekilde, hayvan modellerinde de adiponektinin hepatik insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (85). Adiponektin, fosfoenol piruvat karboksikinas, glukoz-6-fosfataz gibi glukoneojenik enzimlerin aktivitelerini azaltırken, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır (86).

Çeşitli çalışmalarda adiponektinin, sinoviyal sıvıya oranla kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (toplam plazma proteininin % 0.01) (87, 88). Bu sonuç adiponektinin ekstra artiküler dokulardan ve periferal yağ dokusundan sistemik dolaşıma salındığını ve sinoviyal membrandan eklem aralığına geçtiğini düşündürmektedir. Bunun yanında sinoviyal adiponektin eklem içindeki sinoviyum, kıkırdak ve infrapatellar yağ yastığı gibi lokal dokulardan da salınabilir. Adiponektinin moleküler ağırlığı ve karmaşık yapısı, sinoviyal membrandan geçişini kısıtlıyor olabilir. OA ilerledikçe sinoviyal geçirgenlikte ve / veya lenfatik temizlenmede artış olması mümkündür.

Bazı çalışmalarda plazma adiponektin düzeylerinin VKİ ile ters korelasyon gösterdiği; obez kişilerde daha düşük iken kilo kaybı ile seviyesinin arttığı görülmüştür (89, 90). Kadınlarda erkeklere göre plazma adiponektin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (91).

OA başlaması ve ilerlemesinde adiponektinin hem katabolik hem anabolik etkileri görülmektedir. Adiponektin ve adiponektin reseptörleri, insan kondrositlerinde tespit edilmiştir. Adiponektin, nitrik oksit sentetaz – 2 (NOS-2), monosit kemoatraktan protein - 1

(MCP-1), MMP-1, -3, -9 ve-13, IL-6, IL-8, prostaglandin E2 (PGE 2) uyarımıyla proinflamatuvar etki gösterir, ayrıca kondrositler ve kıkırdakta vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini uyarır. Adiponektin, kemirgen ve insan kondrositlerinde vasküler hücre yapışma molekülü 1 (VCAM-1) ekspresyonunu indükleyebilir, bu da adiponektinin eklem inflamasyonunda lökosit infiltrasyonundan sorumlu molekülleri modüle ederek, kıkırdak bozulmasındaki rolünü desteklemektedir. Buna ek olarak, OA sinovyal sıvısında adiponektin düzeylerinin agregan bozulması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Adiponektin insan osteoblastlarının proliferasyonu ve kemik dokunun mineralizasyonunu artırır. Adiponektin ile osteoblastların uyarılması, IL-6, IL-8 ve MCP-1 gibi inflamatuvar mediyatorlerin üretimini artırır. Adiponektinin diz OA'nın erken evrelerindeki osteofitlerde ileri evredeki osteofitlere göre daha yüksek seviyelerde tespit edilmesi, erken osteofit formasyonunda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, adiponektin Nükleer Faktör kappa B (NFkB) ligandı reseptör aktivatörünü uyarır ve bu da osteoblastlarda osteoprotegerin üretimini inhibe ederek dolaylı yoldan osteoklastları aktive eder (92).

İlginç olarak adiponektin seviyesinin OA üzerine etkisinin pozitif (91, 93-98, 99, 91) veya negatif korelasyon (88, 100, 101-104, 105, 106) içinde olduğuna yönelik farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır ve bu konu halen tartışmalıdır.

Koskinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ve kartilaj adiponektin seviyesi ile OA radyografik şiddeti arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu ilişki aynı zamanda serum adipokin seviyeleri ile OA biyobelirteçlerinden COMP ve MMP-3 arasında da gösterilmiştir. OA kartilajındaki adiponektin seviyeleri ile kartilaj yıkımından sorumlu NO, IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerle de pozitif korelasyon izlenmiştir (99). Filkova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum adiponektin seviyelerinin eroziv OA olan hastalarda, non eroziv OA'lı hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (91).

Aksine Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları adiponektinin, TIMP-2 up regulasyonu ve IL-1 $\beta$  ile indüklenen MMP-13 down regulasyonu yoluyla OA progresyonunda protektif bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında Adiponektinin LPS-kaynaklı NFkB sinyalini suprese ettiği görülmüş, Adiponektinin NFkB sentez yolunun engellenmesi yoluyla IL-1 $\beta$  kaynaklı etkileri suprese edebileceği yorumu yapılmıştır (105). Honsawek ve arkadaşları , plazma adiponektin seviyeleri ile diz OA radyografik şiddeti arasında ters korelasyon olduğunu göstermiştir. Kontrol grubuna göre radyografik Evre 2 diz OA olan hastalarda daha yüksek plazma adiponektin seviyeleri bulunmuş ancak evre 4 hastalarda ise adiponektin seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (88).



Bazı çalışmalarda ise plazma adiponektin seviyeleri ile OA şiddeti arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (98, 107). Berry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diz OA'lı hastaların bazal plazma adiponektin seviyeleri ile 2 yıl boyunca takipleri sırasında oluşan kartilaj hasarı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. İlginç bir şekilde bu çalışmada sinoviyal sıvı leptin/adiponektin oranının hastaların diz ağrısı ile korele olduğu sonucuna ulaşılmıştır (98).

### 2.2.2 Leptin

16 kDa'luk non-glikozile hormon olan leptin obez (ob) geni tarafından kodlanmaktadır. İnsanda bu fare geninin homoloğu LEP genidir. Esas olarak adipositler tarafından üretilir, ve dolaşımdaki seviyeleri beyaz adipoz doku kütlesi ile ilişkilidir. Ob geninin, veya leptin reseptörünü kodlayan genin mutasyonu, ağır obezite ile sonuçlanır.

Leptinin yağ hücrelerindeki üretimini IL-6 artırırken, TNF- $\alpha$  azaltmaktadır (108). Leptin molekülünün keşfedilmesiyle obezite ve onun yol açtığı metabolik sorunlar daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Düşük leptin kilo alımını uyarıcı bir etkendir (109) Leptin hipotalamustaki reseptörüne bağlanarak nöropeptid aktivitesini azaltır. Böylece proopiomelanokortin ve kokain-amfetamin ilişkili proteinin aktivitesi artarak iştah azalmış olur (110). Hipotalamustaki leptin sinyalinde veya fonksiyonlarında bir defekt oluşması obeziteye yol açabilir. Leptin eksikliği bulunan farelerde obezite, insülin direnci ve kısırlık saptanmış, kalori kısıtlaması ile düzelmeyen bu klinik durumlar dışarıdan leptin verilmesiyle düzelmiştir (111). Leptin molekülünün iştah, vücut ağırlığı, enerji dengesi ve birtakım nöroendokrin fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Leptin pankreatik insülin sekresyonunu azaltmakta (112), yağ dokusu ve iskelet kaslarında lipolizi arttırmaktadır (113). Leptin de tıpkı CRP gibi NOS enziminin üretimini artırır ve endotelde reaktif oksijen radikallerinin artmasına neden olur (114). Vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder (115). Platelet agregasyonunu artırıcı (114) ve monosit-koloni stimülan faktör (M-CSF) salınımını arttırmak suretiyle makrofajlar üzerine de etkileri mevcuttur (116). Bunlardan başka yüksek glukoz seviyeleri varlığında makrofaj içi kolesterol birikimini ve anjiogenezi uyarır (117). Leptin, sempatik tonusu artırmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında leptin eksikliği olan hayvanların daha düşük kan basıncına sahip olduğu gözlenmiştir (118).

Çeşitli çalışmalarda plazma leptin konsantrasyonu hem sağlıklı kontrollerde hem de OA hastalarında VKİ ile pozitif korele bulunmuştur. Premenopozal kadınlarda erkeklere göre

yaklaşık 3 kat daha yüksek plazma leptin konsantrasyonu izlenmiştir. İlginç bir şekilde, sinovyal leptin seviyeleri plazma örneğine göre 3-11 kat daha yüksektir. Bu nedenle, kıkırdak sürecinin düzenlenmesinde lokal leptinin sistemik leptine göre daha daha belirgin rol oynayabileceği düşünülmektedir (92).

Leptinin metalloproteinazların üretimini arttırarak, anabolik faktörleri azaltarak , kartilaj yıkımından sorumlu mediyatörlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, ve MCP-1 gibi) üretimini uyararak OA kıkırdağında katabolik etkileri olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (31-37).

Bununla birlikte, kıkırdak metabolizmasında leptinin anabolik etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur, bu çalışmalarda katabolik etkilerin kompanse edilebilir anabolik etkileri tetikleyebileceği de öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada eklem içi leptin enjeksiyonu sonucunda insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) üretiminin indüklenebildiği; kondrosit proliferasyonu, proteoglikan ve kollajen sentezinin arttığı gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, leptinin kondrosit proliferasyonunu, farklılaşmasını, tip X kollajen üretimini ve hücre iskeleti remodelingini indükleyebildiğini ortaya koymuştur. Leptin kemik iliği hücrelerinin adipojenik farklılaşmasını inhibe ederek osteoblast çoğalması ve farklılaşmasını arttırır. İmmünohistolojik çalışmalarda osteofitlerde yüksek leptin seviyeleri izlenmiştir. Leptin ve interferon- $\gamma$  kombinasyonu kondrositlerde tip 2 NOS üretimini aktive edebilir. Leptin ayrıca insan kondrosilerinde indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS), PGE-2 ve COX-2 üretimini arttırabilir (92).

Diz OA radyolojik şiddetiyle plazma leptin seviyeleri arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (98,119,120). Berry ve arkadaşlarının yaptığı 2 yıllık kohort çalışmasında, plazma leptin seviyeleri ile diz OA radyografik şiddeti pozitif ilişkili görülmüştür (98). Benzer şekilde Ku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diz cerrahisi sırasında alınan sinoviyal sıvı leptin seviyeleri incelendiğinde başlangıçta OA olan hastalarda OA progresonu ile leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ancak her iki çalışmada da VKİ için düzenleme yapıldıktan sonra bu ilişkinin kaybolduğu belirtilmiştir (119).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Çalışma Grubu**

Bu çalışmaya Temmuz 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine diz ağrısı nedeniyle ayaktan başvuran veya Başkent Üniversitesi Ayaş Fizik Tedavi Rehabilitasyon Merkezi'nde yatarak takip edilen ve primer diz OA tanısı konan 76 hasta alındı.

ACR diz OA tanı kriterlerine göre primer diz OA tanısı konmuş, 40 yaş ve üzerinde olan ve K-L radyolojik kriterlerine göre Evre 2 - 4 diz OA olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sistemik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, son 3 ay içinde diz eklemi içine glukokortikoid enjeksiyonu yapılmış olanlar, son 6 ay içinde diz eklemi içine hyaluronik asit enjeksiyonu yapılmış olanlar , total diz protezi veya diz cerrahisi geçirmiş olan hastalar, malignitesi olanlar ve tüm sekonder nedenlere bağlı diz osteoartriti olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan KA14/182 koduyla onay almış olup, katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Katılımcılara Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından hazırlanan bilimsel araştırmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

#### **3.2. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme**

Çalışmaya dahil edilen her hastanın demografik verileri kaydedildi. Ayrıntılı fizik muayenin ardından hastaların boy, kilo ölçümü yapılarak VKİ hesaplanarak kaydedildi. Hastaların ayakta yük vererek ön-arka diz grafileri çekildi. Grafiler K-L kriterlerine göre derecelendirildi. Ağrı ve özürlülük durumları visüel analog skala (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) ve Short Form- 36 (SF-36) soru skalalarıyla değerlendirildi. ( Bu değerlendirme skalaları ekte ayrıntılı olarak gösterilmiştir.)

##### **Vizüel Analog Skala (VAS)**

Hastaların ağrı şiddetini değerlendirmek için 0-10 arası puanlanan VAS skalası kullanıldı. Hastaların hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmamasını '0' , hayatı boyunca hissettikleri en şiddetli ağrıyı '10' olarak ifade edecek şekilde değerlendirmeleri istendi (121).

### **Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)**

Hastaların ağrı, sertlik ve fonksiyonunu değerlendirmek için WOMAC kullanıldı. WOMAC üç bölümden (ağrı, sertlik ve fonksiyon) oluşan, diz ve kalça OA olan hastalarda sıkça kullanılan bir hastalığa spesifik sağlık durumu ölçeğidir . Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması da yapılmıştır (122). WOMAC ağrı bölümünde 5 soru, sertlik bölümünde 2 soru, fonksiyon bölümünde 17 soru olmak üzere toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Her soru 0 – 4 puan arası skorlanarak toplam skor elde edilir. Hastaların sorulara son 24 saat içinde hissettikleri ağrı, sertlik ve yerine getirmekte zorlandıkları aktiviteleri göz önüne alarak cevaplamaları istenir. Bu çalışmada WOMAC ölçeğinin toplam skoru değerlendirmeye alındı.

### **Short Form-36 (SF-36)**

SF-36 en sık kullanılan genel sağlık ölçütüdür. Sağlığın birçok yönünü değerlendirir ve farklı hastalıklardaki sağlık durumunun karşılaştırılması için uygundur. 8 alt başlıktan oluşan 36 adet soru içermektedir; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık puanları toplanarak fiziksel sağlık puanı elde edilirken, vitalite (zindelik, enerji), sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık puanları toplanarak global mental sağlık puanı elde edilir. Yüksek puanlar daha iyi bir sağlık durumunu göstermektedir (123).

### **3.3. Biyokimyasal Ölçümler**

Toplam 76 hastadan, periferik venöz yoldan alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarında çalışılmak üzere rutin biyokimya tüplerine konuldu. Toplanan kan örnekleri 10 dakika boyunca 3000 devir/dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar -20 °C’da uygun ortamda saklandı. Adiponektin düzeyleri “BioVendor Research and Diagnostic Products Human Adiponectin ELISA, High Sensitivity Kit” (BioVendor- Laboratori Medicina A.S., Czech Republic), leptin düzeyleri “DIAsource Leptin-EASIA Kit” (DIAsource ImmunoAssays S.A., Belgium) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Adiponektin referans değerleri Tablo 3-1’de, leptin referans değerleri Tablo 3-2’de gösterilmiştir.

**Tablo 3-1. Adiponektin referans değerleri (“BioVendor Research and Diagnostic Products Human Adiponectin ELISA, High Sensitivity Kit” için).**

<b>Cinsiyet</b>	<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama (µg/ml)</b>	<b>Standart sapma (µg/ml)</b>
Erkek	<25	41	10,9	4,0
	25-30	52	8,8	4,0
	>30	23	8,3	2,9
Kadın	<25	92	13,6	5,4
	25-30	56	13,9	8,6
	>30	57	11,4	3,8

**Tablo 3-2. Leptin referans değerleri (“DIASource Leptin-EASIA Kit” için).**

Cinsiyet	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	n	Ortalama (µg/ml)	Standart sapma (µg/ml)	Sınırlar
Erkek	14-18	1	0,5	-	-
	18-24	20	1,2	0,9	0,5-
	25-29	27	4,2	3,9	3,2
	30-56	23	10	10,5	0,5- 14,6 2,5- 42,1
Kadın	14-18	4	0,6	0,1	0,5-
	18-24	28	3,4	2,3	0,7
	25-29	20	8,8	3,3	0,5-
	30-56	36	23,0	10	7,9 4,1- 14,5 5,5- 40,4

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmayla ilgili verilerin istatistik analizi SPSS 20 (IBM, Chicago Illinois, ABD) istatistik paket programı ile yapıldı. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma (ss) olarak ifade edildi. Nominal ve kategorik veriler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Parametrik test koşullarının sağlandığı verilerde grup ortalamalarının karşılaştırılması için bağımsız örneklerde ANOVA ve T-testi, parametrik test koşullarının sağlanamadığı durumlarda ise grup ortalamalarının karşılaştırılması için Mann Whitney-U ve gruplara ait oranların karşılaştırılması için Ki<sup>2</sup> testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için korelasyon katsayısı ve p değeri ayrı ayrı verildi. Tüm analizlerde p<0,05 değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda verilerini değerlendirdiğimiz 76 hastanın tamamı (%100) kadındı. Bu hastaların yaşları 40 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $62,16 \pm 12,04$  yıl olarak hesaplandı. Hastalar 65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altı olarak iki gruba ayrıldığında 29 hasta (%38,16) 65 yaş ve üzeri geri kalan 47 (%61,86) hasta ise altında idi. Hastaların VKİ açısından yapılan değerlendirmede ortalama VKİ  $32,2 \pm 5,74$   $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Toplam hasta grubunun %68,4'ü (n= 52) obez ( $\text{vki} \geq 30$   $\text{kg/m}^2$ ), %21,1'i (n= 16) aşırı kilolu ( $30 > \text{vki} \geq 25$   $\text{kg/m}^2$ ) ve %10,5' i (n= 8) normal sınırlarda VKİ' ye ( $25 > \text{vki} \geq 18,5$   $\text{kg/m}^2$ ) sahipti. Hastaların demografik verileri Tablo 4-1'de verilmiştir.

**Tablo 4-1. Demografik veriler.**

Demografik veriler	Sayı, n	%
65 yaş ve üzeri	29	38,16
65 yaş altı	47	61,86
Normal VKİ sahip hasta	8	%10,5
Aşırı kilolu hasta	16	%21,1
Obez hasta	52	%68,4

Tüm hastalar WOMAC indeksi ve VAS ile değerlendirildi. WOMAC skorları hastalarda ortalama  $41,16 \pm 21,22$  olarak izlendi (Tablo 4-2).

**Tablo 4-2. WOMAC skoru.**

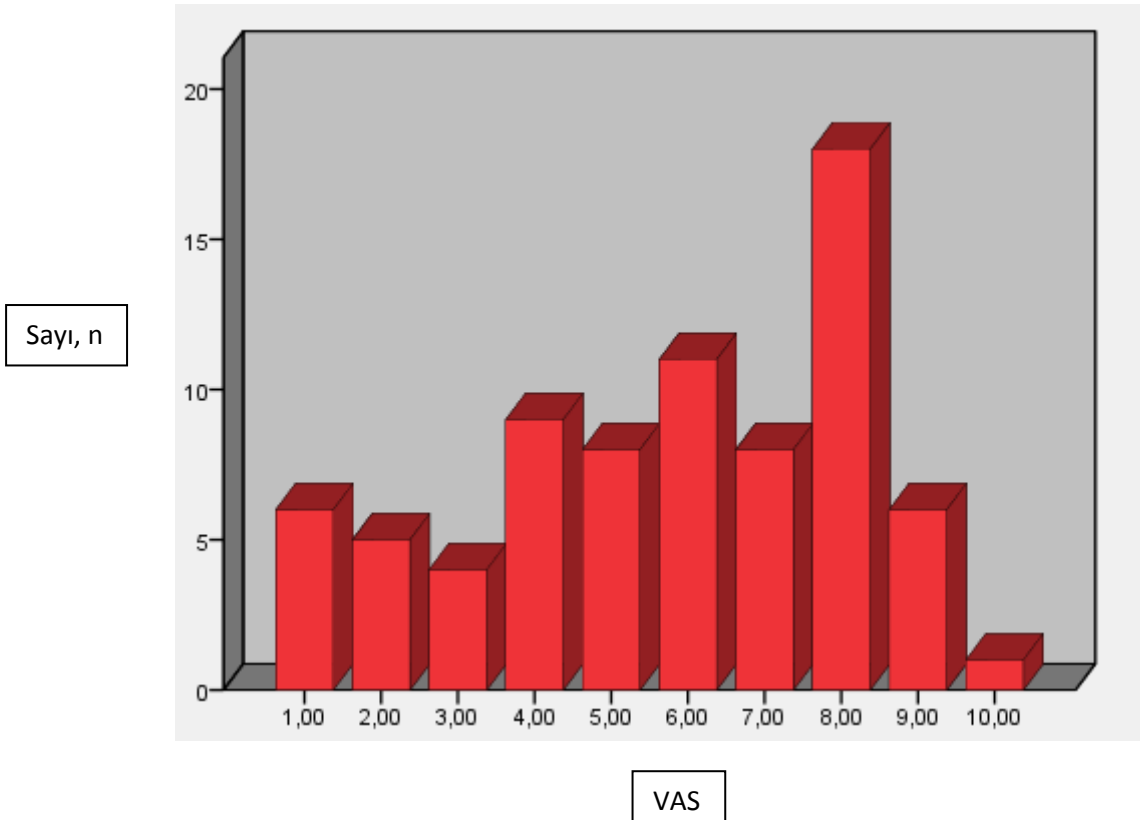
WOMAC skoru	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
	41,16	21,22	0	77

VAS skorlarına göre hastalar 0-5 ve 6-10 arasında değişen 2 gruba ayrıldığında, hastaların 32 tanesinin (%42,1) puanları 0-5 arasında değişen grupta; kalan 44 kişinin ise (%57,9) puanları 6-10 arasında değişen grup içerisinde olduğu görüldü. VAS skorlamasına göre yapılan gruplandırma Tablo 4-3'te VAS dağılım grafiği Şekil 4-1'de verilmiştir.

**Tablo 4-3. VAS skoru.**

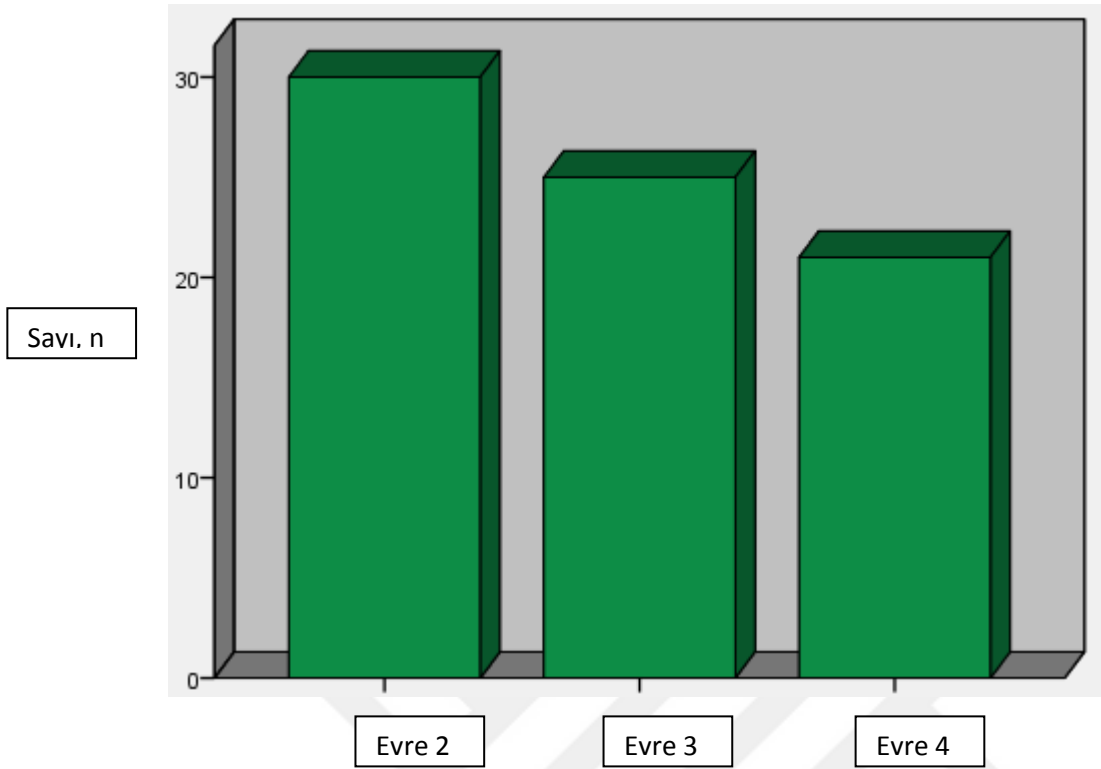
VAS Grup	Sayı, n	%
0-5 arasındakiler	32	42,1
6-10 arasındakiler	44	57,9

**Şekil 4-1. VAS dağılımı.**



Radyolojik olarak K-L klasifikasyonuna göre; çalışmaya katılan hastalarda evre 0 veya evre 1 radyolojik değişiklikler izlenmedi. Hastaların 30 tanesinde (%39,5) evre 2, 25 tanesinde (%32,9) evre 3 ve 21 tanesinde (%27,6) evre 4'e ait radyolojik bulgular izlendi. Radyolojik evreler ve dağılımları Şekil 4-2'de gösterilmiştir.

**Şekil 4-2. Radyolojik evre dağılımı.**



Gruplara ayırmadan tüm grubun ortalama leptin ve adiponektin ortalama, SS, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4-4’de gösterilmiştir.

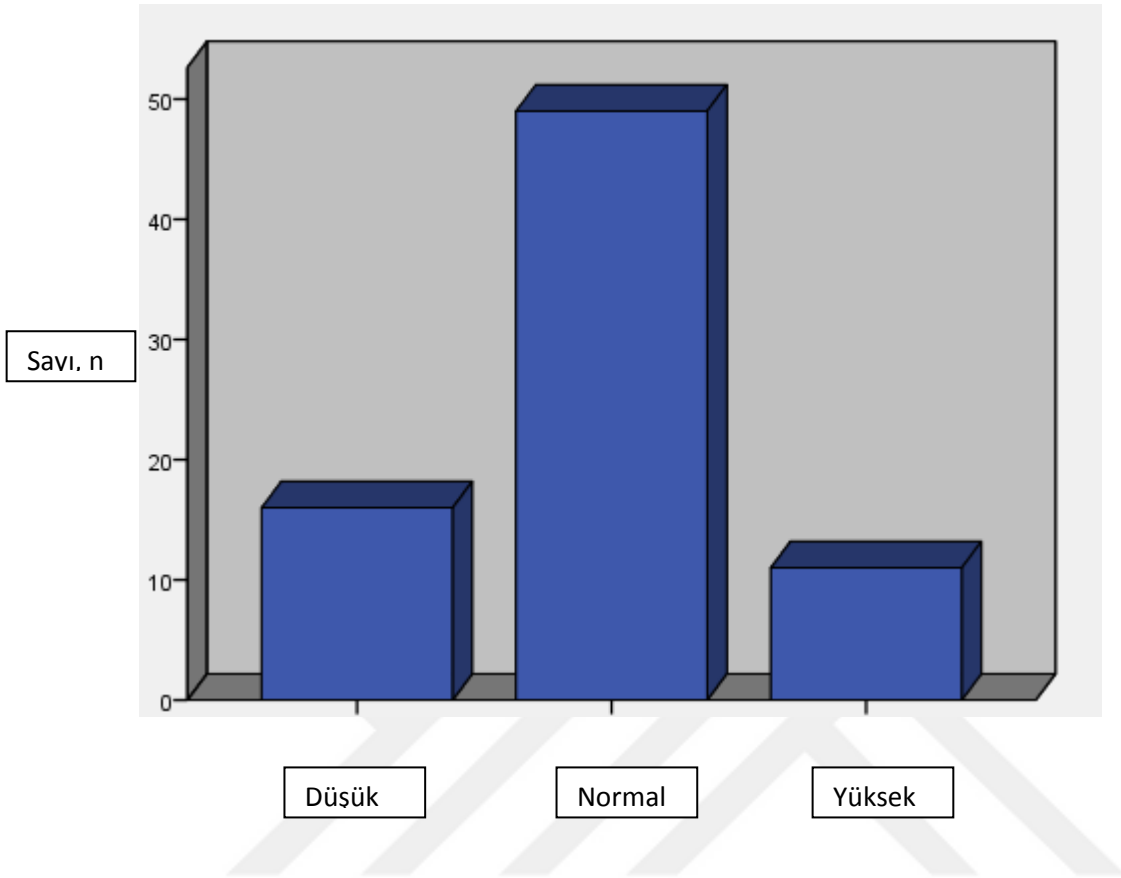
**Tablo 4-4. Tüm grubun ortalama leptin ve adiponektin değerleri.**

Belirteç	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	St. Sapma
Leptin	76	0,47	36,17	10,33	6,04
Adiponektin	76	3,54	37,1	11,96	6,37

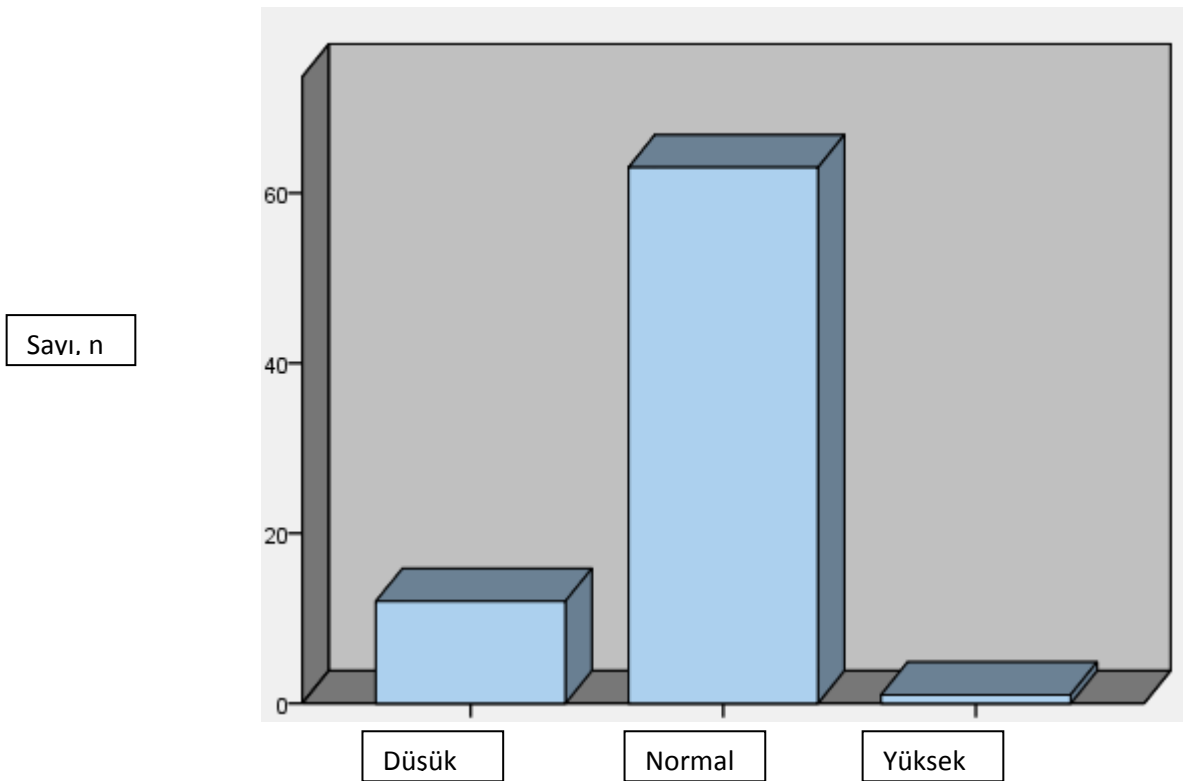
Hastaların serum leptin ve adiponektin düzeyleri kullanılan kitlerin laboratuvar referans değerleri doğrultusunda düşük, normal ve yüksek olmak üzere üçer gruba ayrıldı. Adiponektin düzeyleri incelendiğinde 16 hastanın (%21,1) düşük, 49 hastanın (%64,5) normal ve 11 hastanın (%14,5) yüksek grupta olduğu izlendi. Leptin düzeyleri incelendiğinde de 12 hastanın (%15,8) düşük, 63 hastanın (%82,9) normal ve 1 hastanın (%1,3) yüksek grupta olduğu izlendi. Adiponektin ve leptin grupları sırasıyla Şekil 4-3 ve Şekil 4-4’te gösterilmiştir.



**Şekil 4-3. Adiponektin grup dağılımı.**

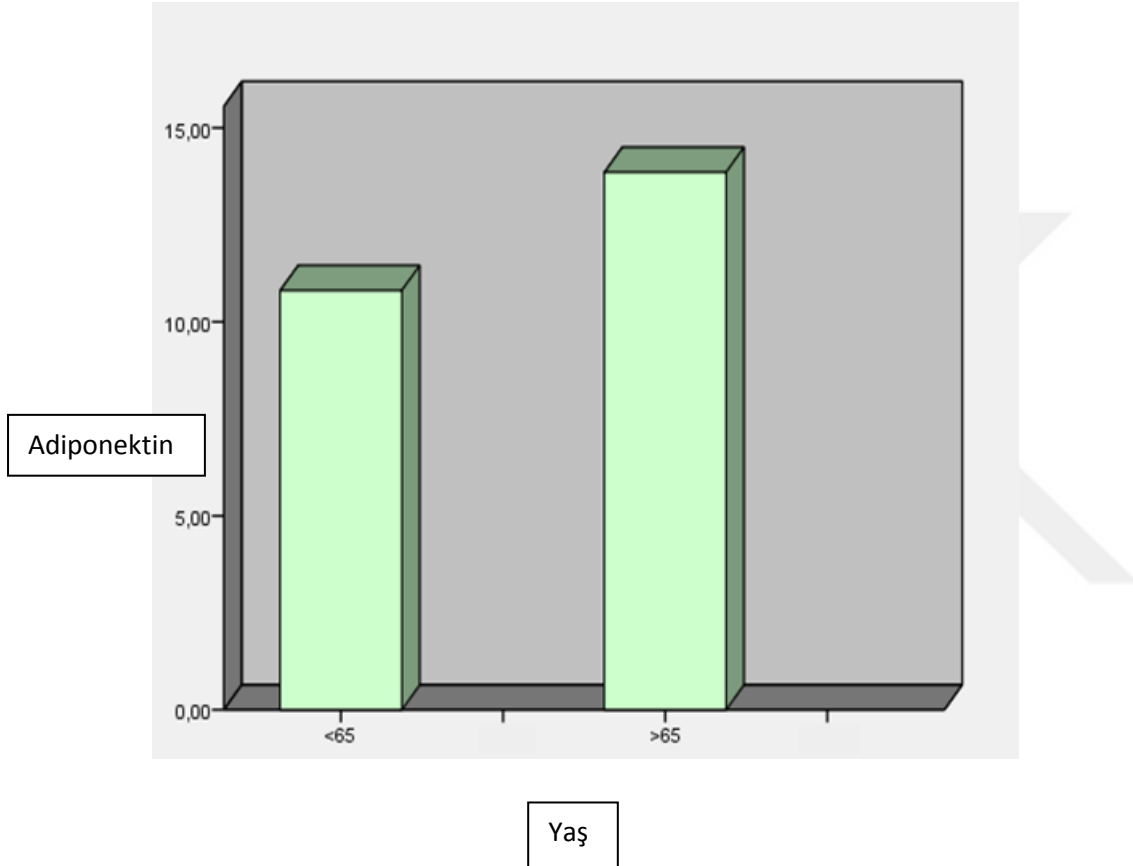


**Şekil 4-4. Leptin grup dağılımı.**



Yaş grupları açısından yapılan değerlendirmede leptin düzeylerinde yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmezken ( $p= 0,986$ ), adiponektin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p= 0,042$ ). Adiponektin yaş ilişkisi Şekil 4-5 ve Tablo 4-5’de gösterilmiştir.

**Şekil 4-5. Adiponektin yaş ilişkisi.**

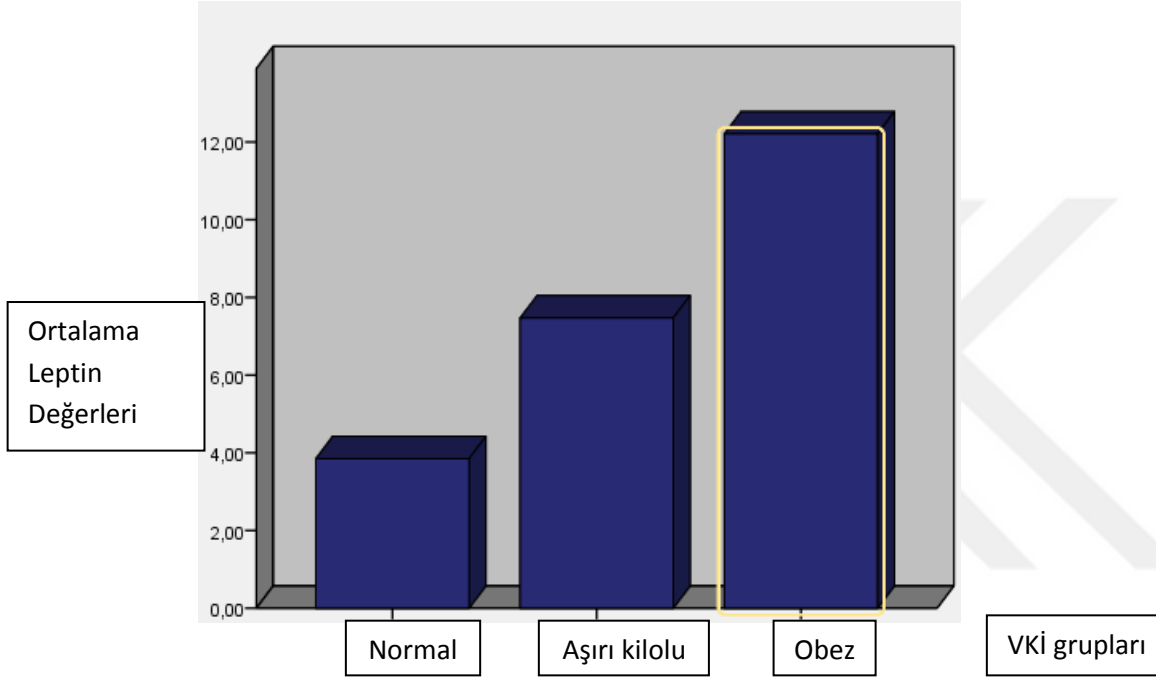


**Tablo 4-5. Adiponektin yaş ilişkisi.**

	Yaş Grup	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	p
Adiponektin	<65	47	10,804	5,843	0,042
	≥65	29	13,853	6,832	

Hastaların leptin ve adiponektin değerlerinin VKİ grupları arasındaki dağılımı değerlendirildiğinde leptin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ( $p= 0,000$ ), adiponektin değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p= 0,113$ ). Leptin VKİ ilişkisi Şekil 4-6 ve Tablo 4-6’da gösterilmiştir.

**Şekil 4-6. Leptin VKİ ilişkisi.**



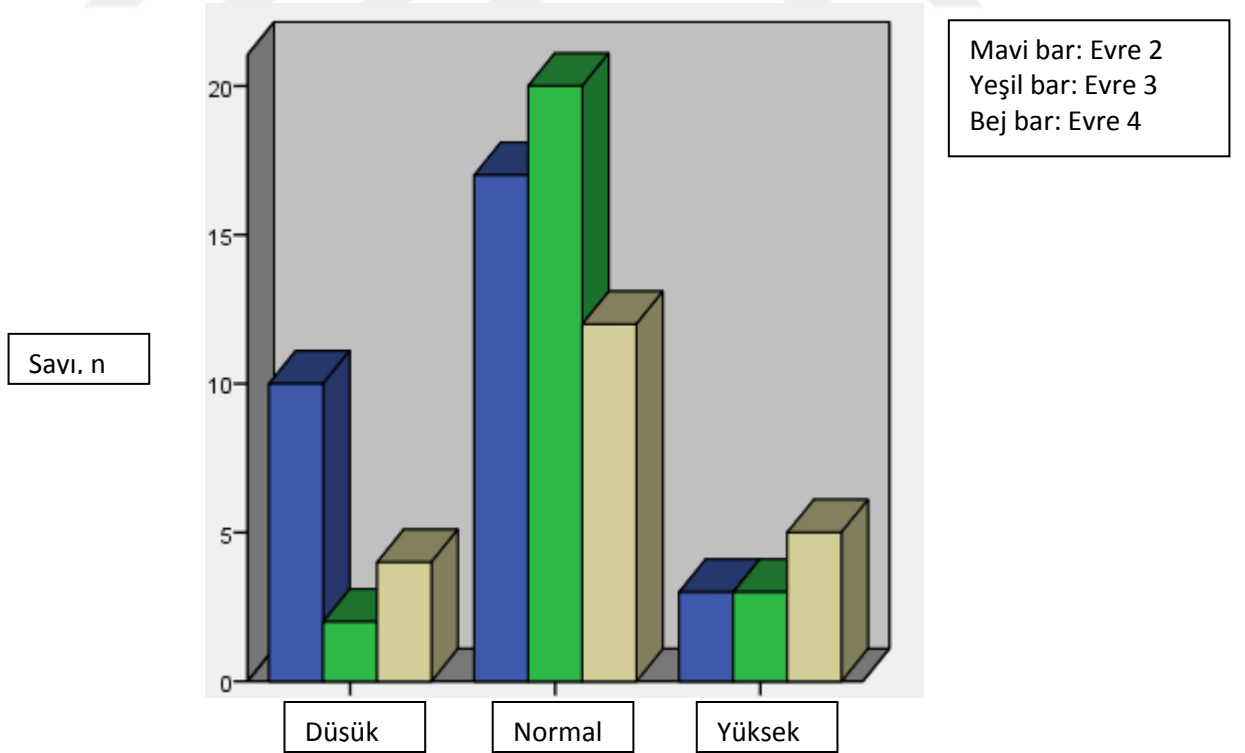
**Tablo 4-6. Leptin VKİ ilişkisi.**

	VKİ Grup	Sayı	Ortalama a	Standart Sapma	p
Leptin	Normal	8	3,849	2,669	0,000
	Aşırı Kilolu (Overweight)	16	7,471	3,589	
	Obez	52	12,208	6,011	

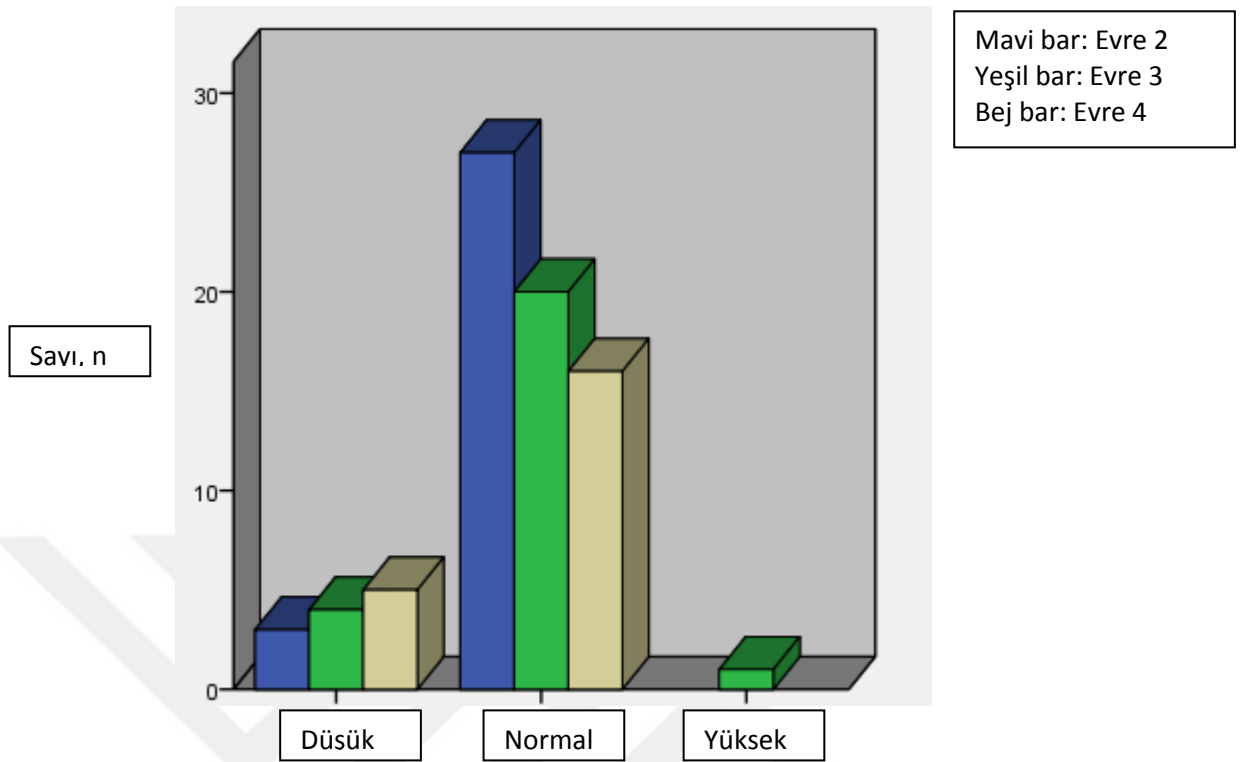
Leptin değerlerinin VKİ gruplarında anlamlı olarak farklı dağılıma uğradığının görülmesi üzerine gruplar arasında ikili değerlendirilmeler yapıldı (Normal-Aşırı Kilolu; Normal-Obez; Aşırı Kilolu-Obez). Leptin değerleri Normal VKİ grubunda ortalama  $3,85 \pm 2,67$ ; Aşırı kilolu grupta  $7,47 \pm 3,59$  Obez grubunda  $12,21 \pm 6,01$  olarak saptandı. Grupların ikili karşılaştırmalarında da bu farklar anlamlı olarak bulundu (Normal ile Aşırı Kilolu grup için  $p=0,02$ ; Normal ile Obez grup için  $p=0,000$ ; Aşırı Kilolu ile Obez grup için  $p=0,004$ ).

Hastalar radyolojik evrelerine göre gruplandırıldığında; radyolojik gruplar arasında leptin ve adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla; leptin için  $p=0,328$ , adiponektin için  $p=0,877$ ). Ayrıca hastaların adiponektin ve leptin düzeylerine göre yapılan gruplandırma sonrası radyolojik evre açısından gruplar arasında da istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla; leptin grubu  $p=0,426$ , adiponektin grubu  $p=0,117$ ). Leptin ve adiponektin gruplarına göre radyolojik evre dağılımları Şekil 4-7 ve 4-8'de gösterilmiştir.

**Şekil 4-7. Adiponektin gruplarının radyolojik evreye göre dağılımları.**



**Şekil 4-8. Leptin gruplarının radyolojik evreye göre dağılımları.**



VAS grupları karşılaştırıldığında hastaların leptin ve adiponektin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla; leptin için  $p=0,614$ , adiponektin için  $p=0,573$ ).

Çalışmada leptin grupları arasında SF-36 bileşenleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken; adiponektin grupları arasında SF-36 emosyonel rol güçlüğü alt grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,044$ ).

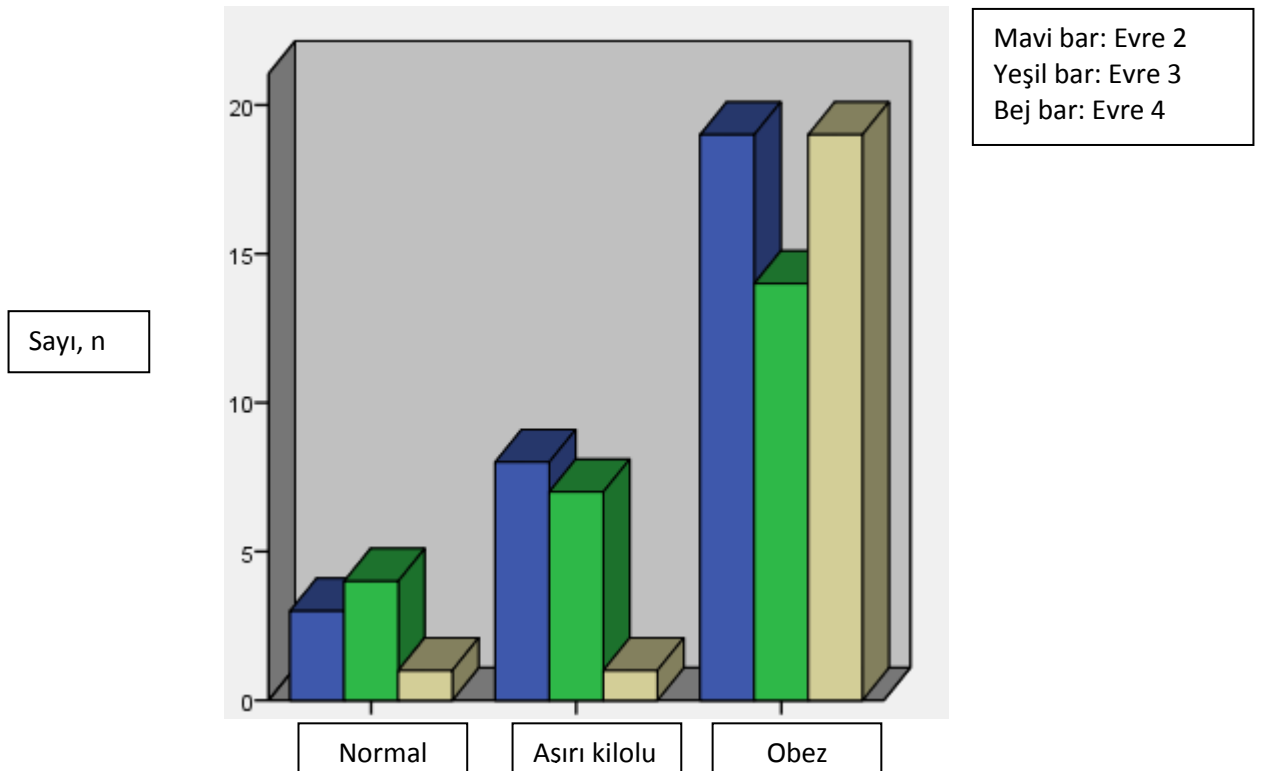
Korelasyon çalışmasında; leptin düzeyleri ile yaş, WOMAC skoru, adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmezken ( $p>0,05$ ); VKİ ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede bir pozitif korelasyon saptandı ( $p=0,000$ , korelasyon katsayısı (KK)=  $0,528$ ). Adiponektin düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf-orta derecede bir pozitif korelasyon saptandı ( $p=0,008$ , KK=  $0,301$ ). Adiponektin ile VKİ, WOMAC skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). SF-36 bileşenleri ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). Adiponektin düzeyleri ile emosyonel rol güçlüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf bir korelasyon bulundu ( $p=0,023$ , KK=  $0,26$ ).

Yaş grupları arasında VAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmezken ( $p= 0,249$ ); VKİ değerleri açısından ise VAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p= 0,022$ ). Radyolojik evreye göre gruplar arasında VAS değerlendirmesinde, VAS değeri 6-10 arasında değişen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede radyolojik evrenin daha ileri olduğu görüldü ( $Ki^2= 8,566$ ;  $p= 0,014$ ). VAS gruplarına göre SF-36 bileşenleri değerlendirildiği zaman sadece fiziksel fonksiyon ve ağrı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede belirgin bir fark saptandı (sırasıyla;  $p= 0,000$ ,  $p=0,000$ ).

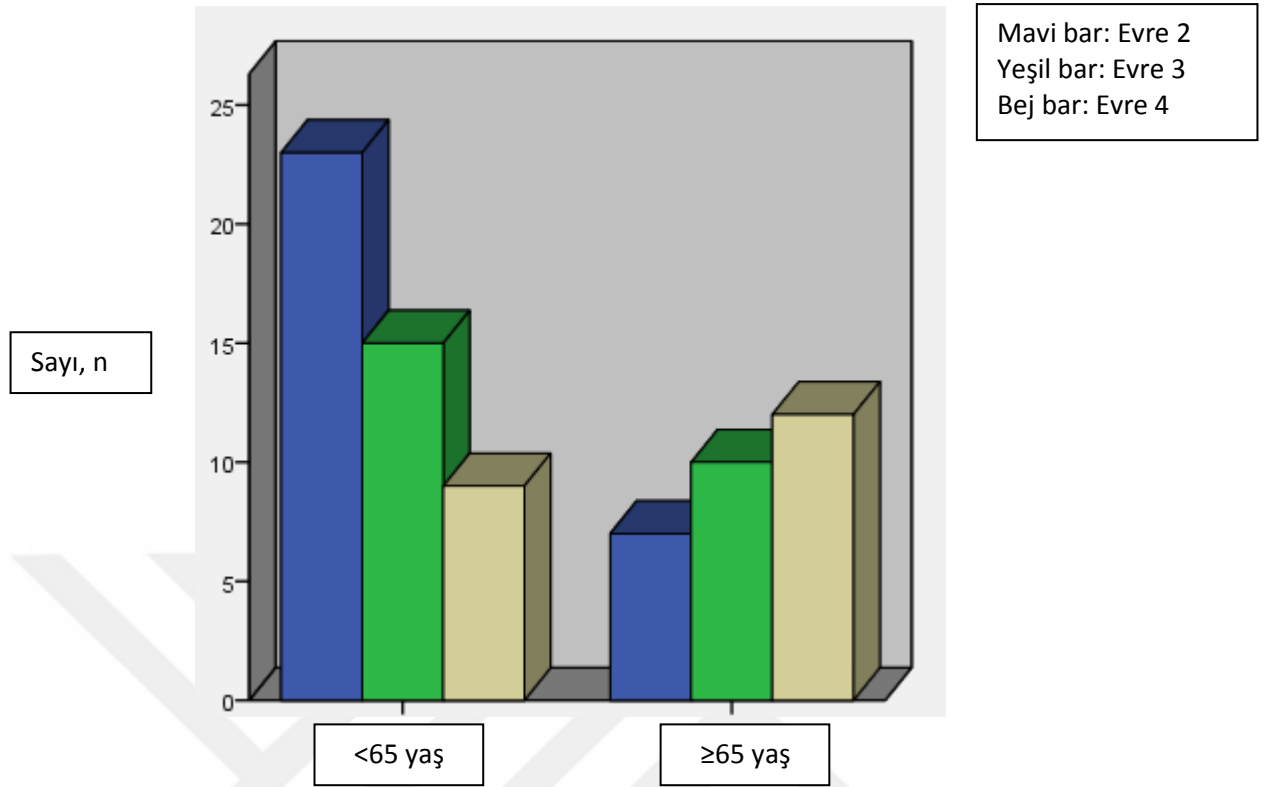
Hastalar radyolojik evreler açısından gruplandırıldığı zaman yaş, VKİ, WOMAC değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (sırasıyla;  $p= 0,032$ ,  $p= 0,012$  ve  $p= 0,001$ ). SF-36 bileşenlerinden fiziksel fonksiyon, ağrı ve vitalite değerleri içinde radyolojik gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlendi (sırasıyla  $p= 0,007$ ;  $0,028$  ve  $0,042$ ).

VKİ'ne göre gruplandırma sonrası radyolojik evre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p= 0,125$ ) (Şekil 4-9). Radyolojik evre ile yaş, VKİ, WOMAC ve VAS açısından bakılan korelasyonda VKİ ve yaş için hafif-orta (Şekil 4-10); WOMAC ve VAS için orta derecede korelasyon saptanmıştır (sırasıyla  $p= 0,013$   $KK= 0,285$ ;  $p= 0,011$   $KK= 0,291$ ;  $p= 0,000$   $KK= 0,401$ ;  $p= 0,000$   $KK= 0,396$ )

**Şekil 4-9. Radyolojik evrenin VKİ gruplarına göre dağılımı.**



**Şekil 4-10. Radyolojik evrenin yaş gruplarına göre dağılımı.**



SF-36 alt bileşenleri arasındaki korelasyon değerlendirmesinde fiziksel fonksiyon ile WOMAC skoru arasında çok kuvvetli fakat ters ( $p=0,000$ ,  $KK=0,788$ ); ağrı arasında orta-kuvvetli ( $p=0,000$ ,  $KK=0,597$ ); fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık, vitalite ve sosyal fonksiyonlar arasında hafif-orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla  $p=0,000$   $KK=0,418$ ;  $p=0,000$   $KK=0,394$ ;  $p=0,002$   $KK=0,356$  ve  $p=0,000$   $KK=0,394$ ). Fiziksel rol güçlüğü ile ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon ve mental sağlık arasında hafif-orta (sırasıyla  $p=0,001$   $KK=0,388$ ;  $p=0,002$   $KK=0,351$ ;  $p=0,000$   $KK=0,420$ ;  $p=0,008$   $KK=0,300$  ve  $p=0,002$   $KK=0,350$ ); emosyonel rol güçlüğü arasında hafif ( $p=0,032$   $KK=0,247$ ) ve WOMAC skoru arasında ters ve hafif-orta ( $p=0,009$   $KK=-0,298$ ) korelasyon bulunmuştur. Ağrı ile sosyal fonksiyon arasında orta-kuvvetli ( $p=0,000$   $KK=0,555$ ); WOMAC skoru arasında ters orta-kuvvetli ( $p=0,000$   $KK=-0,574$ ); genel sağlık ve vitalite arasında da hafif-orta derecede (sırasıyla  $p=0,002$   $KK=0,352$  ve  $p=0,004$   $KK=0,325$ ) korelasyon gösterildi. Genel sağlık ile vitalite arasında orta-kuvvetli ( $p=0,000$   $KK=0,583$ ); sosyal fonksiyon ve mental sağlık arasında hafif-orta (sırasıyla  $p=0,000$   $KK=0,45$  ve  $p=0,000$   $KK=0,427$ ); WOMAC skoru arasında ise ters hafif-orta ( $p=0,001$   $KK=-0,364$ ) korelasyon bulundu. Vitalite ile mental sağlık ve sosyal fonksiyonlar arasında orta-kuvvetli (sırasıyla  $p=0,000$   $KK=0,545$  ve  $p=0,000$   $KK=0,694$ ); emosyonel rol güçlüğü arasında hafif ( $p=0,019$   $KK=0,268$ ) ve WOMAC

skoru arasında ise ters hafif-orta derecede korelasyon ( $p= 0,000$   $KK= -0,394$ ) izlendi. Sosyal fonksiyonlar ile mental sağlık arasında hafif- orta ( $p= 0,002$   $KK= 0,348$ ); emosyonel rol g¼c¼l¼đ¼ arasında hafif ( $p= 0,037$   $KK= 0,24$ ) ve WOMAC skoru arasında ters hafif-orta ( $p= 0,000$   $KK= -0,4$ ) korelasyon saptandı. Emosyonel rol g¼c¼l¼đ¼ ile mental sağlık arasında hafif-orta ( $p= 0,008$   $KK= 0,304$ ) ve serum leptin d¼zeyleri arasında ters hafif ( $p= 0,000$   $KK= -0,239$ ) korelasyon g¼sterildi.





## 5. TARTIŞMA

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın esas amacı serum adiponektin ve leptin seviyeleri ile diz osteoartritin klinik ve radyolojik şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemektir. Diz OA'nın radyolojik şiddeti ile serum leptin ve adiponektin düzeyleri arasında aşırı bir ilişki gösterilemedi. Ancak literatürle uyumlu olacak şekilde serum leptin seviyeleri VKİ ile, adiponektin seviyeleri ise yaş ile korele bulundu. Ayrıca hastalarımızda radyolojik evre ile VKİ ve yaş arasında hafif pozitif korelasyon, WOMAC skorları arasında da orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. OA klinik şiddetini değerlendirmekte kullandığımız VAS, WOMAC ve SF-36 skorları ile adiponektin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Yalnızca serum adiponektin seviyeleri ile SF-36 bileşenlerinden olan emosyonel rol gücü arasında istatistiksel anlamlı ve zayıf bir korelasyon izlendi.

Osteoartrit en sık görülen artrit formudur. Primer osteoartritin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaşlılarda özellikle diz OA'i en sık rastlanılan fiziksel yetersizlik nedenlerindedir. 60 yaş üzerindeki kişilerde radyografik görüntüleme tesbit edilen diz OA sıklığı %37 ile %68 arasında değişirken, klinik olarak saptanan semptomatik diz OA sıklığı %12.1'dir. Diz OA tanısı klinikte öykü ve fizik muayene ile konular, radyolojik tetkikler destekleyici ve evrelendirme amaçlı kullanılır. Tedavisi, başta yaşam tarzı düzenlemeleri olmak üzere farmakolojik, non-farmakolojik ve girişimsel yaklaşımlar olarak birçok modaliteyi içerir. Hastalığın mevcut durum ve prognozunu ön görmek için birçok laboratuvar tetkiki denenmiş ve halen de denenmektedir.

Osteoartrit gelişiminde obezite önemli bir risk oluşturmaktadır, ancak altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Obezitenin diz OA'daki etkisinin sadece mekanik yüklenmeyle açıklanamaması, araştırmaların metabolik faktörler üzerinde yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Literatürde adipokinler ve OA ilişkisinin incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen adiponektinin ve leptinin rolünün OA patogenezinde proinflamatuvar mı yoksa antiinflamatuvar mı olduğu konusu halen tartışmalıdır.

Boer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 172 diz OA hastasında adiponektin ve yaş arasında pozitif korelasyon görülürken leptin ve yaş arasında ilişki gösterilememiştir (120). Schautz ve arkadaşlarının çalışmasında da vücut yağ kitlesinden bağımsız olarak adiponektinin her iki cinsten yaş ile pozitif korelasyon içinde olduğu görülürken leptinin kadınlarda yaş ile negatif korelasyon içinde olduğu saptanmıştır (124). Yaş ve adipokinler

arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada 359 sağlıklı kadında adiponektin ve yaş ilişkisi arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu görülmüştür (125). Çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak yaş ile adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf-orta derecede bir korelasyon saptandı ( $p= 0,008$   $KK= 0,301$ ). Fakat yapılan bazı çalışmalarda adiponektin ve yaş arasında erkeklerde pozitif korelasyon saptanırken kadınlarda adiponektin ve yaş arasında ilişki gösterilememiştir (126,127).

Bir diğer demografik veri olarak hastaların VKİ ile adiponektin ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki incelendi. Leptin ile VKİ arasında anlamlı ve orta-kuvvetli derecede bir korelasyon bulundu. Leptinin VKİ ile olan bu pozitif korelasyon ilişkisi çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir (128, 129, 130, 131). Leptin ve VKİ üzerinden metabolik sendrom risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada her iki cinsiyette de VKİ ile leptin arasında kuvvetli pozitif korelasyon izlenmiştir (131). 434 sağlıklı kadında serum leptin seviyeleri ve VKİ arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada da kontrol gruba göre obez kadınlarda leptin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; menopozal durum veya serum estradiol seviyelerinin leptin üzerinde etkili olmadığı raporlanmıştır (130). VKİ ile leptin seviyeleri arasında bulunan pozitif korelasyon, beklenen bir sonuçtur. Çünkü leptin primer olarak adipoz doku tarafından salınan ve kandaki düzeyi kilo artışı ile artan, kaybıyla azalan bir hormondur. İştahı baskılayarak vücuda gıda girişini azaltır, enerji kullanımını artırır ve böylece anti-obezite hormonu olarak görev yapar (132). Griffin ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, leptin üretimi ve leptin reseptörü genetik olarak baskılanmış fareler ile kontroller üç grup oluşturularak karşılaştırılmıştır. Leptin üretim ve reseptör baskılanmış gruplarda kontrollere göre belirgin obezite izlenmekle beraber OA insidansında iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu sonuç leptin ve ilişkili olduğu yolların OA patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (133).

Çalışmamızda hastaların OA radyolojik evreleri ile plazma adiponektin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Adiponektin seviyesinin OA üzerine etkisinin pozitif (91, 93-98, 99, 134) veya negatif korelasyon (88, 100-106) içinde olduğuna yönelik farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır ve bu konu halen tartışmalıdır.

Koskinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma ve kartilaj adiponektin seviyesinin radyolojik olarak şiddetli OA olan hastalarda hafif şiddetli OA olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu ilişki aynı zamanda serum adipokin seviyeleri ile OA biyobelirteçleri ve inflamatuvar mediyatörlerle de tespit edilmiştir. Bunun yanında plazma

adiponektin seviyesiyle Lequesne indeksi arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (99). Benzer şekilde Distel ve arkadaşlarının çalışmasında da diz OA'da infrapatellar yağ yastığında IL-6 ve adiponektin üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (134). Filkova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum adiponektin seviyelerinin eroziv OA olan hastalarda, non eroziv OA hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (91). Frommer ve arkadaşları ise romatoid artritli hastalarda adiponektinin proinflamatuvar rolünü göstermiştir. Çalışmalarında adiponektinin proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin gen ekspresyonunu ve protein sentezini indüklediği ortaya konmuştur (135). Tüm bu çalışmaların çıkan sonuçlar adiponektinin eklem hasarı ve matriks degradasyonunda potansiyel bir molekül olduğunu düşündürebilmektedir.

Ancak tam aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları adiponektinin, diz OA'da protektif bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada adiponektinin TIMP-2 up regulasyonu, MMP-13 down regulasyonuna yol açtığı ve NF $\kappa$ B sinyalini suprese ettiği görülmüştür. Çok sayıda deneysel çalışmada adiponektinin makrofajlarda lökosit koloni oluşumunun baskılanması, fagositik aktivite azalması, TNF- $\alpha$  reduksiyonu ve IL-6 üretimi gibi anti-enflamatuar aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (105). Honsawek ve arkadaşlarının çalışmasında da plazma adiponektin seviyeleri ile diz OA radyografik şiddeti arasında ters korelasyon olduğu ortaya konmuştur (88). Berry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diz OA'lı hastaların bazal plazma adiponektin seviyeleri ile 2 yıl boyunca takipleri sırasında oluşan kartilaj hasarı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (98). El OA'da yapılan bir çalışmada yüksek adiponektin seviyesinin el OA progresyonunda düşük risk oluşturduğu savunulmuş (100), fakat bir diğer çalışmada ise adiponektin seviyesi ile el OA radyografik şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (107).

Benzer şekilde; diz OA için leptinin katabolik etkileri olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi; IGF-1, TGF- $\beta$  üretimini indüklediği, kondrosit proliferasyonu, proteoglikan ve kollajen sentezini arttırdığı belirtilen çalışmalar da mevcuttur (92). Leptin ve OA radyolojik şiddeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 2 yıllık takiplerde, plazma leptin seviyeleri ile diz OA radyografik şiddeti pozitif ilişkili görülmüş ancak, bu ilişkinin VKİ için düzenleme yapıldıktan sonra kaybolduğu belirtilmiştir (98). Aynı şekilde Ku ve arkadaşlarının çalışmasında da OA progresyonu ile sinoviyal sıvı leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki saptanmış ancak VKİ için düzenleme yapıldıktan sonra bu ilişkinin kaybolduğu belirtilmiştir (119). Boer ve arkadaşlarının çalışmasında 172 OA hastası ve 132 kontrol incelenmiş; kontrollere göre ileri evre OA'da yüksek plazma leptin seviyesi tespit edilmiştir. Ancak kartilaj hasarı ve sinoviyal

inflamasyon parametreleriyle plazma leptin seviyeleri arasında ilişki görülmemiştir (120). Yusuf ve arkadaşlarının çalışmasında da leptin ile OA radyolojik şiddeti ve kartilaj değişiklikleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (100). Staikos ve arkadaşlarının çalışmasında da plazma ve SF adiponektin, leptin, serbest leptin düzeyleri ile OA şiddeti arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak, leptin plazma/SF oranı hastalığın erken dönemlerinde karşılaştırıldığında ileri OA aşamasında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (78).

Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda bu şekilde farklı sonuçlar çıkmasının olası nedenlerinden birisi; kan adipokin seviyelerinin hormonal, nutrisyonel, farmakolojik vb. birçok faktörden etkilenebilmesi olabilir. Ayrıca adipokin seviyelerini belirlemek için örneklerin alınma zamanı konusunda belli bir standardizasyon oluşturulmamıştır. Bu da gün içindeki seviyelerinin değişebilmesine ve farklı sonuçların çıkmasına zemin hazırlayabilir. Adipokinlerin kan ve sinoviyal sıvı arasında, eklemler arasında ve hastalık aşamaları arasında farklı rollere sahip olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bunların dışında, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar da sonuçları etkileyebilir.

OA klinik şiddetini değerlendirmekte kullandığımız VAS, WOMAC ve SF-36 skorları ile adiponektin ve leptin seviyeleri arasında yapılan değerlendirmede anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Yalnızca serum adiponektin seviyeleri ile SF-36 bileşenlerinden olan emosyonel rol gücüğü arasında istatistiki anlamlı ve zayıf bir korelasyon izlendi. Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde hastalar ırklara göre gruplandırıldıklarında Avrupalı hastaların serum adiponektin seviyeleri ile depresyon arasında ters korelasyon gösterilmiştir (136). Ayrıca Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada farelerde serebral ventriküle adiponektin tatbik edilmesi sonucunda antidepresan benzeri etkiler görülmüştür. Aynı çalışmada kronik sosyal depresyon modelinin düşük adiponektin konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (137). Bu araştırmalarda ortaya konan sonuçlar bizim çalışmamızda saptadığımız bulguyla uyumludur. Elde ettiğimiz bu sonuç depresyon patogenezinde oldukça yeni bir bileşen olarak adiponektinin rolünü bir kez daha düşündürmektedir.

Çalışmamızda OA'nın radyolojik ve klinik şiddeti arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Hastalar radyolojik evreler açısından gruplandırıldığı zaman yaş, VKİ, WOMAC değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Hastalarımızda radyolojik evre ile VKİ ve yaş arasında hafif pozitif korelasyon saptandı. Yaş olarak hastalar iki gruba (65 altı ve 65 ve üzeri yaş) ayrıldıklarında da yüksek yaş grubunda daha ileri radyolojik değişiklikler saptandı. Osteoartrit etyoloji ve fizyopatolojisinde yaş ve VKİ'nin

kanıtlanmış rolleri düşünülduğünde bu bulgular literatürle uyumludur. Çalışmamızda VAS skorları ile radyolojik evre arasında pozitif korelasyon olduğu, VAS gruplandırılması sonucunda da VAS skoru 6-10 arasında olan grupta radyolojik evrelerin daha ileri olduğu görüldü ( $p= 0,014$ ). Çalışmamızda radyolojik evre ile WOMAC skorları arasında da orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. Literatürde genellikle OA radyolojik evresi ve WOMAC skoru arasında anlamlı ilişkiler gösterilememiştir (138, 139). Tuna ve arkadaşlarının çalışmasında diz OA olan hastalarda K-L skorları ile Lequesne İndeksi ve WOMAC ile değerlendirilen fonksiyonel kapasite arasında ilişki gösterilememiştir (138). Benzer şekilde Barker ve arkadaşlarının çalışmasında da elektif diz artroplastisi planlanmış 123 hastada OA radyolojik şiddeti ile WOMAC skorları arasında ilişki bulunamamıştır (139).

Çalışmamızda hastaların SF-36 bileşenlerinin kendi içlerinde ve VAS skorlarıyla anlamlı ilişkileri ortaya konulmuştur. WOMAC skoru ile SF-36 bileşenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir. Hastaların VAS değerleri ele alındığında SF-36 bileşenlerinden ağrı ve fiziksel fonksiyon ile VAS skoru arasında çok kuvvetli negatif korelasyon saptandı. VAS skorlarına göre hastalar gruplara ayrıldığında; VAS skoru 6-10 arasında değişen grubun ağrı ve fiziksel fonksiyon değerlendirmeleri, VAS skorları 1-5 arasında değişen gruptan istatistiksel olarak belirgin farklı bulundu. Bu sonuç, ağrı şiddeti arttıkça fiziksel fonksiyonun azaldığını işaret etmektedir. Bunun yanında; VAS ölçeği ile değerlendirilen ağrının hem genel sağlığı, hem de vitaliteyi (zindeliği) negatif anlamda etkilemesi de beklenen bir durumdur.

Çalışmamızın her çalışmada olduğu gibi çeşitli kısıtlayıcı faktörleri vardır. Bunların başında çalışma grubunun sadece kadınlardan oluşması, adiponektin ve leptin seviyeleri üzerinde cinsiyet faktörünün incelenmesi olanağını ortadan kaldırmıştır. Hastaların tıbbi komorbidite durumları, nutrisyonel, farmakolojik faktörler gibi birçok faktörün kan adipokin seviyelerinde değişikliğe yol açma ihtimali sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Çalışmamızda yalnızca plazma adipokin düzeyleri ölçülmüş olup sinoviyal sıvı veya intra-artiküler dokulardaki düzeylerin de birlikte değerlendirilmesi daha ayrıntılı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilirdi. Örneklem kümemiz diğer birçok çalışmaya göre geniş olmak ile beraber, daha geniş bir kümenin sağlayacağı yüksek istatistik gücüne ulaşmamış ve bazı alt gruplandırmalarda normal (parametrik) dağılımı sağlayamamış olabilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda serum leptin ve adiponektin seviyeleri ile diz OA arasındaki ilişkileri hem vücut kitle indeksi, yaş gibi genel risk faktörleri üzerinden; hem de radyolojik evre, VAS, WOMAC, SF-36 gibi klinik değerlendirmeler üzerinden göstermeye çalıştık.

Serum leptin ve adiponektin düzeyleriyle diz OA'nın radyolojik ve klinik şiddeti arasında aşikar bir ilişki gösterilemedi. Bunun yanında literatürle uyumlu olacak şekilde serum leptin seviyeleri VKİ ile adiponektin seviyeleri ise yaş ile korele bulunmuştur. Her ne kadar çalışmanın esas amacı olmasa da adiponektin düzeyleri ile emosyonel durum arasındaki ilişki gelecek çalışmalar için dikkat edilmesi gereken bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Adipokinlerin OA patofizyoloji ve progresyonunda önemli rolleri olduğu düşünülmektedir; ancak güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılmayacakları konusu halen belirsizliğini sürdürmekte olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:531-59.
2. Stitik TP. Osteoartrit. Frontera WR (Ed), Arasıl T (Çeviri Ed). *DeLisa Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*, Güneş Tıp Kitabevi; 2014. s.782-783
3. Kopec JA, Sayre EC, Flanagan WM, et al. Development of a population-based microsimulation model of osteoarthritis in Canada. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:303-311.
4. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res* 2004;427:16-21.
5. Di Cesare PE, Abramson SB: Pathogenesis of osteoarthritis. Harris ED Jr (Ed) : *Kelley's Textbook of rheumatology*. Seventh Edition. Elsevier Saunders .Philadelphia 2005; 91 1493-1513.
6. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontoloji* 2002; 3 (5) :257–264.
7. Nevitt MC, Xu L, Zhang YQ, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing compared to Caucasians in the U.S.: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1773-9.
8. Zhang YQ, Xu L, Nevitt MC, et al. Chinese have a much lower prevalence of radiographic osteoarthritis of the hand than Caucasians in the U.S.. *Arthritis Rheum* 2001;44:225.
9. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, 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;44:2065-71.
10. Nelson E, Braga L, Benner J, et al. Characterization of individual radiographic features of hip osteoarthritis in African American and White women and men: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care & Research* 2010;62:190-197
11. Tuna N: Romatizmal hastalıklar. Haccetepe Taş Yayıncılık, 3.Baskı, Ankara 1994.
12. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000.
13. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol* 1994; 21:181-183.
14. Coggon D, Croft P, Kellingray S, et al. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1443–9.

15. Sowers MF: Epidemiology of risk faktors for osteoarthritis systemic factors. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13(5):447–451.
16. Schoen FJ, Lane NE. Physical activity at leisure and risk of osteoarthritis. *s.1996;55(9):682–4.*
17. Mann D. Articular hypermobility protects against hand osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* . 2004; 337–345.
18. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996;39:648-56.
19. Fang W, Wu P, Hu R, Huang Z. Environmental Se-Mo-B deficiency and its possible effects on crops and Keshan-Beck disease (KBD) in the Chousang area, Yao County, Shaanxi Province, China. *Environ Geochem Health* 2003;25:267-80.
20. Engstrom G, De Verdier MG, Nilsson PM, et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to dietary intake of antioxidants beta-carotene, vitamin C, vitamin E and selenium: a population-based prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;60:235-236.
21. Dennison E, Cooper C: *Osteoarthritis: Epidemiology and classification*, in *Rheumatology*, Mosby,2003.
22. Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *Jama* 2001;286:188-95.
23. Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, et al. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:2632-6.
24. Hunter DJ, Niu J, Felson DT, et al. Knee alignment does not predict incident osteoarthritis: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2007;56:1212-8.
25. Kutsal YG, Kara M. Diz osteoartriti. Sarıdoğan M (Ed). *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
26. Sharma L, Lou C, Felson DT, et al. Laxity in healthy and osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum* 1999;42:861-70.
27. Wada M, Imura S, Baba H, Shimada S. Knee laxity in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:560-3.
28. Brage ME, Draganich LF, Pottenger LA, Curran JJ. Knee laxity in symptomatic osteoarthritis. *Clin Orthop* 1994;304:184-9.



29. Atay MB. Osteoartrit. Beyazova M, Kutsal YG (Ed). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi 2011:2537-38.
30. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. Am J Phys Med Rehabil 2006;85:2-11.
31. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. J Appl Physiol 2005; 98:1154-62.
32. Atay MB. Osteoartrit. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (Ed.). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000.
33. Mankin HJ, Brandt K.D. Pathogenesis of osteoarthritis. Kelley WN, Ruddy S, Haris ED, Sledge CB (Eds.). Text book of rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. p.1369-82.
34. Evcik D, Babaoğlu ÜS. Osteoartrit etyopatogenezi. Sarıdoğan M (Ed.). Tanıdan Tedaviye Osteoartrit'te. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. s.51-71.
35. Ergin S. Osteoartritte klinik bulgular ve fonksiyonel değerlendirme. Sarıdoğan M (Ed.). Tanıdan Tedaviye Osteoartrit'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. s.73-80.
36. Carlos JL, Roy DA. Osteoarthritis. Koopman WJ,ed. Clinical Primer of Rheumatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:245-56
37. Burrage PS, Brinckerhoff CE. Molecular targets in osteoarthritis: metalloproteinases and their inhibitors. Curr Drug Targets 2007;8:293-303.
38. Fan Z, Bau B, Yang H, et al. IL-1 $\beta$  induction of IL-6 and LIF in normal articular human chondrocytes involves the ERK, p38 and NF $\kappa$ B signaling pathways. Cytokine 2004;28:17-24.
39. Saklatvala J. Inflammatory signaling in cartilage: MAPK and NF-kappaB pathways in chondrocytes and the use of inhibitors for research into pathogenesis and therapy of osteoarthritis. Curr Drug Targets 2007;8:305-13.
40. Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide. Osteoarthritis Cartilage 2008;16(Suppl 2):S15-20.
41. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RA, et al. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and metaanalysis of randomised placebo-controlled trials. BMC Musculoskelet Disord 2007;8:51
42. Ulus Y, Tander B, Akyol Y, et al. Therapeutic ultrasound versus sham ultrasound for the management of patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled clinical study. Int J Rheum Dis 2012;15(2):197-206.

43. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-1155.
44. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981-1000.
45. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
46. Hunter DJ, Lo GH. The management of osteoarthritis: an overview and call to appropriate conservative treatment. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:689-712.
47. Jordan JM. Epidemiology and classification of osteoarthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology*. 4th ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008:1691-701.
48. Molsberger A, Lorek M, Jensen KU. Correlation of roentgen findings, intensity of pain and subjectively experienced impairment in gonarthrosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1993 Mar-Apr; 131(2):159-63.
49. Tuna N (Ed.): *Elektroterapi*, 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevi 2001.
50. Goldberg VM, Kettelkamp DB, Colger RA. Osteoarthritis of knee. Moskowitz R.W.,Howel D.S.,Goldberg V.M.,Mankin H.J (Eds.).*Osteoarthritis (Second Ed )*. B.Saunders Comp USA,1992.
51. Moskowitz RW, Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions*. William and Wilkins 2001: 2216 – 2245.
52. Dieppe P, Lim K. Osteoarthritis and related disorders: Clinical features and diagnostic problems. Klippel JH, Dieppe P (Eds.) London: London Mosby Limited, 1998: 8.3.1.
53. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483–489.
54. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:279-309.
55. Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:641-6.

56. Kellgren JH, Lawrence JS. Atlas of standard radiographs of arthritis. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
57. Chaisson CE, Gale DR, Kazis L, Skinner K: Detecting radiographic knee osteoarthritis: What combination of views is optimal? *Rheumatology* 2000;39:1218-1221.
58. Waldschmidt JG, Braunstein EM, Buckwalter KA. Magnetic resonance imaging of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 1999;25(2):451-65.
59. Felson DT. Osteoarthritis of the Knee. *The New England Journal of Medicine* 2006; 841-848.
60. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1125-35.
61. Eskiuyurt M. Osteoartrit tedavisinde nonfarmakolojik yaklaşım. Sarıdoğan M. Tanıdan tedaviye osteoartrit. *Nobel Tıp kitebevi* 2007:269-280.
62. Christensen R, Astrup A, Bliddal H: Weight loss: the treatment choice for knee osteoarthritis? A randomized trial . *Osteoarthritis and Cartilage* (2005) 13: 20-27.
63. Rjeski WJ, Focht BC, Messier SP. Obese older adults with knee osteoarthritis: Weight loss, exercise and quality of life. *Health Psychology* 2002;21(5):419-426.
64. Stitik TP, Foye PM, Stiskal D. Osteoartrit (Çeviri: T. Arasıl). DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE (Ed). *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. s.765-86.
65. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
66. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen responsive osteoarthritis pain. *Arthritis rheum* 1999;42:1370-1377.
67. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, et al: Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double blind trial. *Clin Ther* 1991;13:383-395.
68. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised placebo controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251
69. Das A Jr, Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49TM glucosamine hydrochloride, TRH122TM low molecular weight chondroitin sulphate and

- manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:343-50.
70. Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, et al. The effects of intra-articular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluations. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:47-56.
  71. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:602-7.
  72. Haris WH, Sledge CB. Total hip and knee replacement. *N Engl J Med* 1990;323(11):725-31.
  73. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010 ; 316: 129-39.
  74. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
  75. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365-7.
  76. Musaad S, Haynes EN. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 98-114.
  77. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13-9.
  78. Staikos C. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2012;52:1077-1083
  79. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 173-80.
  80. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-9.
  81. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 278(41): 40352-63, 2003.
  82. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.

83. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6.
84. Berg AH, Combs TP, Du XL, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-53.
85. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology.* 2004;145(1):367-83.
86. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8(11):1288-95.
87. Gegout PP, Francin PJ, Mainard D, Presle N. Adipokines in osteoarthritis: friends or foes of cartilage homeostasis? *Joint Bone Spine* 2008; 75: 669-671 [PMID: 19028435].
88. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res* 2010; 41: 593-598 [PMID: 21199727].
89. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-469 [PMID: 12687327 DOI: 10.1007/s00125-003-1074-z].
90. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-289 [PMID: 17391153 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00610.x]
91. Filková M, Lisková M, Hulejová H, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 295-296 [PMID: 19139213].
92. Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop* 2014 July 18; 5(3): 319-327.
93. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *Eur. Cell. Mater.* 2011;21:202-20.
94. Orita S, Koshi T, Mitsuka T, et al. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011;12:1-8.

95. Fincham BM, Jones D. Articular Cartilage Degeneration Etiologic Association with Obesity. *Emerging Issues in Medical Diagnosis and Treatment* Issue 2013;1:1-8.
96. Conde J, Scotece M, Gómez R, et al. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis*. 2011;1-8.
97. Guitierrez CA. Knee osteoarthritis: intersection of obesity, inflammation, and metabolic dysfunction. A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy (Epidemiologic Science) in The University of Michigan 2012.
98. Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, et al. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis. Rheum.* 2011;63:700-7.
99. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, et al. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R184 [PMID: 22077999].
100. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 761-765 [PMID: 19487215].
101. Hassanali SH. Osteoarthritis: A look at pathophysiology and approach to new treatments: A Review. *East. Afr. Orthop.* 2011;5:51-7.
102. Heijink A, Gomoll AH, Madry H, et al. Knee: Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2012;20:423–35.
103. Dahlberg L. Cartilage quality, overweight and osteoarthritis: a case for new behavior. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1-3.
104. Henrotin Y. Osteoarthritis year 2011 in review: biochemical markers of osteoarthritis: an overview of research and initiatives. *Osteoarthr. Cartilage.* 2012;20:215-7.
105. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, et al. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 711-718 [PMID: 16891099].
106. Challa TD, Rais Y, Ornan EM. Effect of adiponectin on ATDC5 proliferation, differentiation and signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323: 282-291 [PMID: 20380870].

107. Massengale M, Lu B, Pan JJ, et al. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *Plos One* 2012; **7**: e47860 [PMID: 23110114 DOI: 10.1371/journal.pone.0047860].
108. Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(Suppl 1):S111.
109. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: Correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocr Metab.* 1997;82(6):1845-51.
110. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:305-31.
111. Mounzih K, Lu RH, Chehab FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology.* 1997;138(3):1190-3.
112. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes.* 2004;53:S152-S8.
113. Cohen P, Zhao C, Cai XL, et al. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1113-21.
114. Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? *Circulation.* 2002;106(15):1904-5.
115. Artwohl M, Roden M, Holzenbein T, et al. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *Int J Obesity.* 2002;26(4):577-80.
116. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J.* 1998;12(1):57-65.
117. O'Rourke L, Gronning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *J Biol Chem.* 2002;277(45):42557-62.
118. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res.* 2002;90(6):711-8.
119. Ku JH, Lee CK, Joo BS, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009; **28**: 1431-1435 [PMID: 19662330 DOI: 10.1007/s10067-009-1242-8].
120. de Boer TN, Van Spil WE, Huisman AM, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial

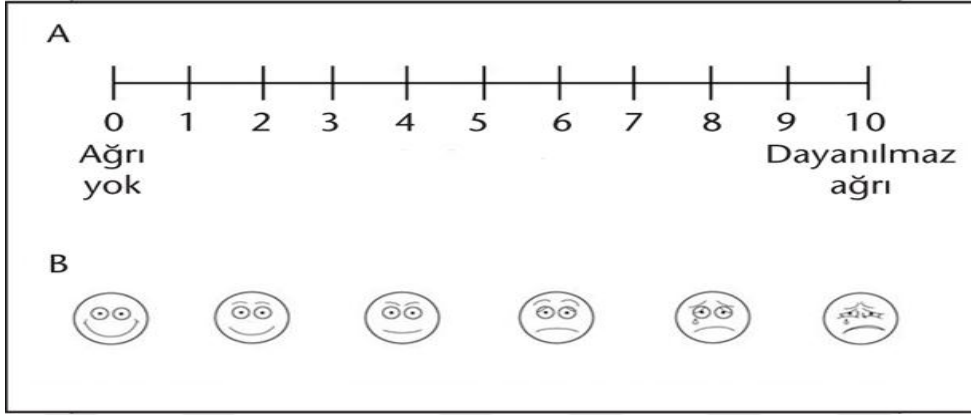
- inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 846-853 [PMID: 22595228].
121. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE: Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *2001*;38:633-38.
  122. Tüzün EH, Eker L, Aytar A et al. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005;13:28-33.
  123. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British Medical Journal* 1992;305(6846):160-4.
  124. Schautz B, Later W, Heller M, et al. Impact of age on leptin and adiponectin independent of adiposity. *British Journal of Nutrition* (2012), 108, 363–370
  125. Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clinica Chimica Acta* 389 (2008) 45–50.
  126. Song, Oh S, Quan S, et al. Gender differences in adiponectin levels and body composition in older adults: Hallym aging study. *BMC Geriatrics* 2014, 14:8.
  127. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, et al. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clinical Endocrinology* (2005) 62, 114–118.
  128. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-295.
  129. Monti V, Carlson JJ, Hunt SC et al. Relationship of Ghrelin and Leptin Hormones with Body Mass Index and Waist circumference in a Random Sample of Adults. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:822-828.
  130. Hadji P, Hars O, Bock K, et al. The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations. *European Journal of Endocrinology* (2000) 143 55±60
  131. Martins MC, Lima FL, Fonseca A, et al. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(11):711-719.
  132. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer J D, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 1999; 23:22-28.



133. 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: 2935-2944 [PMID: 19790050 DOI: 10.1002/Art.24854].
134. Distel E, Cadoudal T, Durant S, et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis and Rheumatism*, vol. 60, no. 11, pp. 3374– 3377, 2009.
135. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FMP, et al. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 10, pp. 2886–2899, 2010.
136. Hu Y, Dong X, Chen J. adiponectin and depression: a meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015;3(1):38-42.
137. Liu J, Guo M, Zhang D et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviours and has antidepressant – like activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:12248 12253 2012.
138. Tuna S, Balçı N. The relationship between radiological severity and functional status in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2014 May;33(5):667-70.
139. Barker K, Lamb SE, Toye F, et al. Association between radiographic joint space narrowing, function, pain and muscle power in severe osteoarthritis of the knee. *Clin Rehabil.* 2004; 18(7):793–800. doi:10.1191/0269215504cr754oa.

## 8. EKLER

### 8.1. Vizüel Analog Skala (VAS)



## 8.2. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Osteoartrit İndeksi

	Yok (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)	Çok şiddetli (4)
<b>Ağrı</b>					
Yürümekle					
Merdivende					
Gece yatakta					
İstirahatte					
Ayakta durmakla					
<b>Sertlik/ tutukluk</b>					
Sabah ilk yürüme sırasında					
Gün içinde uzanma, istirahat sonrasında					
<b>Fiziksel fonksiyon</b>					
Merdiven inme					
Merdiven çıkma					
Oturduğı yerden kalkma					
Ayakta durma					
Çömelme					
Düz zeminde yürüme					
Arabaya binme , inme					
Alışverişe gitme					
Çorap giyme					
Yataktan kalkma					
Çorap çıkarma					
Yatakta yatarken					
Banyoya girip çıkarken					
Otururken					
Tuvalete girip çıkarken					
Ağır ev işleri yaparken					
Hafif ev işleri yaparken					
Toplam skor					

### 8.3. SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: \_\_\_\_\_

Hasta # \_\_\_\_\_

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1. Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel

Çok iyi

İyi

Orta (fena değil)

Kötü

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyi

Bir yıl öncesinden biraz iyi

Hemen hemen aynı

Bir yıl öncesinden biraz daha kötü

Bir yıl öncesinden çok daha kötü

### SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3. Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

a) Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb

Evet, çok kısıtlı

Evet, biraz kısıtlı

Hayır, hiç kısıtlı değil

b) Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb

c) Ağır kaldırma ve yük taşıma

d) Çok sayıda merdiven basamağını çıkma

- |                                       |                          |                          |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| e)Tek bir merdiven basamağını çıkma   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g)İki kilometreden çok yürüme         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h)Bir kilometre yürüme                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i)100 metre yürüme                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4. Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

*Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.*

- |   | Evet                     | Hayır                    |
|---|--------------------------|--------------------------|
| a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmaktaki güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5. Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

*Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.*

- |  | Evet                     | Hayır                    |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

- Hiç etkilemedi   
Çok az   
Ortaderecede   
Epeyce   
Çok fazla

7. Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

- Hiç olmadı   
Çok az   
Az   
Ortaderecede   
Çok   
Pek çok

8. Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

- Hiç etkilemedi   
Biraz etkiledi   
Orta derecede etkiledi   
Epey etkiledi   
Çok etkiledi

### **GENEL SAĞLIK**

9. Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

*Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.*

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
a) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ***DUYGULARINIZ***

10. Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir.

*Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.*

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltmeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yorum:

**8.4. Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilimsel Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam formu**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

**LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

**1. ARAŞTIRMANIN ADI**

Serum adiponektin ve leptin seviyeleriyle diz osteoartritinin klinik ve radyolojik şiddeti arasındaki ilişki

(Diz ekleminde kıkırdak ve eklem harabiyeti bulunan hastaların kanındaki adiponektin ve leptin adı verilen hormonların düzeyiyle hastalığın şiddeti arasındaki ilişki)

**2. KATILIMCI SAYISI**

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 76 (yetmiş altı) dır.



### **3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre toplam yarım saattir.

### **4. ARAŞTIRMANIN AMACI**

Diz ekleminde kıkırdak ve eklem harabiyeti bulunan hastaların kanındaki adiponektin ve leptin adı verilen hormonların düzeyiyle hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak, böyle bir ilişkinin saptanması halinde bu hastalığı olan kişilerin hastalığının ciddiyetinin belirlenmesinde bu kan değerlerinden faydalanmak

### **5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI**

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1. 40 yaş ve üzerinde olmanız,
2. Klinik ve direkt radyolojik görüntüleme sonrasında diz osteoartriti (diz ekleminde kıkırdak ve eklem harabiyeti) tanısı almış olmanız ve bunun dışında diz ağrısı yapabilecek diğer hastalıklarınızın olmaması,
3. Dizinize son 6 ayda enjeksiyon yapılmamış olması veya diz cerrahisi geçirmemiş olmanız.

### **6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ**

Bu çalışmada diz osteoartriti (diz ekleminde kıkırdak ve eklem harabiyeti) tanısı konulan hastalara hastalığın şiddetini belirlemede kullanılan bazı test ve değerlendirmeler yapılacaktır. Bir kez olmak üzere tüm hastaların kolundaki toplar damarından kan örneği alınarak leptin ve adiponektin adı verilen hormonların düzeyi belirlenecektir.

### **7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI**

Muayenenin tamamlanmasının ardından verilecek olan formların uygun süre ayrılarak doldurulması akabinde koldan kan verilmesi.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılmasının sakıncalı olduğu bilinen ilaçlar / besinler yoktur.

## **8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR**

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların hastalıklarıyla ilgili takiplerinde katkı sağlayacaktır.

## **9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER**

Tedavi boyunca ciddi bir sorun beklenmemektedir. Kan alınan cilt bölgesinde kısa süreli hafif şişlik ve morluk gelişme riski mevcuttur. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

## **10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU**

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

## **11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

### **İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:**

**Dr. Ayşegül Güngör**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Bahçelievler  
Çankaya / ANKARA

**İş: 2122912-312/243**

**Cep: 05052522013**

## **12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

## **13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM**

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

## **14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

## **15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

## **16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI**

Uygulanan tetkik şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size yapılan tetkiklerde herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER**

Size konan tanı için uygulanabilecek tedaviler araştırma süresince değiştirilmeyecektir.

## **18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI**

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

### **Katılımcının/Hastanın Beyanı:**

Sayın Dr. Ayşegül Güngör tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

#### **ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>İSİM SOYİSİM</b>		
<b>ADRES</b>		
<b>TELEFON</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VASİ (Varsa)</b>		<b>İMZASI</b>
<b>İSİM SOYİSİM</b>		
<b>ADRES</b>		
<b>TELEFON</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>ARAŞTIRMACI</b>		<b>İMZASI</b>
<b>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</b>	Ayşegül Güngör	
<b>ADRES</b>	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Bahçelievler Çankaya / ANKARA	
<b>TELEFON</b>	0312-2122912	
<b>TARİH</b>		

<b>ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</b>		
<b>ADRES</b>		
<b>TELEFON</b>		
<b>TARİH</b>		