



T.C

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OSTEOARTRİT HASTALARINDA EGZERSİZİN miRNA VE
mRNA EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan

Fulya Senem KARAAHMETOĞLU

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Halime Hanım PENÇE

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN/2020

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim



Fulya Senem KARAAHMETOğLU

17.06.2020

ÖZET

Osteoartrit Hastalarında Egzersizin miRNA ve mRNA Ekspresyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Amaç: Diz osteoartrit (OA) tanılı olgularda egzersizin mikroRNA (miRNA) ve messenger RNA (mRNA) ekspresyonları üzerine etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Diz OA tanılı, Kellgren Lawrence (K/L) evrelemesine göre grade 2/3 olan, 38-75 yaş arası 30 hasta birey egzersiz grubuna ve 30 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Egzersiz grubuna 8 hafta süresince; haftada 2 gün klinik, 1 gün ev programı şeklinde egzersiz programı uygulandı. Egzersiz tedavisinin başında ve sonunda olguların; 1 adet EDTA' lı tüpe 5-10 cc periferik kan örnekleri alındı. Ardından Numeric Rating Scale (NRS) ile ağrı, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ile fonksiyonel durum, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile depresyon düzeyi, Short Form-36 (SF-36) ile yaşam kalitesi değerlendirildi. Kontrol grubunun yalnızca 1 adet EDTA' lı tüpe 5-10 cc periferik kan örnekleri alındı. miRNA-146a, miRNA-155, miRNA-221-3p, miRNA-145 gen ekspresyonları real-time PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemiyle belirlendi. MiRNA ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlılık görülmediği için hedef mRNA'ların ekspresyonları çalışılmadı.

Bulgular: Diz OA tanılı hasta grubunda egzersiz tedavisi uygulandıktan sonra BDÖ, SF-36, NRS, WOMAC ölçeklerinde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). MiRNA-146a, MiRNA-145, MiRNA-155 ve miRNA-221-3p ekspresyon seviyelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Deney grubu ile kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Diz OA tanılı hastalarda egzersiz tedavisi hastalarda ağrıyı, fiziksel fonksiyonu, yaşam kalitesini ve depresyon durumunu iyi yönde etkilemektedir. Egzersiz tedavisinin, miRNA ekspresyonu üzerinde etkinliğine dair daha kapsamlı bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Osteoartrit, egzersiz, mikroRNA

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Exercise on miRNA and mRNA Expression in Osteoarthritis Patients

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of exercise on microRNA and mRNA expression in knee OA.

Materials and Methods: The patients between the ages of 38-75 years with a diagnosis of knee OA according to Kellegren Lawrence staging were divided into two groups as study group (exercise group) and control group (healthy group). The study group was administered a clinical program 2 days a week and at home program 1 day a week for 8 weeks. At the beginning and end of the treatment; 5-10 cc peripheral blood samples were taken into 1 blood tube with EDTA. Pain was measured with Numeric Rating Scale (NRS), functional status with Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), depression level with Beck Depression Scale (BDI), quality of life with Short Form- 36 (SF-36). In the control group only 5-10 cc peripheral blood samples were taken into 1 blood tube with EDTA. Gene expression of miRNA-146a, miRNA-155, miRNA-221-3p, miRNA-145 was determined by real-time PZR method.

Results: A significant difference was found in BDI, SF-36, NRS and WOMAC scales after exercise therapy in patients with knee OA ($p < 0.05$). There was no significant difference in the expression levels of MiRNA-146a, MiRNA-145, MiRNA-155 and miRNA-221-3p before and after treatment ($p > 0.05$). No significant difference was found between the experimental group and the control group ($p > 0.05$).

Conclusion: Exercise therapy in patients with knee OA affects pain, physical function, quality of life and depression in a good way. More extensive research is needed on the effectiveness of exercise therapy on miRNA expression.

Key findings: Osteoarthritis, exercise, microRNA

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince hoşgörülü yaklaşımıyla desteğini hissettiğim, tezimin tüm aşamalarında her türlü imkan ve kolaylığı sağlayan, akademik gelişimime büyük katkısı olan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Halime Hanım PENÇE' ye,

Tezimin planlanması, hasta alımı ve egzersizlerin huzurlu bir ortamda yapılması adına yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Meltem VURAL' a

Çalışmam süresince hastaların egzersize yönlendirilmesi ve tüm yoğunluğuna rağmen gülyüzüyle tezle ilgili her türlü desteği sağlayan sayın Uzm. Dr. Emine Işıl ÜSTÜN' e,

Çalışmam süresince sorumlusu olduğu laboratuvarında sağladığı katkılardan dolayı Sayın Doç. Dr. Alev KURAL' a,

Bilgisini, tecrübesini esirgemeyen, özellikle deney aşamasında gece-gündüz demeden fedakarlık göstererek yanımda olan sayın, Arş. Gör. Sibel KURUŞ' a, Öğr. Gör. Bekir ERDOĞAN' a ve Öğr. Gör. Fatih HACIMUSTAFAOĞLU' na,

Lisans dönemi ile başlayan serüvenimizde, her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim, hayatımdaki tüm zor süreçlerde yan yana olduğumuz için şükrettiğim ve kız kardeşim olarak gördüğüm Fzt. Zeynep Betül ÖZCAN' a,

Tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen, sabırla dinleyen ve daima motive eden Fzt. Aleyna TOPALOĞLU ve diğer tüm sevgili arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri ve fedakarlıkları olan, tüm hayatım boyunca daima özveriyle maddi ve manevi yanımda olan, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili anneme, babama ve canım kardeşime,

Teşekkür ederim.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2019/006

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
RESİM LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OSTEOARTRİT	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	3
2.1.3.1. Sistemik faktörler:	4
2.1.3.1.1. Yaş	4
2.1.3.1.2. Cinsiyet.....	4
2.1.3.1.3. Genetik	4
2.1.3.1.4. Obezite	4
2.1.3.1.5. Hormonlar.....	4
2.1.3.1.6. Nutrisyonel faktörler	5
2.1.3.2. Lokal risk faktörleri:	5
2.1.3.2.1. Kas güçsüzlüğü ve propriosepsiyon eksikliği	5
2.1.3.2.2 Eklem dizilim bozukluğu	5

2.1.3.2.3. Hipermobilité.....	5
2.1.3.2.4. Travma	5
2.1.3.2.5. Mesleki zorlanmalar	6
2.1.3.2.6. Sportif faaliyetler	6
2.1.3.2.7. Sigara:	6
2.1.4. Patofizyoloji.....	6
2.1.4.1. Kıkırdak hasarı	6
2.1.4.2. Subkondral kemik değişimleri	7
2.1.4.3. Sinovyal inflamasyon	7
2.1.5. Tanı Kriterleri	7
2.1.6. Radyolojik Bulgular	9
2.1.7. Klinik Semptomlar	9
2.1.7.1. Ağrı.....	9
2.1.7.2. Tutukluk:.....	10
2.1.7.3. Eklem hareket açıklığında azalma ve kısıtlılık	10
2.1.7.4. Eklem deformitesi ve efüzyonu:	10
2.1.7.5. Kas güçsüzlüğü ve atrofi:	10
2.1.7.6. Krepitasyon:.....	10
2.1.8. Tedavi Yöntemleri.....	11
2.1.8.1. Non- farmakolojik tedavi yöntemleri:	11
2.1.8.2. Farmakolojik tedavi yöntemleri:	13
2.1.8.3. Cerrahi tedavi yöntemleri:	14
2.2. EGZERSİZ	15
2.2.1. Egzersizle Oluşan Fonksiyonel Değişiklikler ve Faydaları	15
2.2.2. Egzersiz Reçetesi.....	16
2.2.3. Osteoartrit ve Egzersiz.....	17

2.2.4. Egzersiz ve MikroRNA.....	19
2.3. MİKRORNA.....	20
2.3.1. MikroRNA Biyogenezi.....	20
2.3.2. Osteoartrit ile İlişkili MikroRNA' lar.....	21
2.3.2.1. MikroRNA 146a:.....	22
2.3.2.2. MikroRNA 155:.....	23
2.3.2.3. MikroRNA 145:.....	24
2.3.2.4. MikroRNA 221-3p:.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. ÇALIŞMAYA KATILAN KATILIMCILAR.....	27
3.2. YÖNTEMLER.....	28
3.2.1. Değerlendirme Yöntemleri.....	28
3.2.1.1. Ağrı değerlendirmesi:.....	28
3.2.1.2. Fonksiyonel düzey değerlendirmesi:.....	29
3.2.1.3. Yaşam kalitesi değerlendirmesi:.....	29
3.2.1.4. Depresyon Değerlendirmesi:.....	29
3.2.2. Uygulama Yöntemleri.....	29
3.2.2.1. Tedavi programı:.....	30
3.2.2.2. Deneyler:.....	34
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	39
4. BULGULAR.....	41
6. TARTIŞMA.....	47
7. SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR.....	59
EKLER.....	67
EK 1: HASTA DEMOGRAFİK VERİ FORMU.....	67

EK 2: NRS.....	68
EK 3: WOMAC	69
EK 4: SF-36.....	70
EK 5: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	72
EK 6: ETİK KURUL İZİNİ.....	74
ÖZGEÇMİŞ	75



ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1. Kellgren Lawrence evrelemesi- Kellgren ve Lawrence' den (49).....	9
Çizelge 2.2. Diz osteoartriti tedavisine yönelik 2012 ACR non-farmakolojik tedavi önerileri-Hochberg MC'den (75).....	13
Çizelge 2.3. Diz osteoartritinin cerrahi dışı tedavisine yönelik 2014 OARSI kılavuzu-Mc Alindon' dan (74)	14
Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	41
Çizelge 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası NRS skorları.....	42
Çizelge 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası WOMAC skorları	42
Çizelge 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası SF-36 skorları.....	43
Çizelge 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası BDÖ skorları	43
Çizelge 4.6. Δ Ct değerleri.....	44
Çizelge 4.7. Deney ve kontrol grupları arasındaki kat değişimi ve p değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1. Cinsiyet dağılımı.....41
- Şekil 4.2. Osteoartrit tedavi sonrası miRNA amplifikasyon eğrileri45



RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. mikroRNA biyogenezi ve fonksiyonu-Miyaki ve ark.'dan (112).....	21
Resim 3.1. İzometrik kuadriseps egzersizi.....	30
Resim 3.2. İzometrik addüktör egzersizi	31
Resim 3.3. Hamstring germe egzersizi	32
Resim 3.4. Gastroknemius germe egzersizi	32
Resim 3.5. Kalça fleksiyonu kuvvetlendirme	32
Resim 3.6. Kalça Abduksiyonu kuvvetlendirme.....	33
Resim 3.7. Kalça ekstansiyonu kuvvetlendirme.....	33
Resim 3.8. Diz fleksiyonu-ekstansiyonu kuvvetlendirme	33
Resim 3.9. Ayakta gastroknemius germe.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAOS	American Academy of Orthopedic Surgeons
ACR	American College of Rheumatology
ADAMTS	Disintegrinmetalloproteinaz trombospondin motif
AGO	Argonaute
ATG3	Autophagy Related 3
ATG5	Autophagy Related 5
ATG2B	Autophagy-related protein 2 homolog B
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
C. ELEGANS	Caenorhabditis elegans
cDNA	Complementer DNA
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP	C-reaktif protein
DGCR8	DiGeorge critical syndrome region 8
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EHA	Eklem Hareket Açıklığı
EULAR	European League Against Rheumatism
FOXO3	Forkhead Box O3
GABARAPL1	GABA Type A Receptor Associated Protein Like 1
GAG	Glikozaminoglikan
IL	İnterlökin
IRAK-1	İnterlökin-1 reseptor-ilişkili kinaz 1

K/L	Kellgren/Lawrence Evrelemesi
KDD	Kısa Dalga Diatermi
LAMP2	Lysosomal associated membrane protein-2
mİRNA	MikroRNA
MMA	Metilmalonik asidemi
MMP	Metalloproteinaz
mRNA	Messenger RNA
NFAT1	Nuclear factor of activated T-cells 1
NF-κB	Nükleer Faktör kappa B
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMES	Nöromusküler Elektrik Stimülasyonu
NRS	Numeric Rating Scale
NSAID	Non-steroid Anti-inflamatuar Drug
OA	Osteoartrit
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PRE-MİRNA	Precursor MikroRNA
Pri-MİRNA	Primer MikroRNA
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RA	Romatoid artrit
RISC	RNA Induce Silencing Complex
RNA	Ribonükleik Asit

RunX2	Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2
SF36	Short Form-36
SMAD3	Mothers against decapentaplegic homolog 3
SMAD4	Mothers against decapentaplegic homolog 4
SOX9	Cinsiyet belirleyici bölge Y kutuları 9
TENS	Transkutaneus Electrical Nerve Stimulation
TLAR	Turkish League Against Rheumatism
TLR	Toll benzeri reseptör
TNF-α	Tümör nekroz faktörü Alfa
TRAF6	TNRF ilişkili faktör 6
TRASD	Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
US	Ultrason
UTR	Untranslated region
VEGF	Vasküler endotelial growth faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	World Health Organisation- Dünya Sağlık Örgütü
WOMAC	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
XPO5	Exportin-5

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit; genetik, biyomekanik ve biyokimyasal dengelerin bozulması sonucu eklemden kıkırdak kaybı, osteofit gelişimi, subkondral skleroz, eklem kapsülü ve sinovyal membrandaki değişikliklerle birlikte eklemden ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlılığına yol açan dejeneratif kökenli bir hastalıktır (1).

Osteoartrit' in tedavisi; farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin birlikte uygulanmasını içerir. 2012 yılında yayınlanan American College of Rheumatology (ACR) kılavuzu, 2014 yılında yayınlanan Osteoarthritis Research Society International (OARSI) kılavuzu, 2013 yılında European League Against Rheumatism (EULAR) kılavuzları bu yöntemlerle ilgili öneriler yayınlamış ve bu öneriler güncellenmeye devam etmektedir. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) 2012' de diz OA' ya yönelik 19 madde içeren öneriler listesi yayınlamıştır. Genel olarak; farmakolojik olmayan yöntemler olarak; hasta eğitimi, özyönetim programları, egzersiz, kilo kaybının sağlanması, yürüyüş yardımcıları, yaşam tarzı modifikasyonundan bahsedilmektedir. Farmakolojik yöntem olarak ise basit analjezikler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, opioidler, topikal analjezikler tavsiye edilmektedir (2).

Egzersiz, tedavinin temel unsurlarından birini oluşturur. Egzersizin amacı; semptomları hafifletmek ve eklemlerin çevresindeki kas kuvvetini geliştirmektir. Bireylerin egzersize uyumu ile yaşam kalitesinde artış hedeflenmektedir. *Cochrane* incelemelerinde diz OA için için egzersiz programlarının tedavide fiziksel fonksiyon ve ağrıyı üzerinde iyileştirici etkisi bulunduğu belirtilmektedir (3).

Küçük kodlamayan RNA alt birimlerinden biri olan miRNA, post transkripsiyonun baskılanması sonucu protein kodlayan genlerin modülasyonundan sorumludur. İmmün yanıtların ve enflamatuvar hastalıkların düzenlenmesinde görev alan miRNA' lar; hücrel farklılaşma, apoptoz, proliferasyon, eritropoez, fibrozis, angiogenez gibi birçok biyolojik olayda etkin rol oynar. Enflamasyon, obezite, otofaji ve kıkırdak homeostazı gibi OA ile ilişkili bazı biyokimyasal olaylarında miRNA ekspresyonlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (4,5). MiRNA' ların ilerleyen yıllarda

normal gelişimdeki ve OA gibi hastalıklardaki rolleri daha detaylı bilindikçe terapötik amaçlar adına yeni bir biyobelirteç haline geleceği düşünülmektedir (6).

Patolojik koşullara verilen cevapla birlikte dolaşımdaki miRNA' lar egzersiz gibi fizyolojik değişikliklere de yanıt verir (7). MiRNA' ların egzersiz ile; iskelet kası hipertrofisi, mitokondriyal biyogenez, vasküler anjiyogenez ve metabolik olaylar gibi fizyolojik durumlarda anahtar rol oynadığı bulunmuştur (8). Akut ve kronik egzersiz sonrası miRNA ekspresyon seviyelerinde değişimler mevcuttur (9). Egzersiz esnasında ve sonrasında çok sayıda dokuya özgü miRNA' nın ekspresyon seviyesinde görülen değişikliğin; egzersizin tipine, süresine ve yoğunluğuna spesifik olabileceği düşünülmektedir (8). Egzersizle dolaşımda değişen miRNA' ların belirlenmesi, egzersizin fizyolojik adaptasyonuna yönelik yeni bilgiler sağlama açısından önemlidir (10).

Osteoartritli dokularda, son yıllarda çok sayıda miRNA tanımlanmıştır ve OA patogenezi ile ilgili gen ekspresyonlarının düzenlenmesi açısından önem arz etmektedir. OA' ya özgü miRNA ekspresyonlarının bilinmesi, OA' nın erken tanı ve tedavisi ayrıca hastalığın progresyonunun izlenmesi için gereklidir (11). MiRNA-146a' nın OA' lı dokuda yoğun eksprese edildiği ve ekspresyonunun enflamatuar sitokinler ile indüklendiği bildirilmiştir (12). MiRNA-145, kondrosit homeostazı ile ilişkilidir ve ekstrasellüler matriksin bozulmasında etkisi olduğu düşünülmektedir (13). MiRNA-155 doğuştan ve sonradan kazanılan immunitenin gelişiminde ve düzenlenmesinde rolü olan bir miRNA' dır ve OA' lı dokularda sağlıklı dokuya kıyasla ekspresyonunda artış görülmektedir. Hematopoezde önemli bir role sahiptir (14). MiRNA-221-3p' nin ise kondrosit proliferasyonu, gen ekspresyonu, matriks bozulması ve apoptoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15).

Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamız ile; OA' lı hastalarda egzersiz tedavisinin miRNA ve mRNA düzeylerindeki değişiminin belirlenmesi ve bu hastalık grubu için egzersizin etkin bir tedavi yöntemi olduğunun kanıtlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

2.1.1. Tanım

Osteoartrit; eklemdede görülenen ağrı, fonksiyon kaybı ve ilerleyen evrelerde subkondral skleroz ve kist oluşumu ile karakterize olup, günlük yaşam aktivitelerini sınırlandıran kronik, progresif seyirli bir eklem hastalığıdır. Diz, el, kalça, omuz eklemlerinde görülenen OA; en yaygın olarak diz ekleminde görülmekle birlikte multifaktöryel sebeplere bağılı olarak gelişir (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Osteoartrit, kas-iskelet sistemini etkileyen, ağrı ve dizabilite sonucu kişinin yaşam aktivitelerini sınırlandıran dünya çapında ciddi sağıık harcamalarına sebep olan bir hastalıktır (17). Epidemiyolojik alanda yapılan çalışmaları hastalığın mortalite, morbidite oranlarının azalması ve hastaların yaşam kalitesinin artırılması için önem arz etmektedir (18). Dünya çapında erkeklerin %10' u, 60 yaş üzeri kadınların ise %18' inin semptomatik diz OA olduğu ve prevalansın 40 yaştan sonra arttığı bilinmektedir (17,18). Çin' de yapılan bir çalışmaya göre ise; yaş ortalaması yaklaşık 60 olan, 8.367' si erkek, 8.761' i kadın bireyler arasında %8' inin semptomatik diz OA' lı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre, kadınlarda OA daha fazla görülmekle birlikte, prevalansın yaşla birlikte arttığı ve ayrıca eğitilmiş, gelişmiş bölgelerde yaşayan bireylerde semptomatik diz OA prevalansının daha düşük olduğu bulunmuştur (19). Türkiye' de ise semptomatik diz OA' ya sahip 50 yaşından büyük bireylerin prevalansı %14,8 olarak saptanmakla birlikte, ileri yaş ve cinsiyet ile ilişkilendirilmiştir (20).

2.1.3. Risk Faktörleri

Osteoartrit' in risk faktörleri; sistemik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, genetik, obezite vb.) ve lokal risk faktörleri olarak (eklem yapısı, malalignment, eklem anormal yüklenmeler, kas gücü vb.) iki ana başlık altında incelenir (21).

2.1.3.1. Sistemik faktörler:

2.1.3.1.1. Yaş : OA' nın görülme oranı yaşla birlikte artar (22). Eklem kıkırdağı, eklem içi yapılarda (sinovyal membran, ligamentler vb.), periartiküler kaslar ve subkondral kemik yapıda; yaşla birlikte dejenerasyonun artması, onarımı sağlayan hücrelerin etkinliğinin azalması ve hormonal faktörlerin birleşmesiyle OA gelişme riski artmaktadır (23).

2.1.3.1.2. Cinsiyet: OA insidansı ve prevalansında kadınlar daha fazla risk altında bulunmaktadır. Özellikle menopoz döneminden sonra OA riskinin belirgin olarak artması, östrojen hormonu ile ilgili mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir (24).

2.1.3.1.3. Genetik: Epidemiyolojik ve aile temelli yapılan genetik çalışmalarda genetiğin OA gelişimine katkısı olduğu bulunmuştur. Etkilenen eklem bölgesi, cinsiyet ve hastalığın ciddiyeti ile alakalı olarak genetik katkısı %39 - %79 arasında değişim göstermektedir. Ayrıca OA ve genetik ilişkisinin tek bir gen ile değil, poligenik kompleks bir mekanizma ile oluştuğu bilinmektedir (25). Son yıllarda, daha karmaşık DNA (Deoksiribonükleik Asit) dizileme metodolojileri ve epigenetik modifikasyonların tanımlanması ile OA' in patofizyolojik mekanizmaları daha net anlaşılmaya başlanmıştır (26).

2.1.3.1.4. Obezite: Artan mekanik yüklenme sonucu kıkırdak dokuda aşınma ve yıpranma oluşur. Yapılan bir çalışmaya göre; kilo alımının artması ile diz semptomlarında kötüleşme ve medial tibial kıkırdak kaybında artış gözlenmiştir. Vücut ağırlığındaki 5 kg' lık bir azalmanın diz OA gelişimini %50 oranında azalttığı bilinirken, obezite ve OA ilişkisinin mekanik yüklenmelerin yanında başka sebeplere de bağlı olarak gelişebileceği son yıllarda yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Adipoz dokuda yer aldığı bilinen inflamatuvar sitokinlerin (adipokinler) , kıkırdak matriksinin sentezini inhibe eden proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu artırması sonucu düşük düzey sistemik inflamasyonun indüklenmesi ile OA oluşumu ilişkilendirilmektedir (27,28).

2.1.3.1.5. Hormonlar: OA prevalansı 50 yaşına kadar erkek ve kadın bireylerde benzer düzeylerde iken, 50 yaşından sonra kadınlarda hızla artan

prevalansın görülmesi hormonal faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ve yapılan çalışmalara göre östrojen düzeyinin düşüklüğü ile OA arasında ilişki bulunmuştur. 842 premenopozal ve postmenopozal kadında endojen östrojen ve OA ilişkilendirilmiştir (29).

2.1.3.1.6. **Nutrisyonel faktörler:** Diz OA Framingham çalışmasında, C vitaminin yüksek doz alınmasının diz OA progresyonunu azalttığı bulunmuştur. D vitamini eksikliğinin de OA ile ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar bulunmakla birlikte izleyen çalışmalarda diz OA ile D vitamini eksikliği arasında ilişki bulunamamıştır (30).

2.1.3.2. Lokal risk faktörleri:

2.1.3.2.1. **Kas güçsüzlüğü ve proprioepsiyon eksikliği:** Alt ekstremitte kaslarının, özellikle kuadrisepsin, diz ekleminin dinamik stabilizatörü olmak ve eklem aşırı yük binmesini engellemek fonksiyonları mevcuttur. OA' lı bireylerde, hastalığın ağrı ve eklem sertliği semptomlarına bağlı olarak, kuadriseps kasının yeterince kullanılamaması durumu gelişir ve kas güçsüzleşir. Dolayısı ile eklem binen yük kontrolsüzce artacağından hastalığın gelişme riski artar. Proprioepsiyon kaybı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (31,32).

2.1.3.2.2 **Eklem dizilim bozukluğu:** Dizde oluşan varus deformitesi ile dizin medial tibiofemoral kompartmanında, valgus deformitesi ile lateral tibiofemoral kompartmanında yüklenme artar ve diz ekleminin biyomekanik stabilitesi bozulur. Eklem üzerindeki yüklenmenin kıkırdak dejenerasyonunu artırması sonucu OA hastalığının başlama ve gelişme riski artar (33–35).

2.1.3.2.3. **Hipermobilite:** Hipermobilite, eklem hareket açıklığının fazla olması sonucu anormal eklem yükü oluşturması ve dolayısıyla OA gelişimini hızlandırdığı düşünülen bir risk faktörüdür. 2018 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre, hipermobilite oranı kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (36).

2.1.3.2.4. **Travma:** Diz ve ayak bileği yaralanmalarının sonucunda ilerleyen dönemlerde OA gelişme riskinin arttığını söyleyen çalışmalar mevcuttur. OA riskini

artıran travmatik nedenlerin başında ise çapraz bağ yaralanması, menisküs hasarı ve transartiküler kırıklar bulunmaktadır (37).

2.1.3.2.5. Mesleki zorlanmalar: Dizin tekrarlayan fleksiyonunu gerektiren, çömelme ya da merdiven aktivitesi gibi aktiviteleri içeren meslek gruplarında çalışan bireylerde diz OA' nın daha sık görüldüğü bilinmektedir. Eklem aşırı ve tekrarlayan şekilde stres altında kalması sonucu risk artmaktadır (37).

2.1.3.2.6. Sportif faaliyetler: Yapılan spor faaliyetinin türüne ve şiddeti ile değişmekle birlikte, eklem kırırdağında oluşan hasara göre OA riski artmaktadır. Futbol ile ilgilenen sporcular ve uzun mesafe koşucularının risk altında olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (38).

2.1.3.2.7. Sigara: Son yıllarda, sigara kullanan bireyler ve OA insidansı arasında zıt ilişkiler içeren çalışmalar mevcuttur. İlginç bir şekilde yapılan çalışmalar bu durumun, nikotinin glikozaminoglikan (GAG) ve artiküler kondrositlerin kollajen sentetik aktivitesini düzenlediği için olabileceğini işaret etmiştir (39,40). Yine 2017 yılında yapılan bir çalışma OA insidansı ve sigara kullanımı arasında ters bir ilişki bulmuş ancak erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğünü belirtmiştir (41).

2.1.4. Patofizyoloji

Günümüzde OA' nın patofizyolojisi halen net anlaşılamamıştır. Eklem kırırdağındaki dejenerasyona bağlı olduğu düşünülen OA' nın son yıllarda yapılan çalışmalar ile mekanik stres altında kalan dokuların hücresel faaliyetleri, biyomekanik ve inflamasyonla ilgili çeşitli faktörlere de bağlı olabileceği bulunmuştur. Temel olarak kırırdağ kaybı ile ilişkilendirilen OA' nın, eklem diğer yapıları olan ligamentler, sinovyal membran, subkondral kemik ve periartiküler yapılarının da hastalığın oluşumunda etkin rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (42).

2.1.4.1. Kırırdağ hasarı: Kırırdağ doku başlıca ekstrasellüler matriks ve kondrositlerden oluşmaktadır. Ekstrasellüler matriks; kollajen, proteoglikan, kollajen olmayan proteinler ve doku sıvısını içerir. Kondrositler; ekstrasellüler matriksin yapım ve yıkım mekanizmasından sorumludur. OA, ekstrasellüler matriksin sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizlikten oluşmaktadır. Kondrositlerin aktivitesindeki

artış; eklem üzerine binen aşırı yüklenmeler, sinovyal inflamasyon veya matriks bileşenlerindeki değişikliklere bağlıdır. Kollajen ve proteoglikanların parçalanması sonucu tümör nekroz alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı uyarılır ve bu sitokinler proteinazları aktive eder. Metalloproteinazların (MMP' ler), (MMP - 1, MMP - 3, MMP - 8, MMP - 13), salınımının artmasıyla kıkırdak harabiyeti ilişkilendirilmektedir. Tip 2 kollajen ve proteoglikan kaybı ile ekstrasellüler matriksin sıvı hacminde artış ve kollajen ağının zayıflaması sonucu tensil kuvvetinde azalma gözlenmektedir (43,44).

2.1.4.2. Subkondral kemik değişimleri: Subkondral kemik değişiklikleri ile OA arasında kompleks bir ilişki söz konusudur. 1986 yılında Radin ve Rose yaptıkları çalışma ile, anatomik olarak kıkırdak ve subkondral kemik yakın ilişkide olduğunu ve mekanik yüklenmeye karşı subkondral kemiğin sertleşmesi ile eklemde kıkırdağında deformasyon gelişebileceğini bulmuşlardır (45). Ancak ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalar ile kemiğin mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak subkondral kemiğin sertliğinin azaldığı ve bu durumun anormal yüklenme sonucu eklemde deformasyona yatkın hale gelebileceği şeklinde ifade edilmiştir (46). Subkondral tabakanın hacmindeki artış, osteofit oluşumu ve subkondral kemik kistleri OA patolojisi sonucu karşımıza çıkan bulgulardır (43).

2.1.4.3. Sinovyal inflamasyon: OA gelişiminde sinovyumda değişiklikler oluşur. OA' lı bireylerde sinovyal membranda kalınlaşma, vaskülarizasyonun artması ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu hastalık ilerledikçe belirginleşmektedir. Sinovyal membranda görülen değişikliklerin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (44).

2.1.5. Tanı Kriterleri

Diz OA' da tanı koyma amaçlı ACR tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına göre sınıflandırılmıştır (47).

ACR tanı kriterleri

Diz ağrısı + aşağıda bulunan bulgulardan en az 3' ünün mevcut olması;

1. Aktif eklem hareketi ile oluşan krepitasyon varlığı

2. 38 yaşından büyük olmak
3. 30 dakikadan daha az süren sabah tutukluğu
4. Fizik muayenede kemik genişlemesi
5. Fizik muayenede kemik hassasiyeti

ACR klinik + radyolojik tanı kriterleri

Diz ağrısı + osteofit ile birlikte aşağıda bulunan bulgulardan en az birinin mevcut olması;

1. Aktif eklem hareketi ile oluşan krepitasyon varlığı
2. 38 yaşından büyük olmak
3. 30 dakikadan daha az süren sabah tutukluğu

ACR klinik + laboratuvar tanı kriterleri

Diz ağrısı + osteofit ile birlikte aşağıdaki bulguların en 5' inin bulunması;

1. Aktif eklem hareketi ile oluşan krepitasyon varlığı
2. 38 yaşından büyük olmak
3. 30 dakikadan daha az süren sabah tutukluğu
4. Fizik muayenede kemik genişlemesi
5. Fizik muayenede kemik hassasiyeti
6. Sinovyal sıvıda OA bulguları
7. Romatoid Faktör <1/40
8. Eritrosit Sedimentasyon Hızı 40mm/hr

2019 yılında yapılan ACR, EULAR ve National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tanı kriterlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonucuna göre,

ACR ve EULAR tanı kriterlerinin diz semptomlarını sınıflandırmada etkin olduğunu ancak NICE kriterlerinin diz OA' sını tanımlamada daha uygun olduğunu bulmuşlardır (48).

NICE tanı kriterleri

1. 45 yaş veya üstü olmak
2. Harekete bağlı eklem ağrısı
3. Sabah sertliği olmaması ya da 30 dakikadan az olması.

2.1.6. Radyolojik Bulgular

Diz OA hastalığının seyrinin belirlenmesi ve tanı konması amacıyla radyolojik veriler kullanılmaktadır. Bu bağlamda osteofitlerin varlığı ve şiddeti, eklem aralığındaki değişimler ve skleroz oluşumları incelenerek bir evreleme yöntemi oluşturulmuştur ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (49).

KELLGREN LAWRENCE EVRELEMESİ	
0	Normal
1	Şüpheli osteofit varlığı Normal eklem aralığı
2	Kesin osteofit varlığı Minimal eklem aralığı daralması
3	Orta derecede çok sayıda osteofit Belirgin eklem aralığı daralması, skleroz başlangıcı
4	Büyük osteofitler Eklem aralığında ileri dereceli daralma, kist ve sklerozda belirginleşme

Çizelge 2.1. Kellgren Lawrence evrelemesi- Kellgren ve Lawrence' den (49)

2.1.7. Klinik Semptomlar

2.1.7.1. Ağrı: OA hastalığının en yaygın görülen semptomu olan ağrı, eklemlerde epizodik olarak görülmektedir ve çeşitli aktivitelerle tetiklenmektedir. Diz çökme, merdiven inme-çıkma aktiviteleri ağrıyı artıran fiziksel aktivitelerdir. İstirahatle azalan, aktiviteyle artan ağrı, hastalık ilerledikçe kronik hale gelir. İleri vakalarda gece ağrısı da eşlik eder. Sinovitin ve efüzyonun artışı ağrıyı şiddetlendirmektedir. Dizin medial kompartmanındaki dejenerasyonun artması ile ağrı bu bölgede hissedilebilir ancak genellikle eklem genelinde ağrı mevcuttur. Radyografik görüntüler ile ağrı arasında güçlü bir ilişki bulunmamakla birlikte K/L

evrelemesine göre evre 4' te ağrı düzeyinin evre 2/3' e göre daha fazla olduğu bilinmektedir (50).

2.1.7.2. Tutukluk: OA' lı bireylerde sık rastlanan bulgulardan biri olan tutukluk, diğer romatolojik hastalıklarda karşılaştığımızdan farklı olarak 30 dk' den daha az sürelidir. Genellikle sabahları görülür ancak uzun süreli istirahatten sonra da inaktivite sebebiyle gelişir (51).

2.1.7.3. Eklem hareket açıklığında azalma ve kısıtlılık: Diz eklemine dejenerasyonu sonucu osteofit oluşumu ve eklem aralığının daralması ile diz fleksiyon-ekstansiyon açısında azalma olur (52). Ağrı, sertlik, osteofit oluşumu, kemikte genişleme, krepitasyon, beden kitle indeksinin yüksekliği ve cinsiyetin erkek olması dizde düşük eklem hareket açıklığı (EHA) ile ilişkili bulunmuştur (53). Ayrıca yapılan başka bir çalışmaya göre; diz eklemine EHA değeri ile K/L evrelemesine göre radyografik skorlar arasında ciddi düzeyde negatif bir ilişki saptanmıştır (54). Yumuşak dokulardaki değişimler sonucu pasif fleksiyon-ekstansiyon hareketi sırasında oluşabilecek ağrı, radyografik şiddetten bağımsız olarak fleksiyon ve ekstansiyon açısının azalması ile ilişkilendirilmiştir (55).

2.1.7.4. Eklem deformitesi ve efüzyonu: Eklem dejenerasyonu sonucu osteofit denilen kemik oluşumlarına sıklıkla rastlanmakta olup özellikle diz eklemine belirgin bir şekilde görülebilmektedir. Deformite oluşumu; osteofitlerin genişlemesi, eklem kıkırdağının dejenerasyonu veya anormal mekanik yüklenme ile olabilir (52). Ilık ve ertemli şişlikler olarak ifade edilen efüzyon oluşumu da diz OA' sında karşılaşılan bir bulgudur (56).

2.1.7.5. Kas güçsüzlüğü ve atrofi: OA' lı hastalarda kuadriseps kasının güçsüzlüğü ile diz ağrısı ve sakatlanma oranı ilişkili bulunmuştur (57). Literatürde bir kısım çalışma kas güçsüzlüğünden kaynaklanan OA' dan bahsederken (58), diğer bir kısım ise OA' nın sonucu olarak kas güçsüzlüğüne odaklanmıştır (59).

2.1.7.6. Krepitasyon: Kıkırdağın dejenerasyonu arttıkça eklem yüzeylerindeki pürüzlenmeler artar ve pasif eklem hareketi ile krepitasyon oluşur ve klinik semptomların gelişiminden önce hissedilebilir. Sağlıklı eklemde gelen normal krepitasyon hissinden farklıdır (56).

2.1.8. Tedavi Yöntemleri

Osteoartrit hastalığının tedavisinde temel gaye; semptomları gidermek ve eklemi koruyarak fonksiyonunu iyileştirmektir. Konservatif tedavinin yetersiz kaldığı ileri vakalarda ise cerrahiye başvurulmaktadır. Tedavi kişiye özgü olmalı ve hastalığın spesifik semptomları için alınabilecek önlemleri içermelidir. Tedavi ile hastanın fonksiyonel bağımsızlığının sağlanması, semptomların kontrolü ve yaşam kalitesinde iyileşme planlanmaktadır (51).

2.1.8.1. Non- farmakolojik tedavi yöntemleri:

Farmakolojik olmayan yöntemlerle ilgili son 10 yılda yapılan çalışmalara bakıldığında; hastanın yaşam tarzı modifikasyonlarının sağlanması, hastalık hakkında eğitim ve bilgilendirilmesinin erken dönemde yapılması bununla beraber egzersiz programının oluşturulması gerektiği vurgulanmaktadır. Kilo kontrolünün sağlanamamasının OA gelişiminde etkin rol oynadığı, bir meta-analiz sonucuna göre %5' lik kilo kaybının klinik semptomlar üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (60).

Eklemi korumaya yönelik patellar bantların kullanımı, ortez/tabanlıkların uygulamaları, ayakkabı önerisi ve baston/yürüteç kullanımı önerilir. Bu uygulamalar ile semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde artış gözlenmektedir (61).

Tedavide ağrının giderilmesi ve fiziksel fonksiyonun geliştirilmesi amacıyla elektroterapi ajanları da yaygın olarak kullanılmaktadır. NICE ve EULAR tedavi protokolüne göre önerilen elektroterapi ajanları; kısa dalga diatermi (KDD), transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), nöromusküler elektrik stimülasyonu (NMES), lazer tedavisi ve terapötik ultrason (US)' dir (62,63).

TENS, cilt yüzeyine elektrotlar aracılığıyla uygulanır. Temeli kapı kontrol teorisi ve opioid mekanizmaya dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar ile elektrotların düzgün yerleşimi, uygulanan akımın modu ve şiddeti ile hastalığın semptomatik tedavisi ilişkilendirilmiştir (64). TENS ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. İstirahat halinde ağrılı bölgeye uygulanan TENS' in semptomatik bir etkisinin olmadığı, hareket halinde oluşan ağrı sonucu uygulanan TENS' in ağrıyı azaltmada etkili olduğu söylenmiştir. Egzersiz ile TENS uygulamasının birlikte uygulanmasının tedaviyi olumlu yönde etkilediği kanıtlanmıştır (65).

Ultrason; yüksek frekanslı ses dalgalarının mekanik ve termal etkisinden yararlanarak dokulara tedavi edici yöntem olarak uygulanan bir ajandır. US ile tedavide amaç; enflamatuvar yanıtı ve ağrıyı azaltmak, kan akışı ve metabolik faaliyetleri canlandırmaktır. Ancak yapılan bazı çalışmalar ile US tedavisinin kıkırdak onarımında da etkili olabileceği savunulmuştur. US' un iki modu mevcut olmakla birlikte sürekli modunda termal etkiler oluşurken, kesikli modunda termal olmayan mekanik etkiler oluşmaktadır (66). Kesikli ve sürekli US tedavilerinin; ağrı, sertlik, eklem hareket açıklığı, fonksiyonel performans ve kas kuvveti üzerindeki etkinliğini karşılaştıran çalışmalar, her iki US modunun da diz OA' sı için etkili olabileceğini göstermiştir ancak kesikli US' un daha etkili olduğu bulunmuştur (67).

Nöromüsküler elektriksel stimülasyonun, kasın sinir dallarının aktifleşmesi sonucu kas kasılmasının sağlanması amacıyla kullanılan elektroterapi yöntemidir ve kaslar üzerine yerleştirilmiş elektrotların kullanılarak uygulanır. Yapılan çalışmalar ile; frekansın 50 Hz, etki süresinin 200-250 mikro saniye ve uygulama hasta tarafından tolere edilen maksimum yoğunlukta yapıldığında tedavi edici etkisi gözlenmiştir. Ağrının azalmasında, kas aktivasyonunun gelişmesinde, kasın fonksiyonelliğın ve kuvvetinin artmasında etkisi vardır. Özellikle diz OA hasta grubunda kuadriseps kas kuvvetindeki azalmaya bağlı olarak NMES kullanımı tedavi yöntemlerinden biridir (67,68).

Lazer tedavisi, invaziv bir yöntem olmakla birlikte diz OA' sının semptomatik tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak düşük yoğunluklu lazer uygulamasının, duyuşsal nöral aktiviteyi inhibe ederek ağrı eşiğı seviyesini yükselttiğı düşünölmektedir. Dokunun oksijenlenmesini artırdığı ve eklem kıkırdağıının rejenerasyonunu sağladığına yönelik hipotezler mevcuttur (69). Son yıllarda yüksek yoğunluklu lazerin de ağrıyı azalttığı ve tedavi yöntemi olarak kullanabileceğı gündemdedir. Daha derin dokulara nüfuz ederek dokuları uyarabildiğı için yüksek yoğunluklu lazer, düşük yoğunluklu lazer ile kıyaslandığında daha üstün durumdadır. Ancak her iki yöntemde analjezik etki ve fonksiyonel iyileşme göstermektedir (70).

Tai-Chi, Çin Uygarlığı' nın eski bir zihin-beden egzersizidir. Fiziksel parametrelerinin OA egzersizleriyle uyumlu olduğı dolayısıyla semptomları

azaltılabileceği, mental parametrelerinin ise kronik ağrı üzerinde etkili olabileceği bulunmuştur (71).

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbına dayanır. Endojen ağrı mekanizmalarının uyarılması sonucunda endorfin salınımında değişikliklere sebep olarak analjezik etki oluşturur. Yapılan bir çalışmaya göre, diz OA' lı bireylere uygulanan akupunktur tedavisi sonucunda serum kortizol düzeylerinde düşüş gözlenmiş ve bu durum ağrı skorundaki olumlu değişiklik ile korele bulunmuştur (72).

Egzersiz, diz OA' sında tedavinin altın basamağıdır. Egzersizin hedefi, semptomları azaltmak, fonksiyonelliği artırmak ve bireylerin yaşam kalitesini yükseltmektir (73). ACR ve OARSI' ya göre kara bazlı ve su bazlı olarak ikiye ayrılmış ve iki egzersiz türü de diz OA için etkin bir tedavi yöntemi olarak görülmüştür. Kara bazlı egzersizler; güçlendirme egzersizleri, germe egzersizleri, denge egzersizleri, aerobik egzersizler ve nöromusküler egzersizlerden oluşmaktadır. Egzersiz türlerinin çoğu için tedavide olumlu etki gözlenmekle birlikte, spesifik bir egzersiz türünün tedavide altın protokol olması gerektiği vurgulanmamıştır (74,75).

Şiddetle önerilenler	Şartlara göre önerilenler	Önerilmeyenler
<ul style="list-style-type: none">• Aerobik ve güçlendirme egzersizleri• Su tabanlı egzersizler• Kilo kaybı	<ul style="list-style-type: none">• Eğitilmelere katılmak• Manuel terapi+egzersiz• Psikolojik destek• Bantlama• Kama/tabanlılık kullanımı (medial/ subtalar)• Elektroterapi ajanları• Tai-Chi, akupunktur	<ul style="list-style-type: none">• Sadece manuel terapi• Sadece veya güçlendirme egzersizleri ile denge egzersizleri• Lateral kamalı tabanlılık

Çizelge 2.2. Diz osteoartriti tedavisine yönelik 2012 ACR non-farmakolojik tedavi önerileri-Hochberg MC'den (75)

2.1.8.2. Farmakolojik tedavi yöntemleri:

Osteoartritli hastalarda farmakolojik tedavi yöntemleri olarak; asetaminofen (parasetamol), kapsaisin, kortikosteroidler (eklem içi enjeksiyon), kondroitin, glukozamin, hyaluronik asit (eklem içi enjeksiyon), topikal NSAID' ler ve opioid ajanlar kullanılmaktadır (74).

DİZ OSTEOARTRİTİ CERRAHİ DIŞI TEDAVİSİNE YÖNELİK 2014 OARSI KILAVUZU	
Tüm hastalara yönelik diz OA tanılı olgular	*Egzersiz *Kilo kaybı *Öz yönetim (self management) programları
Komorbiditesi olmayan diz OA tanılı olgular	*Biyomekanik uygulamalar *İntraartiküler kortikosteroid *Topikal NSAID *Baston kullanımı *Kapsaisin *Duloksetin *Oral COX-2 inhibitörleri *Parasetamol
Komorbiditesi olan diz OA tanılı olgular	*Biyomekanik uygulamalar *Baston kullanımı *İntraartiküler kortikosteroid *Topikal NSAID
Komorbiditesi olmayan çoklu eklem OA tanılı olgular	*İntraartiküler kortikosteroid *Topikal NSAID *Oral COX-2 inhibitörleri *Biyomekanik uygulamalar *Duloksetin *Parasetamol
Komorbiditesi olan çoklu eklem OA tanılı olgular	*Biyomekanik uygulamalar *İntraartiküler kortikosteroid *Duloksetin *Oral COX-2 inhibitörleri *Kaplıca tedavisi

Çizelge 2.3. Diz osteoartritinin cerrahi dışı tedavisine yönelik 2014 OARSI kılavuzu-Mc Alindon' dan (74)

2.1.8.3. Cerrahi tedavi yöntemleri:

Cerrahi uygulamalar; tüm koruyucu önlemler alınmasına rağmen ilerlemiş OA semptomlarına ve ciddi subjektif bozulmalara sahip olan hastalar için uygun görülmüştür. Cerrahi yönetime karar verme aşamasında konservatif tedavinin başarısız sonuçlandığından emin olunması önemlidir. Eklem için operasyonların büyük çoğunluğu artroskopik prosedür kullanılarak yapılır. Artroskopik prosedürler minimal operatif travma ve çok düşük seviyede enfeksiyon riski içerdikleri için avantajlı bulunmaktadır. Cerrahi uygulamalarda birden çok amaç gözetilir. Ve farklı teknikler kullanılır. Artroskopik lavaj, kondroplastik, otolog kondrosit nakli ve otolog osteokondral transplantasyon cerrahi uygulamalar arasındadır. (76).

2.2. EGZERSİZ

Egzersiz; planlı, yapılandırılmış, tekrarlayıcı ve programlı şekilde fiziksel zindeliğin iyileştirilmesini veya sürdürülmesini nihai hedef belirlemiş fiziksel aktivitenin alt bileşenidir (77,78). Fiziksel aktivite ise; iskelet kaslarının aktif kullanımını ile, bazal metabolizma üzerinde enerji harcanmasını gerektiren her türlü kas faaliyetini içeren hareketlerdir. Bu iki terim çoğunlukla birbirinin yerine kullanılmasına rağmen aynı anlamı taşımamaktadır. Egzersiz ve fiziksel aktivitenin birçok fiziksel ve zihinsel sağlık faydaları bilinmektedir (79).

2.2.1. Egzersizle Oluşan Fonksiyonel Değişiklikler ve Faydaları

Egzersiz vücutta; kapsamlı bir şekilde fizyolojik, psikolojik ve biyokimyasal değişikliklere neden olduğu yıllardan beri bilinmektedir. Vücut sıcaklığında artış, nörotransmitterlerin salınımı, mitokondriyal fonksiyonda artış ve endorfin salınımının artması başlıca fizyolojik değişikliklerdir. Egzersizin psikolojik açıdan; kaygı, depresyon ve stres düzeylerini hafifletebileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur. Yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyon ve yaşam döngüsü boyunca bağımsız yaşam için güçlü sağlık yararları sağlar (80).

Egzersiz; iskelet kası, tendon ve bağ dokusu, eklemlerin fonksiyonunda gelişme sağlar. Bu gelişme, kas ve tendonların kuvveti ve esnekliğinde artış, eklem normal hareket yeteneğinin korunması ile olur. Koroner kalp hastalığı, inme ve hafif veya orta dereceli sistemik arter hipertansiyonunun önlenmesinde etkilidir. Kardiyovasküler fonksiyonlarda egzersiz ile oluşan değişiklikler, arteriyel kan basıncının düzenlenmesi, miyokardiyal fonksiyondaki artış ve aerobik kondisyondaki iyileşmedir. Osteoporoz, obezite, kanser, diabetes mellitus, depresyon ve anksiyete gibi hastalıklarda egzersiz ile olumlu değişikliklerin görüldüğü kanıtlanmıştır. Hareketsizlik ve yaşlanmaya bağlı gelişen süreçte egzersizin engelliliği ve kısıtlanmayı önlediği düşünülmektedir (81,82).

Son yıllarda egzersizin, anti-enflamatuar etkisinden sıklıkla bahsedilmektedir. Bu anti-enflamatuar etkiler için 3 mekanizmadan bahsedilmiştir. Visseral yağ dokusu miktarında azalma, anti-enflamatuar sitokinlerin salınımının artması ve monositler üzerinde toll benzeri reseptörlerin (TLR) azalmış ekspresyonudur şeklindedir

(80,83). IL-6, kas liflerinin kasılması sonucu salınan bir sitokindir (84). IL-6 için hem proenflamatuar hem de anti-enflamatuar sitokin tanımlaması yapılmıştır (85). IL-6 seviyesinde egzersizden sonra artış gözlenir. IL-6 proenflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe eder ve anti-enflamatuar sitokinlerin, IL-1 reseptör antagonistinin ve IL-10' un salgılanmasını uyarır. Bu nedenle egzersizin; kronik ve iltihapla ilişkili hastalıklarda, hastalık riskini azaltabileceği ve vücudun fizyolojik fonksiyonlarını iyileştirebileceği düşünülmektedir (83,86).

2.2.2. Egzersiz Reçetesi

Egzersiz reçetesi; egzersizin türü, sıklığı, şiddeti, süresi ve egzersizin progresyonunu içerir. Egzersiz reçetesi oluşturulurken, kapsamlı ve kişiye özgü bir değerlendirme, hasta katılımının karar verme sürecinde aktif olması ve uzun süreli izleme şarttır (87). Hastanın egzersize uyumu, tedaviden maksimum ölçüde fayda sağlamak için ciddi öneme sahiptir. Egzersiz programına düzenli katılım devam ettiği sürece hastalarda iyileşme görülmektedir (88). Egzersize uyumu etkileyen birçok etmen olabilir. Bireyin isteği, kişilik yapısı, sağlık ve egzersiz tutumları, egzersiz geçmişi, OA hastalığı ile ilgili bilgisi, hastalığın semptomlarının etkisi, algılanan egzersiz yararları, aile desteği, fizyoterapistlerin etkinliği, hekim yönlendirmesi, sosyoekonomik durum ve fiziksel ortam olabilir (89). Egzersiz reçetesi oluşturulurken, hastanın egzersize uyumu dikkate alınmalı ve proaktif bir yaklaşımla oluşturulmalıdır.

Bilindiği üzere çeşitli egzersiz türleri bulunmaktadır. Bu egzersiz türleri; güçlendirme egzersizleri, germe egzersizleri, denge-koordinasyon egzersizleri, aerobik egzersizler ve su bazlı egzersizlerdir (75). Literatürde güçlendirme egzersizleri; haftada en az 2 gün, en az 8-10 egzersiz çeşidi ile tüm büyük kas gruplarını içeren (kol, bacak, gövde), 2-4 set ve set başına 8-12 tekrarlı uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Germe egzersizleri ise; kas ve tendona en az 10 dk, tekrar sayısı 4 veya daha fazla olacak şekilde haftada en az 2-3 kere yapılmalı ve statik germenin süresi 15-60 saniye aralığında olmalıdır (78). Aerobik egzersiz reçetesi oluşturulurken; egzersiz şiddetinin belirlenmesi için hastanın detaylı değerlendirilmesi ve çeşitli egzersiz testleri ile kapasitesinin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu egzersiz testleri; kalp hızı rezervi yöntemi, maksimum kalp hızı yüzdesi

yöntemi, Borg Skalası ile algılanan zorluk derecesinin belirlenmesi ve konuşma testidir. 20-60 dakikalık devamlı aerobik aktivite önerilmekle birlikte, haftada 3-5 gün arasında uygulanabilmektedir. Yürüme, koşma gibi büyük kas gruplarının çalıştırıldığı aktivitelerin ritmik ve sürekli yapılmalıdır. Progresyon kademeli olarak değişiklik göstermelidir (90).

Egzersizler; bireysel program, grup egzersizi ve ev egzersizi şeklinde yapılabilir. Bireysel olarak yapılan egzersizlerin, ev egzersizleri ve grup egzersizlerine göre tedavide daha etkin olduğu gözlenirse de hala tam olarak birbirlerine üstünlükleri belirlenmemiştir. Hastalara ev egzersizleri verilmeden önce fizyoterapist eşliğinde egzersizlerin uygulanması hatta bireysel ya da grup egzersizlerinin fizyoterapist eşliğinde olması tedavinin düzgün yapılabilmesi için gereklidir (91).

2.2.3. Osteoartrit ve Egzersiz

Osteoartrit; eklem hareket açıklığında azalma, eklemdede sertleşme, propriosepsiyonda azalma, kas kuvvetinde kayıp, denge problemleri ve yürüme bozuklukları gibi çeşitli problemler oluşturmaktadır. Fiziksel fonksiyonlardaki kısıtlanmanın yanında; ağrı, sabah tutukluluğu, yorgunluk ve günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma da hastalarda gözlenmektedir. Tüm bu semptom ve bulguları azaltmaya yönelik OARSI, ACR ve AAOS (American Academy of Orthopedic Surgeons) ' un yayınlandığı kılavuzlarda tedavi yöntemi olarak 'egzersiz' konservatif tedavinin temel bileşenleri arasında gösterilmiştir (42,74,91). Diz OA' sına ek olarak ciddi komorbiditesi bulunan hastalarda da egzersiz tedavisinin uygulanabilir olduğu bulunmuştur (92). 2012 yılında Turkish League Against Rheumatism (TLAR) projesinde egzersizin tedavinin önemli bir parçası olduğu vurgusu yapılmıştır (93).

Osteoartritli hastalarda egzersizle hedeflenen; kas kuvvetini, nöromotor kontrolü, eklem hareket açıklığını ve aerobik kondisyonu doğrudan geliştirmektir (94). Dolayısıyla; ağrıyı azaltmak, fonksiyonu iyileştirmek, bireyin sosyal yaşama daha çok katılımını sağlamak, yaşam kalitesini artırmak, mesleki faaliyetler ve rekreasyonel aktivitelerinde uyumu sağlamak OA' da egzersiz tedavisinin asıl hedefleridir (73).

Osteoartritli bireyler, ağrı oluşmasını engellemek amacıyla fiziksel aktiviteyi kısıtlamaya meyillidir. Bu durum zaman içerisinde diz ekstansör grup kaslarının kas kuvvetinde azalmaya neden olur. Bu sebeple OA' da egzersiz tedavisinde güçlendirme egzersizleri kuadriseps femoris kasına odaklanmıştır. Bu kasın farklı güçlendirme egzersiz tipleriyle kuvvetlendirilmesi karşılaştırılmış ve belirgin bir fark bulunamamıştır. Yapılan bir derlemeye göre; kuadriseps güçlendirme ile ağrı ve fiziksel fonksiyonda iyileşme gözlenirken, tüm alt ekstremitte kas kuvvetlendirmesini içeren program ile ağrı ve fiziksel fonksiyondaki iyileşmenin daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (94). Hem hamstring hem kuadriseps kuvvetlendirme içeren bir programı içeren bir çalışmaya göre, bu kasların kuvveti ile tedavi sonucu arasında güçlü bir ilişki vardır (95).

İzometrik egzersizde kas kasılırken boyu değişmez ve eklem hareketi açığa çıkmadan artan kas tonusu görülür. Yapılan bir çalışmaya göre; ağrıda azalma ve diz eklem fonksiyonunda iyileşme görülmüştür (96).

Ayrıca immobilizasyonun bir sonucu olarak periartiküler bağ dokusunda fibröz doku oluşur ve kapsülde yapışma meydana gelir. Kas boyutunda kısalma ve eklem hareket açıklığında belirgin azalma görülür. Azalan eklem hareketi ve artan ağrı ile fonksiyonel olarak yetersizlik artış gösterir (97). Bu nedenle eklem hareket açıklığını sürdürmek veya arttırmak için EULAR tarafından germe egzersizleri önerilmiştir (91).

2015 yılında yapılan bir derlemeye göre; kara temelli egzersizin, tedavi bittikten sonra 2-6 ay süresince, ağrının azalması konusunda etkili olduğu ve fiziksel fonksiyonda iyileşme sağladığı sonucuna varılmıştır (94).

Totalde 4000' den fazla hasta içeren bir meta-analizin sonucuna göre, kuvvetlendirme ve aerobik egzersizi içeren programlarda da ağrıyı iyileştirmede benzer etkiler bulunmuştur. Kuadriseps kasının kuvvetine odaklanan egzersiz programları özellikle önerilmiştir. Haftada 2-3 kere olmak üzere en az 12 denetimli seansın tedavide etkili olduğu bulunmuştur (98). Ancak ağrıyı azaltmak ve sakatlığı önlemek için optimal egzersiz programı tanımlanmamıştır (73,94,98).

Diz osteoartritli hastalarda egzersiz; ağrı, fiziksel fonksiyon, fiziksel bozukluklar, yaşam kalitesi, psikolojik durum, kas-iskelet sistemi özellikleri, vücut kompozisyonu, uyku ve yorgunluk gibi parametrelerde iyileşmeler sağlar. Görülen bu değişiklikler ise egzersizin dozajına ve tedavinin progresyonuna bağlıdır (99).

2.2.4. Egzersiz ve MikroRNA

Egzersiz; inflamasyon, anjiyogenez, kalp ve iskelet kası metabolizması, mitokondriyal sentez ve rejenerasyonu kontrol eden genlerin ekspresyonunu etkileyen hücre içi ve hücre dışı sinyallerin değişimine neden olur (8). Bu nedenle düzenli egzersiz ile vücutta bazı kronik hastalıkların oluşmasını önlenabilir ve insan sağlığı açısından önem arz etmektedir (7). Egzersize adaptasyonun ilk aşamasını genin transkripsiyonel ve translasyonel işlemleri oluşturmaktadır (8). Yapılan çalışmalar ile miRNA' ların egzersize adaptasyonun sağlanmasında kilit rol oynadığı ve egzersizle değişim gösterdiği öne sürülmüştür. Yani dolaşımda egzersiz ile düzenlenen miRNA' ların belirlenmesi, egzersizin fizyolojik adaptasyonuna ilişkin yeni bilgiler sağlayabilir (10).

MiRNA' ların da mitokondriyal metabolizma, iltihaplanma, kas iyileşmesi ve hipertrofinin hücre içi modülasyonundan sorumlu olduğu bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada ise miRNA' ların iskelet kası ve kardiyomiyosit hipertrofisi, vasküler anjiyogenez, mitokondriyal biyogenez, ve metabolik işlemler gibi egzersizin fizyolojik adaptasyonunun modüle edilmesinde kilit rol oynadığını kanıtlamıştır (9,10,100,101). Egzersizi karakterize eden miRNA' ların ekspresyon paterninin bilinmesi, fiziksel yorgunluk ve iyileşmenin takibi ve egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi için faydalı olacaktır (8).

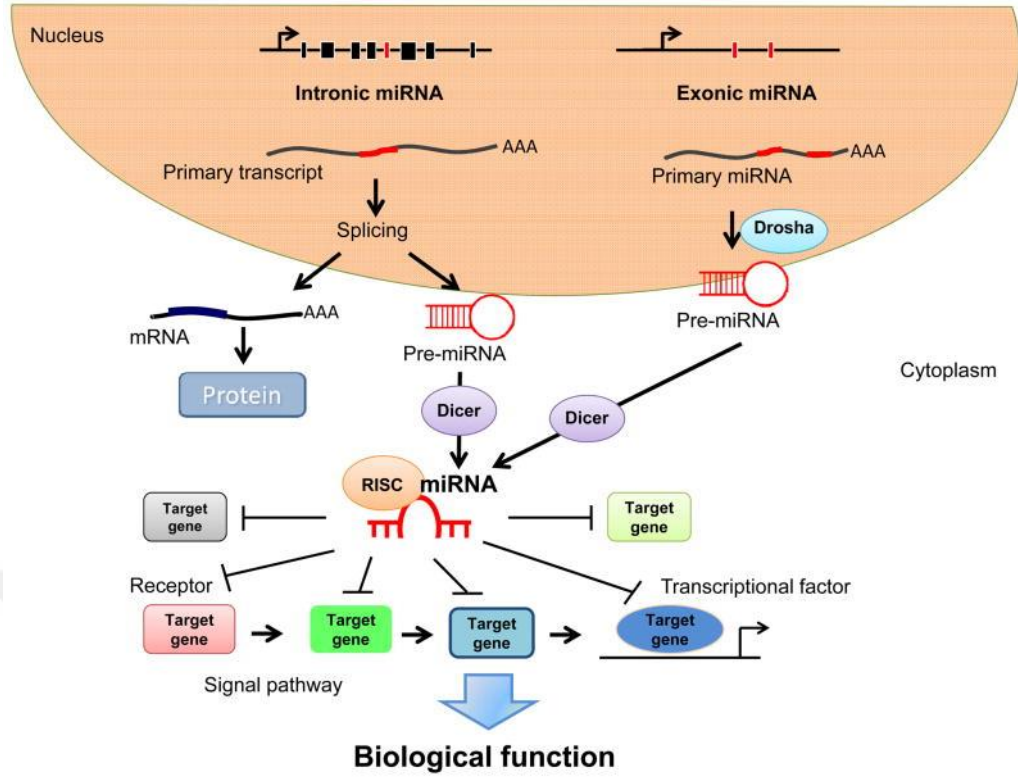
Egzersiz uyaranlarına maruz kalma, fizyolojik stresin ve doku hasarının yol açtığı sorunların onarım ve toparlanma sürecine girilmesini sağlar. Yapılan çalışmaların sonuçları genel olarak, egzersiz sırasında ve sonrasında çok sayıda dokuya özgü miRNA' nın dolaşımda salındığını ve miRNA' ların fizyolojik uyarıma verilen cevabı yansıttığını bildirmektedir (10). Bu nedenle egzersizin terapötik bir müdahale olarak kullanılmasının klinik uygulamasının geliştirilmesi için miRNA ve egzersiz ile ilgili çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

2.3. MİKRORNA

1993 yılında yapılan bir çalışma ile *Caenorhabditis elegans* (*C.elegans*)’ da endojen regülatör olarak bulunan Lin-4 adlı RNA molekülünün keşfedilmesi ile gen ekspresyonlarının post transkripsiyonel düzenlenme mekanizması bulunmuştur. miRNA’ lar, ~22 nükleotidli, tek sarmallı yapıya sahip olan kodlamayan RNA’lardır (102,103). miRNA’ lar, gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel modülasyonunu sağlar. Hedef mRNA’ ların UTR’ lerine direkt bağlanarak protein ekspresyonunun azaltılmasından ve hedef genlerin ifadesinin baskılanmasından sorumludurlar (104).

2.3.1. MikroRNA Biyogenezi

Son yıllarda, miRNA biyogenezi ile ilgili çok sayıda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. miRNA’ lar, bağımsız miRNA genlerinden veya protein kodlayan genlerden RNA polimeraz II/III ile primer transkriptler (pri-miRNA’ lar) halinde kopyalanır (105,106). Drosha (RNAaz III enzimi) ve kofaktörü DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8 (DGCR8)’ den (Pasha) oluşan kompleks, mikroşlemci tarafından kesilir ve 60-70 nükleotid uzunluğunda prekürsör miRNA’ yı (pre-miRNA) meydana getirir (107). Exportin-5 (XPO5) ile sitoplazmaya taşınır (108) ve diğer bir RNAaz III enzimi olan Dicer tarafından yaklaşık 21-24 nükleotid uzunluğunda olgun dubleks miRNA’ ya dönüştürülür (109). Olgun miRNA dubleksi, kısa ömürlü olmakla birlikte; AGO (Argonaute) protein ailesine doğrudan bağlanan RNA ile indüklenmiş susturma kompleksi (RISC) ile birleştirilir (106,110). RISC’ in uygun mRNA hedeflerine yönlendirilmesi sonucu mRNA stabilitesinde azalma ve translasyonel baskılanma sağlanır (108,111).



Resim 2.1. mikroRNA biyogenezini ve fonksiyonu-Miyaki ve ark.'dan (112)

2.3.2. Osteoartrit ile İlişkili MikroRNA' lar

MiRNA' ların kıkırdak, sinovyum ve subkondral kemikte homeostazın sağlanması ve farklılaşmanın düzenlenmesi gibi çeşitli işlevlere sahip olabildiği bilinmektedir (112).

Osteoartrit ile ilişkili risk faktörlerinden olan yaşlanma, mekanik yüklenme ve inflamasyon miRNA değişimleri ile korele bulunmuştur. Yaşlanma sonucu miRNA ekspresyon seviyelerinde farklılıklar gözlenmekle birlikte aralarındaki ilişki tam olarak anlaşılabilmiştir (113). Okuhara ve arkadaşlarının çalışmasına göre; miRNA-146a ekspresyonu yaş arttıkça arttığı tespit edilmiştir (114).

Mekanik yüklenme kıkırdak homeostazı için gereklidir ancak aşırı mekanik yüklenme sonucu gelişen OA ile miRNA ekspresyonlarında değişimler gözlenmektedir. Eklem kıkırdağında oluşan aşırı mekanik stres sonucu miRNA 222' nin ekspresyon seviyelerinde farklılık bulunmuştur (112). Yapılan başka bir çalışmaya göre; proteolitik enzim sentezinin regülasyonu ve kondrosit hipertrofisi ile kıkırdak homeostazını sağlayan yollarla ilişkili 25'den fazla miRNA tespit

edilmiştir (115). Kondrositlerde 17, osteoartritlik kemikte 30 farklı şekilde eksprese edilen miRNA tanımlanmıştır (116). Kondrositlerde 723 miRNA analizi yapılan bir çalışmaya göre; 7 miRNA' nın belirgin derecede farklı eksprese olduğu belirlenmiş, OA kondrositlerinde miRNA-483 ekspresyonunda artış görülürken, normal kondrositlerde miRNA-149, miRNA-582, miRNA-1227, miRNA-634, miRNA-576 ve miRNA-641 ekspresyonları artış göstermiştir (117). İnflamasyon, obezite, apoptoz, otofaji, kıkırdak dejenerasyonu ve OA ile ilişkili genel patolojik olayların, miRNA' ların spesifik aktivitesi ile ilişkili olduğu literatürde mevcuttur (4). miRNA-34a, miRNA-140, miRNA-146a, miRNA-558'i içeren bir grup spesifik miRNA' nın anormal ekspresyonu sonucu OA patolojisinde rol oynadığı bulunmuştur. Ancak yaklaşık 100 miRNA' nın farklılaşmış olarak eksprese olduğu belirtilmiş iken yalnızca 46 tanesinin OA patolojisinde etkin rol oynadığı bilinmektedir (118).

Osteoartrit hastalığında, periferik mononükleer kan hücrelerindeki miRNA' ların biyobelirteç olarak kullanılabilmesi hastalığın tanı ve tedavisinde önem arz etmektedir. Hastalığın ilerlemesi sonucu dolaşımda yer alan miRNA' ların ekspresyonlarında değişimler olmaktadır. Yapılan çalışmada OA hastalarının periferik mononükleer kan hücrelerinde, sağlıklı kontrole nazaran miRNA-146a, miRNA-155, miRNA-181a ve miRNA-223'ün daha fazla eksprese olmasının OA patofizyolojisi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (114).

2.3.2.1. MikroRNA 146a:

Kondrositlerdeki proenflamatuar sitokinlerle ilişkili olan miRNA' lardır. IL-1 ve TNF- α gibi proenflamatuar mediatörler tarafından uyarılır ve immün sistemde etkili ilk miRNA' lardan sayılmaktadır (119). OA' li dokularda yüksek ekspresyon seviyeleri gözlenmiştir. Ülkemizde 2014 yılında yapılan, 41 OA hastası ve 32 sağlıklı bireyi içeren bir çalışmada, miRNA-146a ekspresyonunun OA hastalarında, sağlıklı bireylere nazaran, belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (14). Soyocak ve arkadaşlarının örneklem grubunu genişleterek 2017 yılında yayınladığı çalışmaya göre ise; OA hastalarının progresif evrelerde (derece 3 ve derece 4) miRNA-146a ve miRNA-155 ekspresyonlarında artma gözlenmekle birlikte anlamlı düzeyde artış sadece miRNA-155' te görülmüştür (14). Kıkırdak yapımı ve yıkımına etkisi bakımından çelişkili çalışmalar mevcuttur (120). Zhang ve arkadaşlarının 2015

yılında yaptığı bir çalışmaya göre miRNA-146a Bcl-2 hedef geni ile kondrosit otofajisini artırır (121). OA'lı hayvan modelleri ve OA'lı insan kıkırdak dokusunda apoptotik kondrosit miktarı önemli derecede artmış durumdadır. Yapılan bir çalışmada miRNA-146a ile VEGF ve SMAD4 biyobelirteçleri arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. miRNA-146a'nın down regülasyonunun insan kıkırdak dokularındaki apoptozu azalttığı, miRNA-146a tarafından indüklenen VEGF up regülasyonunun ise SMAD4 ile zıt korele olduğu gösterilmiştir (122,123).

OA nedeniyle ağrı semptomlu sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre; sıçanların dorsal kök ganglionlarındaki miRNA-146a ekspresyonu düşük seviyede bulunmuştur. Ve çalışma ile; miRNA-146a'nın glial hücreler aracılığı ile ağrıyı kontrol ederek diz ekleminin homeostazını sağladığı belirtilmiştir (124).

Ayrıca miRNA-146a'nın, sitokin kaynaklı IL-1 reseptör ile ilişkili kinaz-1 (IRAK1) ve TNF reseptör ile ilişkili faktör 6'nın (TRAF6) ekspresyonunu inhibe ederek enflamatuar tepkiler üzerinde negatif regülasyon sağladığı literatürde mevcuttur (125).

2.3.2.2. MikroRNA 155:

İmmun yanıtların modülasyonunda görevli bir miRNA'dır. Diğer miRNA'larda olduğu gibi, miR-155'in düzenleyebileceği çeşitli ve çok sayıda potansiyel hedef gen bulunmaktadır (126). MiRNA-155, nükleer faktör kappa-B (NF-kB) yolu ile IL-1 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinler aracılığıyla indüklenir ve sinovyal enflamasyonda önemli bir rol oynar (127). Ayrıca miRNA-155'in *Autophagy Related 3 (ATG3)*, *GABA Type A Receptor Associated Protein Like 1 (GABARAPL1)*, *Autophagy Related 5 (ATG5)*, *Autophagy-related protein 2 homolog B (ATG2B)*, *Lysosomal associated membrane protein-2 (LAMP2)*, *Forkhead Box O3 (FOXO3)* genleri ile kondrositlerin otofajisindeki rolü kanıtlanmıştır (128). Okuhara ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmaya göre ise; kontrol grubuna kıyasla hasta bireylerde periferik mononükleer kan hücrelerindeki miRNA-155 ekspresyonu daha yüksek seviyededir (114). Soyocak ve arkadaşlarının örneklem grubunu genişleterek 2017 yılında yayınladığı çalışmaya göre; OA hastalarının kontrole göre miRNA-155'inde anlamlı düzeyde artış görülmüştür (14).

2.3.2.3. MikroRNA 145:

miRNA-145'in OA patogenezindeki rollerine dair birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar OA patogenezinde miRNA-145'in up regüle olup kıkırdak matriksinde bozulmaya katkı sağladığı, bazı çalışmalar ise miRNA-145'in kıkırdak matriksindeki bozulmayı artırdığı gösterilmiştir.

İnterlökin-1 beta, kıkırdağın bozulmasını etkileyerek OA oluşumuna neden olur. Yapılan bir çalışmaya göre; IL - 1 β uyarısına cevaben miRNA-145 ekspresyonunda artış gözlenir ve kıkırdağın hücre dışı matriksinin bozulmasını destekler. MiRNA-145' in aşırı ekspresyonu ile; IL - 1 β , agrekan, tip II kollajen, GAG'ler down regüle olur ayrıca IL - 1 β - MMP üretimi azalır. MiRNA-145 ile kondrositlerin homeostazını korumakla görevli Mothers against decapentaplegic homolog 3 (SMAD3)' ün ekspresyonu da modüle edilmektedir. MiRNA-145 ile SMAD3 ekspresyonu arasında ters korelasyon bulunmuştur. (13).

miRNA-145' in transkripsiyonel modülasyonu ile kıkırdağın ana düzenleyicilerinden biri olan SRY-Box Transcription Factor 9 (SOX9) ekspresyonu kontrol edilmektedir. Bu kompleks durum ile, insan kondrositleri üzerinde fenotipik etkiler oluşur. MiRNA-145' in kondrojenik farklılaşmanın ilk aşamasında direkt SOX9' u hedef almasıyla bu farklılaşmanın negatif düzenleyicisi olduğu görülmüştür. Bu karmaşık ilişkileri bilmek, yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi bakımından önem arz etmektedir (129).

Ayrıca 2017 yılında yapılan bir çalışma ile; TNF- α tarafından uyarılmış kondrositlerde miRNA-145' in hızlı bir şekilde down regüle olduğu görülmüştür. miRNA-145'in OA progresyonunda TNF- α salınması ile negatif korele olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda miRNA-145'in TNF- α tarafından uyarılan MMP' lerin üretimini engellediği de gösterilmiştir. Özetle miR-145'in OA patogenezinde önemli derecede etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (130).

2.3.2.4. MikroRNA 221-3p:

miRNA 221-3p, insan kıkırdak dokusunda kontrol grubuna kıyasla, OA' lı bireylerde down regüle olarak rol bulunur. miRNA seviyesindeki değişim kıkırdağın dejenerasyonu ile bağlantılı olarak değişmektedir. miRNA-221-3p'nin insan

kondrositlerinde SDF1 / CXCR4 sinyal yolunu hedefleyerek, IL-1 β ile indüklenen eklem kıkırdağı matriksinin bozulmasını önleyici olarak işlev gördüğü ve koruduğu tespit edilmiştir (15). Ayrıca yaşla birlikte miR-221 ekspresyonu azaldığından yaşla artan kıkırdak dejenerasyonu ile ilişkili olabilir (131).





3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMAYA KATILAN KATILIMCILAR

Çalışmamızda egzersiz grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki grup üzerinde çalışılmıştır. Egzersiz grubu kendi içinde de egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Egzersiz grubuna Şubat 2019- Kasım 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği' ne rutin kontroller amaçlı başvuran, 38-75 yaş aralığında olan, 30 diz osteoartrit (OA) tanısı almış birey dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise herhangi bir kronik hastalığı olmayan, risk faktörlerini taşımayan, 38-75 yaş aralığında, 30 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 38-75 yaş aralığı
- Kellgren/Lawrence grade 2 ya da grade 3 diz OA hasta grubu
- Beden kitle indeksi 20-35

Çalışmaya dışlama kriterleri

- RA
- Diz replasman cerrahisi öyküsü
- Son 6 aydaki intraartiküler kortikosteroid enjeksiyon
- Opioid analjeziklerin kullanımı veya son 4 hafta içerisinde sistemik kortikosteroidler
- Şiddetli ağrı ya da ortopedik problemler
- Gebelik nedeniyle egzersiz yapamama, olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan her bir katılımcıya araştırma hakkında bilgilendirme yapılmış ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Her iki gruptaki örnekler cinsiyet ve yaş açısından eşlenik olarak tutulmuştur. Çalışmanın etik açıdan uygunluğu Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.07.2018 tarihli ve 2018-13-16 sayılı kararı ile teyit edilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi programına alınmadan önce, demografik verileri ve klinik özellikleri kaydedilmiştir. Demografik bilgi formu; hastanın adı-soyadı, cinsiyeti, mesleği, yaşı, sigara-alkol kullanıp kullanmama durumu, boyu, kilosu, özgeçmişi, soygeçmişi, ağrı durumu, sabah tutukluğu süresi ve medikasyon bilgileri sorgulanmıştır (EK-1).

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi programına alınmadan önce, demografik verileri ve klinik özellikleri kaydedilmiştir. Demografik Bilgi Formu; hastanın adı-soyadı, yaşı, mesleği, cinsiyeti, sigara-alkol kullanıp kullanmama durumu, boyu, kilosu, özgeçmişi, soy geçmişi, ağrı durumu, sabah tutukluğu süresi ve ilaç bilgileri sorgulanmıştır (Bkz. EK 1).

Takip sırasında 2 hasta il değişikliği sebebiyle 4 seans katıldıktan sonra tedaviyi yarım bıraktı. 1 hasta uzak ikamet sebebiyle 1 seans katıldı ve bıraktı. 2 hasta 1 seans katıldı ve tedavi programına koopere olamamaları sebebiyle tedaviyi yarım bıraktı. 1 hasta iş saatleri sebebiyle 1 seans katıldı ve bıraktı. 3 hasta sırasıyla 2, 4, 8 seans katıldı ve ailevi sebeplerden ötürü tedaviye devam edemeyeceklerini bildirdi. Tedavi sırasında 1 hasta 'Ankilozan Spondilit' tanısı aldığı için dışlandı. Tedavi grubuna toplam 30 hasta dahil edildi.

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Değerlendirme Yöntemleri

3.2.1.1. Ağrı değerlendirmesi:

Çalışmamızda, ağrı değerlendirmesi için, 'Numeric Rating Scale (NRS)' kullanılmıştır. Hawker ve arkadaşları tarafından geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (132). 0 puan 'hiç ağrı olmamasını', 10 puan ise 'dayanılamayacak şiddette ağrı varlığını' ifade etmektedir. Hastaya tedaviye başlamadan önce hissettiği ağrı şiddeti sorulur ve bunu puanla ifade etmesi istenir (Bkz. EK 2).

3.2.1.2. Fonksiyonel düzey değerlendirme:

“Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)” fonksiyonel düzeyi değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. OA hastalığında sık kullanılan bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2005 yılında Tüzün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (133). Test, 3 ana başlık altında toplanmıştır. Ağrı, sabah tutukluğu ve fiziksel fonksiyona yönelik toplam 24 soru mevcuttur. 0 puan ‘hiç yok’, 1 puan ‘hafif derecede’, 2 puan ‘orta derecede’, 3 puan ‘şiddetli derecede’, 4 puan ‘çok şiddetli derecede’ anlamına gelmektedir. Toplam puan 0 ile 100 arasında olup, puanın düşük olması bireyin sağlık durumunun iyi olması anlamına gelmektedir (134) (Bkz. EK 3).

3.2.1.3. Yaşam kalitesi değerlendirme:

Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla ‘Short-Form36 (SF36)’ kullanılmıştır. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Koçyiğit ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (135). Ağrıyı genel sağlık durumunun bir boyutu olarak değerlendiren geçerli ve güvenilir ankettir. Fiziksel fonksiyon, ruhsal fonksiyon, ağrı, enerji, genel sağlık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve fiziksel rol şeklinde 8 alt parametre ve toplam 36 sorudan oluşur. Puanlama algoritmalarına olguların verileri dahil edilerek hesaplanabilir. Skorlaması 0-100 puan arasında olup 0= sağlığın en kötü derecesini, 100= sağlığın en iyi derecesini göstermektedir (132) (Bkz. EK 4).

3.2.1.4. Depresyon Değerlendirme:

Depresyonu değerlendirmek amacıyla bireylere “Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)” uygulanmıştır. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 1989 yılında yapılmıştır (136). Test 20 sorudan oluşur ve her bir soruda puanlar 0, 1, 2, 3 puan yer almaktadır. Testin sonunda; hastanın her bir soru için işaretlediği puanlar toplanır ve skora göre depresyon durumu değerlendirilir. Maksimum skor 21 puandır (137) (Bkz. EK 5).

3.2.2. Uygulama Yöntemleri

Egzersiz ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden rutin kan tetkikleri esnasında EDTA’ lı tüplere 5-10 cc periferik kan örnekleri alındı. Hasta grubundan egzersiz tedavisi öncesi periferik kan alındıktan sonra egzersiz tedavisi uygulandı. 8

hafta süren egzersiz tedavi programı bittikten sonra aynı hastalardan tekrardan periferik kan örnekleri aynı şekilde alındı. Alınan periferik kan örneklerinden total RNA izolasyonu yapıldı. Ardından miRNA ekspresyonları incelendi.

3.2.2.1. Tedavi programı:

Tüm hastalara ilk görüşmede, diz OA hastalığı, eklemi korumak için yapılması gerekenler, yaşam kalitesini artırmak için yapılabilecekler ve egzersizin OA semptomlarını azaltmada önemli olduğu hakkında bilgilendirme yapıldı. Hastalar Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde tedaviye alındı. Egzersizler; fizyoterapist eşliğinde, haftada 3 kere (2' si klinikte, 1' i ev programı şeklinde), seans süresi 30 dk ve 8 hafta boyunca uygulandı. Egzersiz programı; ısınma egzersizleri, diz çevresi kaslarını kuvvetlendirmeye yönelik egzersizler ve alt ekstremitte germe egzersizlerinden oluşturuldu. Tedaviye; kuadriseps izometrik ve adduktör izometrik egzersizleri ile başladıktan sonra hamstring germe, kuadriseps germe ve gastroknemius germe ile devam edildi. Ardından theraband ile kalça fleksiyonu- ekstansiyonu- abduksiyonu- adduksiyonu, otururken diz ekstansiyonu şeklinde kuvvetlendirme yapıldı.



Resim 3.1. İzometrik kuadriseps egzersizi



Resim 3.2. İzometrik addüktör egzersizi





Resim 3.3. Hamstring germe egzersizi



Resim 3.4. Gastrocnemius germe egzersizi



Resim 3.5. Kalça fleksiyonu kuvvetlendirme



Resim 3.6. Kalça Abduksiyonu kuvvetlendirme



Resim 3.7. Kalça ekstansiyonu kuvvetlendirme



Resim 3.8. Diz fleksiyonu-ekstansiyonu kuvvetlendirme



Resim 3.9. Ayakta gastroknemius germe

3.2.2.2. Deneyle:

Kullanılan cihazlar

- Buz makinesi
- +4°C Buzdolabı (KW)
- -20°C Derin Dondurucu (Panasonic)
- 80°C Derin Dondurucu (Panasonic)
- Çeker ocak
- Otomatik Mikropipet Seti (1000, 100, 10 µl) (Eppendorf Research Plus)
- PZR cihazı (BioRad C1000)
- Real-time PZR (qRT-PZR) (BioRad CFX96 Touch)
- Spektrofotometre (Nanodrop™ Thermo Fisher Scientific)
- Soğutmasız mikrosantrifüj (Beckman Coulter 16R)
- Mini Spin Santrifüj (Thermo MySpin)
- Vorteks (Daihan Scientific)
- Kuru Isıtıcı Blok (Daihan Scientific)

Kullanılan malzemeler ve kimyasallar

- Absolüt etil alkol (99.9% ACS ayar) (Sigma Merck)
- Total RNA izolasyon kiti (Lucigen MasterPure™ Complete DNA and RNA Purification Kit)

- mikroRNA cDNA sentez kiti (miRNA cDNA Synthesis Kit, with Poly(A) Polymerase Tailing, ABMgood)
- miRNA RT-PZR Kiti (BrightGreen miRNA qPCR MasterMix-No Dye, ABMgood)
- miRNA-145 primer (ABMgood)
- miRNA-146a primer (ABMgood)
- miRNA-155 primer (ABMgood)
- miRNA-221-3p primer (ABMgood)
- Housekeeping miRNA-U6 (ABMgood)
- Nükleaz free su
- Distile su (dH₂O)
- EDTA'lı tüp (10 ml)
- Eldiven (Non-steril)
- Mikropipet ucu (1000, 100, 10µl)
- Parafilm
- Polipropilen kapaklı tüp (0,2 ve 1,5 ml)

Total RNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden alınan periferik kan örneklerinden üretici firma (Lucigen MasterPure™ Complete DNA and RNA Purification Kit, ABD) protokolü uygulanarak total RNA izole edildi.

1. Tam Kan Örneklerinin Lizis Aşaması

200 µL tam kan örnekleri 1,5 ml' lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve aktarılan tüpün içine eritrositleri lizis etmek amacıyla 600 µL Red Cell Lysis Solution eklendi. Örnekler 3 kez ters düz edilerek karıştırıldı, 5 dk oda sıcaklığında bekletilip ardından vortekslendi (2 kez). Mikrosantrifüjde 25 saniye santifüj edilerek beyaz kan hücreleri çöktürüldü. Süpernatantın çoğunluğu (dipte yaklaşık 25 µL kalacak şekilde) alınıp pellet iyice çözdürüldü ve üzerine 300 µL Tissue and Cell Lysis Solution eklendi. Pipetaj ile iyice karışım sağlandıktan sonra buzda 5 dk kadar bekletildi.

2. Nükleik Asitlerin Presipitasyonu

Karışım üzerine 150 µL MPC Protein Precipitation Reagent' ı eklendi ve şiddetli bir şekilde 10 saniye kadar vortekslendi ve ardından soğutmalı santrifüjde 4°C' de 10 dk 12 000 g' de santrifüjlendi. Santrifüjden sonra süpernatant dikkatli şekilde alınarak yeni bir 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı ve pellet içeren tüp atıldı. Süpernatant üzerine 500 µL izopropanol eklendi, 40 kez ters-düz edildi ve tekrar soğutmalı santrifüjde 4°C' de 10 dk 12 000 g' de santrifüjlendi. Oluşan pellette total nükleik asitler bulunduğundan pellet yapısı bozulmadan, karışmasına izin verilmeden çok dikkatli bir şekilde süpernatant pipet yardımıyla çekilip atıldı. RNA' nın çöktürülmesi için bir sonraki aşama ile devam edildi.

3. Total RNA'nın Presipitasyonu

Her bir örnek için 5 µL DNaz I enzimi ve 195 µL 1X DNase I Buffer içeren 200 µL' lik DNaz I çözeltisi hazırlandı. Total nükleik asit pelleti yeni hazırlanmış olan 200 µL DNaz I çözeltisi ile çözdürülüp 37°C' de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnekler 200 µL 2X T and C Lysis Solution eklenip 5 saniye vortekslendi. Ardından 200 µL MPC Protein Precipitation Reagent eklenip 10 saniye kadar vortekslendi ve 5 dk buzda bekletildi. Soğutmalı santrifüjde 4°C' de 10 dk 12 000 g' de santrifüjlendi. Santrifüjden sonra süpernatant dikkatli bir şekilde alınarak yeni bir 1,5 ml' lik mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı ve pellet içeren tüp atıldı. Süpernatant üzerine 500 µL izopropanol eklendi, 40 kez ters-düz edildi ve tekrar soğutmalı santrifüjde 4°C' de 10 dk 12 000 g' de santrifüjlendi. RNA içeren pellet yapısı bozulmadan çok dikkatli bir şekilde %70' lik etanol ile iki kez yıkandı. Etanol kalıntılarının tamamı bir pipet yardımıyla kaldırıldıktan sonra 30 µL TE Buffer eklendi ve pellet çözdürüldü. En son aşama olarak her bir örneğe 1 µL RiboGuard™ RNase Inhibitor eklendi ve izolasyon tamamlandı.

İzole edilen total RNA örneklerinin saflık ve konsantrasyonu NanoDrop 2000 (Thermo Ficsher) cihazı ile ölçüldü. Örnekler, sonraki aşamaya kadar -80°C' de muhafaza edildi.

MikroRNA-145, mikroRNA-146a, mikroRNA-155 ve mikroRNA-221-3p Ekspresyon Seviyelerinin Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Belirlenmesi

MikroRNA ekspresyon seviyelerinin belirlenebilmesi için öncelikle total RNA örneklerinden aşağıdaki üretici firma protokolüne göre eşlenik DNA (cDNA) sentezlendi. RNA örneklerinin miktarı son konsantrasyonu 50 ng olacak şekilde eşitlendi.

Bileşen	Hacim (µl)	Son Konsantrasyon
RNA örneği	değişken	~50 ng
5X Poli(A) Polimeraz Reaksiyon Tamponu	2 µl	1X
ATP (10 mM)	1,5 µl	1,5 mM
25 mM MnCl ₂	1 µl	2,5 mM
Poli (A) Polimeraz (1U/µl)	0,5 µl	0,5 U/reak.
RNaz içermeyen H ₂ O	değişken	-
Toplam	10 µl	

Çizelge 3.1. cDNA sentez aşaması-1

Her bir örneğe yukarıdaki miktarlarda (örnek başına 10 µl) solüsyonlar eklendi ve 37°C' de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnekler spin edildi ve her bir örnek üzerine 2 µl miRNA oligo adaptör (10 µM) eklendi. Örnekler tekrardan 65°C' de 5 dk inkübe edildi ve her bir örnek için aşağıdaki karışım hazırlandı.

Bileşen	Hacim (µl)	Son Konsantrasyon
dNTP (10 mM)	1 µl	500 µM
5X Revers Transkriptaz Tamponu	4 µl	1X
Revers Transkriptaz	1 µl	200 U/reak.
RNaz içermeyen H ₂ O	2 µl	-
Toplam	20 µl	-

Çizelge 3.2. cDNA sentez aşaması-2

Her bir örneğe 8' er µl yukarıdaki karışım eklendikten sonra kısa bir karıştırılıp 42 °C' de 15 dk, ardından 70°C' de 10 dk inkübe edildi ve cDNA bu reaksiyonlar sonucu elde edilmiş oldu.

Elde edilen cDNA' lardan her bir miRNA' nın (miR-145, miR-146a, miR-155 ve miR-221-3p) ve kontrol geni olarak RNU6'nın ekspresyon seviyelerinin incelenmesi, her bir miRNA ve kontrol genine uygun primer olacak şekilde aşağıdaki miktarlarda karışım hazırlandı.

Bileşen	Hacim (µl)	Son Konsantrasyon
miRNA qPZR MasterMix	10 µl	1X
miRNA Spesifik Primer	0,6 µl	300 nM
Universal miRNA Primer	0.6 µl	300 nM
cDNA	1 µl	≤500 ng/reak.
Nükleaz içermeyen H₂O	7,8 µl	-
Toplam	20 µl	-

Çizelge 3.3. Real-Time PZR Bileşenleri

Hazırlanan karışım platelerin her kuyucuğunda 19 µl olacak şekilde dağıtıldı ve cDNA örnekleri eklendi. Real-Time PZR reaksiyonunun gerçekleşmesi ve ekspresyon seviyelerinin belirlenebilmesi için aşağıdaki protokol uygulandı. Reaksiyonda istenilen bölgenin çoğalıp çoğalmadığı ve primer dimerlerinin olup olmadığı melting curve aşaması eklenerek kontrol edildi.

Aşama	Sıcaklık	Süre	Siklus Sayısı
Enzim Aktivasyonu	95 °C	10 dakika	1
Denatürasyon	95 °C	10 saniye	40
Primer Bağlanması	63 °C	15 saniye	
Uzama	72 °C	5 saniye	

Çizelge 3.4. Real-Time PZR çalışma protokolü

Yapılan miRNA ekspresyonlarının istatistiki olarak anlamlı çıkmaması sonucu mRNA ekspresyonları çalışılmadı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmede; normalite testleri, student t testi, Mann Whitney u testi ve ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak belirtildi.

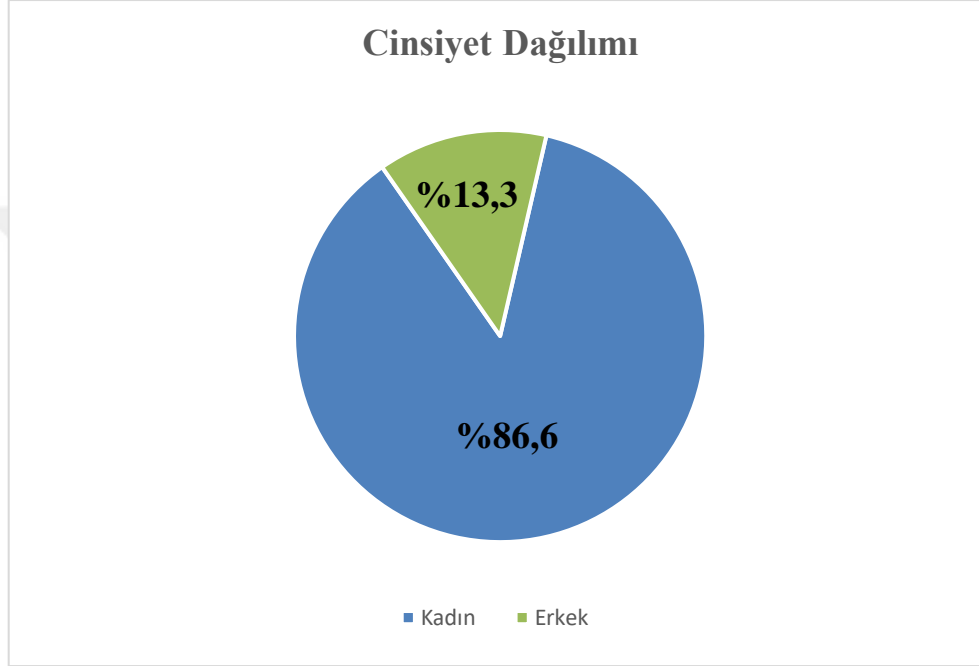
Tüm testlerde istatistiksel olarak; $p < 0,05$ düzeyi anlamlı, $p < 0,01$ düzeyi çok anlamlı, $p < 0,001$ düzeyi ise ileri düzeyde anlamlı şekilde kabul edildi.

İstatistiksel analizler, ‘‘IBM SPSS Statistics 23’’ programı kullanılarak yapılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza SBÜ İstanbul Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'nde Şubat 2019 ve Aralık 2019 tarihleri arasında OA tanısıyla takip edilen 26 kadın (%86,6), 4 erkek (%13,3) toplam 30 hasta egzersiz grubuna alındı. Kontrol grubunun ise 26'sı kadın (%86,6) ve 4'ü erkekti (%13,3).



Şekil 4.1. Cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan bireylerin demografik özelliklerinin dağılımları tedavi öncesi ve tedavi sonrası ayrı olacak şekilde Çizelge 4.1' de özetlendi.

	Tedavi öncesi Ort. ± S.S (n=30)	Tedavi sonrası Ort. ± S.S (n=30)
Yaş (yıl)	57,80 ± 7,58	
Tanı Süresi (yıl)	4,53 ± 3,81	
Vücut ağırlığı (kg)	78,76 ± 11,60	80,36 ± 13,01
BKİ (kg/m ²)	30,50 ± 3,79	31,20 ± 4,81

Ort.: Ortalama, S.S: Standart Sapma, BKİ: Beden kitle İndeksi
Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Hastaların ağrı skoru değerlendirildiğinde tedavi öncesi NRS skoru tedavi sonrası skora göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

		N	Ortalama \pm S.S	P değeri
NRS	Tedavi Öncesi	30	6,10 \pm 2,00	,001
	Tedavi Sonrası	30	4,16 \pm 2,26	

Çizelge 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası NRS skorları

Hastaların WOMAC değerleri incelendiğinde; tedavi öncesi ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon ve toplam skorları tedavi sonrası skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

		N	Ortalama \pm S.S	P değeri
WOMAC toplam	Tedavi Öncesi	30	15,90 \pm 5,81	,000
	Tedavi Sonrası	30	10,43 \pm 5,44	
WOMAC ağrı	Tedavi Öncesi	30	5,63 \pm 2,35	,000
	Tedavi Sonrası	30	3,51 \pm 1,90	
WOMAC fiziksel fonksiyon	Tedavi Öncesi	30	5,43 \pm 1,91	,000
	Tedavi Sonrası	30	3,62 \pm 1,88	
WOMAC sertlik	Tedavi Öncesi	30	4,83 \pm 2,26	,017
	Tedavi Sonrası	30	3,29 \pm 2,37	

Çizelge 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası WOMAC skorları

Tedavi öncesi ve sonrası SF-36 parametreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel yönden anlamlı farklar tespit edilmiştir. Fiziksel fonksiyon, ağrı, enerji, genel sağlık, fiziksel rol ve sosyal fonksiyon parametrelerinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

		N	Ortalama ± S.S	P değeri
SF-36 fiziksel fonksiyon	Tedavi Öncesi	30	49,83 ± 20,44	,022
	Tedavi Sonrası	30	61,66 ± 18,53	
SF-36 ağrı	Tedavi Öncesi	30	43,91 ± 25,55	,012
	Tedavi Sonrası	30	59,50 ± 20,64	
SF-36 enerji düzeyi	Tedavi Öncesi	30	44,00 ± 21,27	,033
	Tedavi Sonrası	30	54,50 ± 15,55	
SF-36 emosyonel iyilik	Tedavi Öncesi	30	57,33 ± 19,46	,068
	Tedavi Sonrası	30	66,13 ± 17,09	
SF-36 genel sağlık	Tedavi Öncesi	30	42,50 ± 21,24	,021
	Tedavi Sonrası	30	54,66 ± 18,33	
SF-36 fiziksel rol	Tedavi Öncesi	30	27,50 ± 33,05	,050
	Tedavi Sonrası	30	48,43 ± 43,89	
SF-36 sağlıkta değişim	Tedavi Öncesi	30	36,66 ± 26,85	,157
	Tedavi Sonrası	30	46,66 ± 27,64	
SF-36 emosyonel rol	Tedavi Öncesi	30	38,87 ± 40,19	,061
	Tedavi Sonrası	30	57,77 ± 39,08	
SF-36 sosyal fonksiyon	Tedavi Öncesi	30	53,33 ± 25,62	,002
	Tedavi Sonrası	30	75,00 ± 23,89	

Çizelge 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası SF-36 skorları

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonra depresyon değerleri incelendiğinde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

		N	Ortalama ± S.S	P değeri
BDÖ	Tedavi Öncesi	30	16,70 ± 8,57	,000
	Tedavi Sonrası	30	9,20 ± 6,12	

Çizelge 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası BDÖ skorları

Deney ve kontrol gruplarının ΔCt değerleri izelge 4.6’da özetlendi.

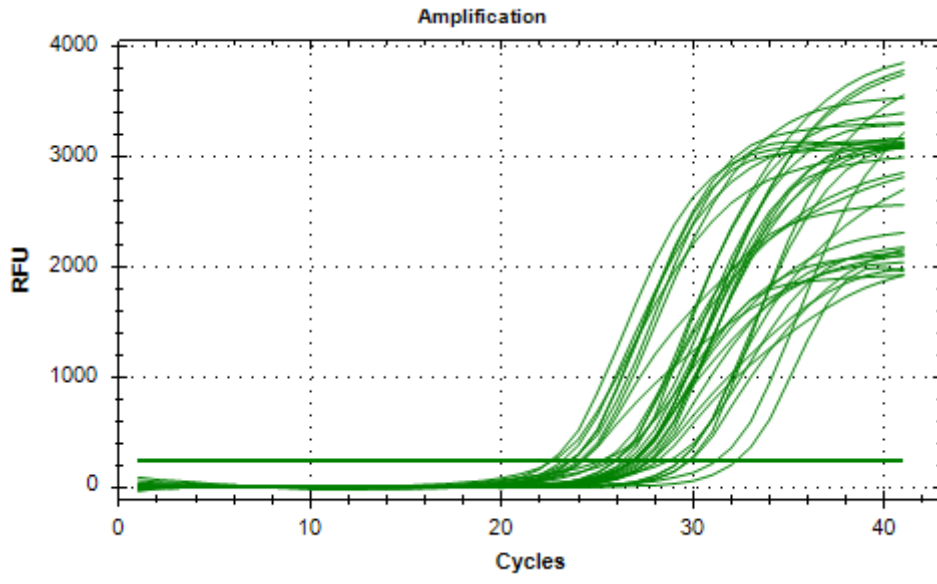
		Ortalama \pm S.S
$\Delta Ct-145$	Kontrol	1,37 \pm 4,34
	Tedavi ncesi	2,38 \pm 4,52
	Tedavi Sonrası	2,76 \pm 3,81
$\Delta Ct-146a$	Kontrol	1,87 \pm 3,53
	Tedavi ncesi	2,43 \pm 3,88
	Tedavi Sonrası	1,87 \pm 4,78
$\Delta Ct-155$	Kontrol	6,44 \pm 3,19
	Tedavi ncesi	6,80 \pm 4,25
	Tedavi Sonrası	7,02 \pm 4,12
$\Delta Ct-221$	Kontrol	-,66 \pm 3,41
	Tedavi ncesi	,12 \pm 3,48
	Tedavi Sonrası	,10 \pm 3,77

Çizelge 4.6. ΔCt değerleri

Deney ve kontrol gruplarının kat değişimleri ve p değerleri izelge 4.7’ de özetlendi. Tedavi ncesi, tedavi sonrası ve kontrol grupları arasında miRNA-145, miRNA-146a, miRNA-155 ve miRNA-221-3p kat değişimleri aşağıdaki gibi tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

		miRNA-145	miRNA-146a	miRNA-155	miRNA-221
Kat Değişimi	Tedavi ncesi-Kontrol	0,49	0,67	0,78	0,57
	p değeri	0,39	0,58	0,62	0,40
	Tedavi Sonrası-Kontrol	0,37	1,00	0,67	0,58
	p değeri	0,32	0,99	0,86	0,43
	Tedavi ncesi ve sonrası	0,76	1,47	0,85	1,00
	p değeri	0,87	0,61	0,84	0,99

Çizelge 4.7. Deney ve kontrol grupları arasındaki kat değişimi ve p değerleri



Şekil 4.2. Osteoartrit tedavi sonrası miRNA amplifikasyon eğrileri



5. TARTIŞMA

Osteoartrit; eklem kıkırdağı, eklem kapsülü, subkondral kemik, bağlar ve sinovyal zarda değişikliklere yol açarak çeşitli biyolojik, morfolojik ve biyokimyasal olaylarla karakterize toplumda en yaygın görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve toplumda en çok sakatlığa sebep olan rahatsızlık olarak bilinmektedir.

Tedavi yöntemi olarak semptomlara yönelik çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. ACR ve OARSI' ya göre; egzersiz tedavinin en temel bileşeni olmalıdır. Vücutta; fizyolojik, psikolojik ve biyokimyasal değişikliklere sebep olan egzersiz; inflamasyon, kalp ve iskelet kası metabolizması, mitokondriyal sentez, anjiyogenez,ve rejenerasyonu kontrol eden genlerin ekspresyonunu etkileyen sinyallerde değişiklikleri sağlar. Bu nedenle egzersizin devamlılığı ile OA gibi bazı hastalıkların vücutta oluşması önlenebilir (8).

Literatüre baktığımızda, özellikle son 10 yıldır egzersizin miRNA ekspresyon seviyelerindeki değişimi inceleyen çeşitli çalışmalar dikkat çekmektedir. İskelet kası, serum, plazma veya kanda; akut ve uzun süreli egzersize yanıt olarak miRNA ekspresyonundaki değişiklikleri tanımlayan bu çalışmalar, miRNA' ların hücrede hangi biyolojik işlevlere ne şekilde dahil olduğunu belirlemeye ve stres uyaranlarına karşı geliştirilen hücresel adaptasyonları açıklamaya odaklanmıştır (138).

2017 yılında yayınlanan bir derlemenin sonucuna göre; dolaşımdaki bazı miRNA'ların akut ve kronik farklı egzersiz protokollerine cevaben ekspresyon seviyelerinde değişimler gösterdiği tespit edilmiştir (139). Egzersiz ile birlikte periferik mononükleer kan hücrelerinde değişen miRNA ekspresyonlarının enflamatuar sürecin düzenlenmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir (140).

2011 yılında Baggish ve arkadaşlarının egzersiz çalışması sonucunda; plazmadaki miRNA-146, miRNA-21, miRNA-20a, miRNA-222 ve miRNA-221 ekspresyonları up regüle bulunmuştur. Bahsedilen miRNA' ların anjiyonegezde rol oynadığı belirtilmiştir (9). 2013 yılında Sawada ve arkadaşlarının çalışmasına göre; egzersizi takiben serum örneklerinde miRNA-149 ekspresyonu up regüle

bulunurken, miRNA-146a ve miRNA-221'in ekspresyonları down regüle bulunmuştur (141).

Osteoartrit tanı, tedavi ve hastalık progresyonunun takibinde biyokimyasal belirteçler önemlidir. miRNA' lar kıkırdak, subkondral kemik ve sinovyumda çeşitli işlevlere sahiptir (4). Literatürde miRNA' lar ve çoklu hedef genlerinin etkileşimlerinin, gen regülasyonunda ve OA patogenezinin kontrolünde önemli rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar çoğalmaktadır (112).

Yapılan bir çalışmada; OA tanılı 33 hasta ve 10 sağlıklı bireyin kıkırdak dokusunda 365 miRNA üzerinde yapılan inceleme sonucu miRNA-223, miRNA-22, miRNA103, miRNA-377, miRNA-30b, miRNA-483, miRNA-23b, miRNA-16ve miRNA-509'un ekspresyon düzeylerinin arttığı ve miRNA-29a, , miRNA-25, miRNA-337, miRNA-140, miRNA-26a, miRNA-373, miRNA-210'un ekspresyon düzeylerinin azaldığı bulunmuş, bazı miRNA' ların ise enflamasyon ve obezite ile ilgili olduğu ileri belirtilmiştir (142). Kondrositlerde 723 miRNA analizi yapılan başka bir çalışmaya göre; 7 miRNA' nın belirgin derecede farklı eksprese olduğu belirlenmiş, OA kondrositlerinde miRNA-483 ekspresyonunda artış görülürken, normal kondrositlerde miRNA-149, miRNA-582, miRNA-1227, miRNA-634, miRNA-576 ve miRNA-641 ekspresyonları artış göstermiştir (117).

Artroplasti gerektiren kalça ve diz OA tanılı 816 hastanın serum örneklerinde mikroarray yöntemiyle yapılan miRNA taraması sonucu hasta grubunda let-7e, miRNA-885-5p ve miRNA-454' ün kalça ve diz OA hastalığı ile ilgili biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir (143). Jones ve arkadaşları tarafından; ileri evre insan OA kıkırdağı ve kemiğinde 157 miRNA ekspresyonu araştırılmıştır. Normal kıkırdak ile kıyaslandığında; kıkırdak dokuda 17 miRNA' nın ve kemik dokuda 30 miRNA' nın 4 kattan fazla eksprese olduğu bulunmuştur (116).

Literatürde; egzersiz-miRNA ve OA-miRNA değişimleri ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen, diz OA tanılı olgularda egzersiz tedavisinden önce ve sonraki miRNA değişimleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, diz OA tanılı bireylerde uygulanan egzersiz tedavisinin miRNA-145, miRNA-155, miRNA-146a

ve miRNA-221-3p ekspresyonları ve hedef mRNA üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması kontrol grubunda $53,96 \pm 7,97$ egzersiz grubunda ise $57,80 \pm 7,58$ idi. Literatüre baktığımızda; Pereira ve arkadaşlarının yaptıkları 894 diz OA tanılı bireyin dahil edildiği çalışmanın yaş ortalaması $58,1 \pm 14,2$ olarak belirtilmiştir (144). Hunt ve arkadaşlarının diz OA tanılı bireylerde yapmış oldukları çalışmanın yaş ortalaması ise 58,9' dur (145). Çalışmamızda yer alan hem kontrol hem de hasta grubunun yaş ortalaması literatürle paralellik göstermektedir.

Diz OA gelişme riskinin; kadın cinsiyetinde, erkek cinsiyete göre daha fazla görüldüğü çalışmalarda bildirilmektedir (146). Çalışmamıza katılan katılımcıların cinsiyete göre dağılımı; hastaların 26' sı kadın (%86,6), 4 'ü erkek (%13,3) hasta olmak üzere literatür ile paraleldir. Kontrol grubu da cinsiyete göre aynı dağılıma sahipti.

Diz OA gelişmesinde ve hastalığın progresyonunda; obezite veya VKİ (vücut kitle indeksi)' nin yüksek olması önemli rol oynamaktadır. 2597 katılımcı içeren kohort bir çalışmaya göre; diz OA riski ile VKİ' nin güçlü bir ilişki içinde olduğu ve hastalık gelişme riskini artırdığı tespit edilmiştir (147). Bizim çalışmamızda diz OA tanılı hastaların ortalama VKİ değerleri $30,50 \pm 3,79$ şeklinde olup, literatürle paralellik göstermektedir.

Osteoartrit tanısı ve tedavisinde; periferal kanda RNAaz aktivitesinden korunan miRNA' ların patofizyolojik süreç içerisinde iyi birer biyobelirteç olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Eklemde kaybolan homeostazın yeniden sağlanması ve onarım mekanizmasının gelişmesi için, çeşitli uyarı yollarının bilinmesi ve aktivitelerinin düzenlenmesinin gerektiği gittikçe önem kazanmaktadır. Çünkü miRNA' ların homeostaz, hücre proliferasyonu, immun fonksiyon, matris sentezi ve yıkımı, farklılaşma ve gen ekspresyonunda rol oynadığı bilinmektedir (5).

2012 yılında Miyaki ve arkadaşları; miRNA' ların kırıkta, sinovyum ve subkondral kemikte homeostazın sağlanması ve farklılaşmanın düzenlenmesi gibi çeşitli işlevlere sahip olabileceğini bildirmiştir (112). miRNA-146a ve miRNA-155; IL-1 ve

TNF- α gibi proenflamatuar mediatörler aracılığıyla uyarılır ve immün sistem ile ilişkilidir (119). Özellikle miRNA-146a, immün fonksiyonların düzenlenmesinde etkili olduğu bilinen ilk miRNA' lardandır.

2009 yılında Yamasaki ve arkadaşları; miRNA-146a ekspresyonunun, IL-1 β aracılığıyla erken evre OA kıkırdağında yüksek oranda up regüle olduğunu bulmuşlardır (12). Ancak yine 2009 yılında Jones ve arkadaşları; ileri evre OA kıkırdağında miRNA-9, miRNA-98' in up regüle, miRNA-146' nın ise down regüle olduğunu bulmuşlardır (116).

2013 yılında miRNA ekspresyonunun OA' ya ilişkin patolojik diz eklem ağrısı ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya göre; miRNA-146a ve miRNA-183' ün down regülasyonu ile omurilik seviyesindeki artmış inflamatuvar sitokinler, iyon kanalları ve ağrı ile ilişkili nörotransmitterler arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmaya göre; diz OA eklem ağrısının azaltılmasında bu iki miRNA' nın kombinasyonunun etkili olabileceği belirtilmiştir (148).

Çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, miR-155' in doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış immün fonksiyonun düzenlenmesinde ve immün hücrelerin gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (6). Soyocak ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı çalışmaya göre; OA hastalarının kontrol grubuna göre miRNA-146a ve miRNA-155 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak aynı çalışmada OA' nın progresif evrelerinde (evre 3 ve evre 4) miRNA-146a ve miRNA-155 ekspresyonlarında artma gözlenmesi fakat anlamlı düzeyde artışın sadece miRNA-155' te görülmesi dikkat çekici olmuştur (14).

2014 yılında yapılan bir omik analizinde, miR-155' in OA kıkırdak dokusunda yüksek oranda up regüle olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma bir çok yeni çalışmaya kaynak olarak gösterilmiştir (149). Örneğin buradan yola çıkarak; 2016 yılında yapılan bir çalışmada, miRNA-155' in kondrosit otofajisinin inhibitör regülatörü olduğu bulunmuştur (128).

Okuhara ve arkadaşları; 36 sağlıklı ve 36 OA hasta bireyde yaptıkları araştırmada, periferal mononükleer kan hücrelerinde, miRNA-146a ve miRNA-155, ekspresyonlarının sağlıklı bireylere göre hasta grubunda up regüle olduğu

bildirilmiştir (114). 2018 yılında, 61 yaş ortalamasına sahip, orta ve ileri evre OA kıkırdak dokusu alınarak yapılan klinik bir çalışmanın sonucunda; normal kıkırdak dokusuna nazaran OA' lı kıkırdak dokusunda miRNA-155' in up regüle olduğu bildirilmiştir (150).

2010 yılında Murata ve arkadaşlarının OA, RA ve sağlıklı kontroller üzerinde yaptığı çalışmanın sonucunda ise; OA hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında periferik mononükleer kan hücrelerindeki miRNA-146a ve miRNA-155' in ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (151). Bu çalışma bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Ayrıca 2017 yılında diz OA tanılı bireylere uygulanan balneoterapi ile miRNA-155 ve miRNA-146a'nın tedavi ile değişimleri gözlenirken, sağlıklı kontrol grupları ile arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir (127). Bu çalışma; sağlıklı kontrol ile tedavi grubu arasında miRNA-146a ve miRNA-155 ekspresyon seviyelerinde değişim göstermemesi nedeniyle çalışmamız ile benzer niteliktedir.

Çalışmamızda; periferik mononükleer kan hücrelerinde, sağlıklı kontrol ile OA' lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası miRNA-146a ve miRNA-155 ekspresyonlarını inceledik. Böylece OA patogenezinin aydınlatılmasının yanında hastalığın progresyonunun takibinde önemli sayılabilecek miRNA' ları tanımlamayı amaçladık. Çalışmamızda; kontrol grubu ile OA tanılı bireyleri içeren egzersiz grubu arasında miRNA-146a ve miRNA-155 ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir fark bulamadık. Literatüre baktığımızda, miRNA-146a ve miRNA-155 ile ilgili çelişkili çalışmaların mevcut olduğunu gördük. Bu çelişkili sonuçların sebebi çalışmalara dahil edilen OA tanılı hasta gruplarının evrelerindeki farklılıklar olabilir. Aynı zamanda periferik mononükleer kan hücrelerinde ve kıkırdak hücrelerinde yapılan analizlerde ekspresyon seviyelerinde farklılıklar görülebileceği kanaatindeyiz (14,116,143). Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

2019 yılında yapılan bir çalışmaya göre; miRNA-145'in down regüle, MALAT1 ve ADAMTS5'in up regüle olduğu gösterilmiştir. MALAT1'in artmış ekspresyonunun kondrosit canlılığını inhibe ettiği ve kıkırdak matriksinde bozulmayı teşvik ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda MALAT1'in susturulması ve miRNA-145'in up regülasyonunun ise kondrosit canlılığını artırdığı ve matriksin bozulmasını

engellediği gösterilmiştir. Bu sebeple MALAT1/miRNA-145/ADAMTS5 sinyal yolağının OA patogenezinin temelinde yer aldığı ifade edilmiştir (152).

2012 yılında insan eklem kondrosit fonksiyonunda etkili, kıkırdak dokusunun ana regülatörü SOX9' un miRNA-145 ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; miRNA-145' in up regülasyonu ile SOX9' un baskılandığı gösterilmiştir. miRNA-145' in kıkırdak onarımında etkili olabileceği belirtilmiştir (129). Yang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; IL - 1 β ' ya cevap olarak miRNA-145 ekspresyonunun up regüle olduğu ve kıkırdağın hücre dışı matriksinin bozulmasını destekleyici rol oynadığı gösterilmiştir (13).

2019 yılında Zhou ve arkadaşları dejeneratif hastalıklarla ilgili yaptıkları çalışmada miRNA-145' in up regüle olduğunu ve apoptozu baskıladığını ayrıca nükleus pulposus hücrelerinde matris sentezini arttırdığını bulmuşlardır (153).

2016 yılında Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre ise; OA kıkırdak dokularında miRNA-145 ekspresyonunun down regüle olduğu bildirilmiştir (154). Ayrıca 2017 yılında total eklem replasmanı yapılan OA tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmaya göre ise; miRNA-145' in, TNF- α ile uyarılmış kondrositlerde ve OA kıkırdağında down regüle olduğu bulunmuştur (130).

Çalışmamızda; kontrol grubu ile OA tanılı bireyleri içeren egzersiz grubu arasında miRNA-145 ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir fark bulamadık. Literatürde ise miRNA-145' in ekspresyonlarıyla ilgili çelişkili sonuçların olduğu çalışmalar görülmektedir. Bunun nedenleri yine aynı şekilde çalışmalara dahil edilen OA tanılı hasta gruplarının evrelerindeki farklılıklar olabilir. Aynı zamanda periferik mononükleer kan hücrelerinde ve kıkırdak hücrelerinde yapılan analizlerde ekspresyon seviyelerinde farklılıklar görülebilir.

İnsan kıkırdak dokusunda, miR-221-3p down regüle olduğu bilinmektedir. miRNA-221-3p seviyeleri kıkırdak dejenerasyon derecesi ile ilişkilidir. 2016 yılında yapılan OA ile ilgili bir çalışmaya göre; sinovyal fibroblastlardan alınan örneklerde miRNA-221-3p' nin down regüle olduğu belirtilmektedir (155). 2017 yılında total diz protezi ameliyatı geçiren 86 OA hastasında yapılan bir çalışmaya göre; miR-221-3p' nin insan kondrositlerinde SDF1 / CXCR4 sinyal yolunu hedefleyerek, IL-1 β ile

indüklenen eklem kıkırdağı matriksinin bozulmasını önleyici olarak işlev gördüğü ve koruduğu tespit edilmiştir (15).

2020 Ocak ayında yayınlanan bir çalışmada ise; romatoid artrit, diğer inflamatuvar artritler ve OA tanılı bireylerden alınan sinovyal sıvı ve doku örneklerinde miRNA-221-3p ekspresyon seviyeleri karşılaştırılmış; OA ve diğer artritli hastalıklara nazaran romatoid artritte ekspresyon seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (156).

Çalışmamızda; kontrol grubu ile OA tanılı bireyleri içeren egzersiz grubu arasında miRNA-221-3p ekspresyon seviyelerinde kat değişimi olsa da anlamlı bir fark bulamadık. Literatürde miRNA-221-3p için farklı sonuçların olduğu çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bizim çalışmamıza benzer OA tanılı hastalarda, periferel kan örneklerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda periferel mononükleer kan örneklerini kullandık. Bu sebeple sonuçların daha doğru değerlendirilebilmesi için bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Diz OA tedavisinde egzersiz ile ağrının azaldığı ve fonksiyon düzeyinin iyileştiği bilinmektedir (157) ancak egzersiz programları ile ilgili literatürde optimum bir egzersiz programı yer almamaktadır. Egzersiz programlarının türü, yoğunluğu ve süresi konusunda birbirinden farklı çalışmalar bulunmaktadır.

Güçlendirme egzersizleri (özellikle kuadriceps kasına yönelik) diz OA tanılı hastalarda 8 hafta süre uygulandığında ağrı ve sertliğin azalmasında, fonksiyonun iyileştirilmesinde etkili bulunmuştur (158). Pelland ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derlemeye göre diz OA' sını olan hastalar için uygun bir egzersiz programının güçlenme ve germe egzersizlerini içermesi gerektiğini belirtmişlerdir (159). Diz OA' sını olan hastalarda güçlendirme ve germe egzersizlerini içeren 6 haftalık bir egzersiz programının etkisini inceleyen bir çalışmaya göre; hem SF-36 hem WOMAC indekslerindeki fiziksel fonksiyon skorunda düşme ile ağrıda belirgin azalma görülmüş ve bu egzersiz programının diz OA hasta grubunda tedaviye olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir (160). Biz de çalışmamızda; hastalara izometrik

egzersizler, diz ve kalça kaslarını kuvvetlendirmeye yönelik egzersizler ve alt ekstremite germe egzersizleri şeklinde bir egzersiz programı uyguladık.

Egzersiz türü ile ilgili literatürde; OA tanılı hastalara aerobik egzersiz protokollerinin uygulandığı çalışmalar da mevcuttur. 2018 yılında Kabiri ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda; hastalara uygulanan aerobik egzersizle birlikte fonksiyonda iyileşme ve ağrıda azalma gözlemlendi (161). 2017 yılındaki Ottawa panelinde, diz OA tedavisinde güçlendirme egzersizleri ile birlikte uygulanan aerobik egzersizlerin semptomlarda önemli ölçüde iyileşmeye sebep olduğu bildirilmiştir (162). 2014 yılında Bennell ve arkadaşlarının diz OA tedavisi için sunduğu reçete ise; alt ekstremite kuvvetlendirme egzersizleri, esneklik egzersizleri ve aerobik egzersizlerden oluşmaktadır (91). Buradan hareketle gelecekte yapılacak çalışmalarda, diz OA tanılı hastalarda aerobik egzersizlerin de programa eklenmesiyle egzersiz tedavisinden sonra miRNA ekspresyonlarındaki değişimlerin incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Egzersizin miktarı ile ilgili literatürde optimum bir egzersiz dozajı bulunmamakla birlikte yapılan bir sistematik derlemeye göre; haftada 3 seans ve fazlasının, 3 seanstan az yapılan egzersiz programlarına göre daha etkili sonuçlar verdiği belirtilmiş olup (98) toplamda tedavinin en az 12 seans içermesi gerektiği belirtilmiştir. 2 klinik, 1 ev programı şeklinde 8 hafta takibi yapılan hastalarımızın seans sayıları literatürle paralellik göstermektedir.

Biz de çalışmamızda; OA tanılı bireylerde egzersiz tedavisinden önce ve sonra miRNA-146a, miRNA-155, miRNA-145 ve miRNA-221-3p ekspresyon seviyelerinde kat değişimleri gözlemledik ancak anlamlı bir fark bulamadık. Gelecekte daha kapsamlı ve farklı egzersiz protokollerinin de çalışıldığı çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

Egzersiz tedavisi öncesinde ve sonrasında hastalara WOMAC, BDÖ, SF-36 ve NRS anketleri uygulanmıştır. 2002 yılında Bellamy tarafından; WOMAC indeksinin OA için etkin olarak kullanılabilecek bir ölçek olduğu belirtilmiştir (163). Diz OA' lı bireylerin sağlık durumlarını çok boyutlu inceleyen bir anket olan WOMAC ile Lequesne index arasında WOMAC indeksin Türkçe versiyonunun daha

güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (164). Diz OA için uygulanan egzersiz yönteminin kontrol grubuna nazaran hastalığın tedavisindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada WOMAC indeksi kullanılmakla birlikte; tedavi öncesi WOMAC skoru 33,8 iken tedavi sonrası WOMAC skoru 18,7 bulunmuştur (96). Çalışmamızda bu nedenle WOMAC indeksini kullandık.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi WOMAC alt skorları değerlendirildiğinde; WOMAC toplam ortalaması $15,90 \pm 5,81$ idi; ağrı ortalaması $5,63 \pm 2,35$ idi; sertlik ortalaması $4,83 \pm 2,26$ idi; fiziksel fonksiyon ortalaması $5,43 \pm 1,91$ idi. Tedavi sonrası WOMAC alt skorları değerlendirildiğinde; WOMAC toplam ortalaması $10,43 \pm 5,44$ idi; ağrı ortalaması $3,51 \pm 1,90$ idi; sertlik ortalaması $3,29 \pm 2,37$ idi; fiziksel fonksiyon ortalaması $3,62 \pm 1,88$ idi. Bu sonuçlara göre; tedavi öncesi ve sonrası WOMAC skorları değerlendirildiğinde; tüm alt parametreler ve toplam WOMAC skorları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Ağrı değerlendirmesinde sık kullanılan ölçekler; Vizüel Analog Skala (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) ve Verbal Rating Scale (VRS)' dir. NRS' nin VAS ile karşılaştırıldığında kronik ağrısı olan yaşlı hastalarda kullanıma daha uygun olduğu düşünülmektedir (165,166). Çalışmamızda NRS skalası sonuçlarımıza göre; tedavi öncesi hastaların NRS ortalaması $6,10 \pm 2,00$ iken, tedavi sonrası ortalaması $4,16 \pm 2,26$ şeklindedir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası NRS skorları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tedavi öncesi ve sonrası VAS ve WOMAC skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (96). Çalışmamızın sonuçları; tedavi öncesi ve tedavi sonrası NRS ile WOMAC' ın tüm alt parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bulduğumuz sonuçlar literatür tarafından da desteklenir niteliktedir.

Diz OA hastalığı süreci, bireylerde fiziksel fonksiyonda kayba yol açmanın ve semptom geliştirmenin yanında hastanın emosyonel durumunda da düşüşe neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre; depresif ruh halinin artması sonucu ağrı şiddetinde önemli ölçüde artma gözlenmektedir (167). Artritli yetişkinlerde ve diğer romatizmal hastalıklara sahip bireylerde depresyonun azaltılmasına yönelik egzersiz tedavisinin etkin olduğuna ilişkin literatürde çalışmalar mevcuttur (168,169).

Çalışmamızda egzersiz tedavisinden önce ve sonra uyguladığımız BDÖ ile hastaların emosyonel durumlarındaki değişimi inceledik. Tedavi öncesi BDÖ ortalaması $16,7 \pm 8,57$ iken tedavi sonrası $9,2 \pm 6,12$ şeklinde bulunmuştur. Uygulanan tedavi sonucu hastaların depresyon düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmiştir ($p < 0,05$).

Küçükşen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; diz OA' sını olan hastalarda BDÖ ile WOMAC skorları arasında pozitif korelasyon saptandı (170). Biz de çalışmamızda; tedavi öncesi ve sonrası skorlar değerlendirdiğimizde BDÖ ile WOMAC skorları arasında pozitif korelasyon tespit ettik.

Diz OA hastalarında yaşam kalitesinde değişimler görülmektedir. Ülkemizde Alkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, sağlıklı bireylere nazaran diz OA' lı hastaların yaşam kalitelerinde düşüş görülmektedir. Yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36 anketi hassas bir ölçüm aracı olarak kullanılabilir (171).

Bizim çalışmamızda ise; tedavi öncesi ve sonrası SF-36 skorları değerlendirdiğimizde SF-36 enerji düzeyindeki değişim dışında, diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmiştir. Woo ve arkadaşlarının yaptığı 574 olgu içeren çalışmaya göre; diz OA şiddeti arttıkça, WOMAC skorlarının arttığını ve SF-36 skorlarının azaldığını bildirmişlerdir (172). Biz de çalışmamızda; fiziksel fonksiyon ve ağrı parametrelerini incelediğimizde; SF-36 ve WOMAC skorları arasında pozitif korelasyon tespit ettik.

6. SONUÇ

Araştırmamızda diz OA tanılı egzersiz grubunda egzersiz tedavisinin miRNA ekspresyon seviyeleri üzerine etkisi incelenmiştir. OA' lı hastalarda miRNA düzeylerindeki değişimin belirlenmesi ile hastalık grubu için egzersizin etkin bir tedavi yöntemi olduğunun kanıtlanması amaçlanmıştır.

OA tanılı hastalarda egzersiz tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için SF-36, WOMAC, NRS ve BDÖ anketleri uygulanmıştır. Yapılan anketler sonucunda egzersiz tedavisinin ağrı ve depresyonda azalmaya, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşmeye sebep olduğu bulunmuştur.

Osteoartrit tanılı hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan periferik kanlar kullanılarak miRNA-146a, miRNA-155 miRNA-145 ve miRNA-221-3p ekspresyon seviyeleri, egzersiz tedavisinden önce ve sonra değerlendirilmiştir. Yapılan Real-Time PZR analizi ile elde edilen sonuçlarda egzersizle miRNA-146a, miRNA-155 miRNA-145 ve miRNA-221-3p seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamız, diz OA tanılı hastalarda egzersiz tedavisinin miRNA ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. Dolayısıyla çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı görüşündeyiz. miRNA' ların OA hastalığında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ve tedavi programının hedefi olabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115-26.
2. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759.
3. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16072.
4. Sondag GR, Haqqi TM. The Role of MicroRNAs and Their Targets in Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(8):56.
5. Xu B, Li Y yao, Ma J, Pei F xing. Roles of microRNA and signaling pathway in osteoarthritis pathogenesis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17(3):200-8.
6. Sonkoly E, Pivarsci A. MicroRNAs in inflammation. *Int Rev Immunol*. 2009;28(6):535-61.
7. Gomes CP, Kim TK, Wang K, He Y. The implications on clinical diagnostics of using microRNA-based biomarkers in exercise. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(6):76-72.
8. Polakovičová M, Musil P, Laczó E, Hamar D, Kyselovič J. Circulating MicroRNAs as potential biomarkers of exercise response. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1553.
9. Baggish AL, Hale A, Weiner RB, Lewis GD, Systrom D, Wang F, et al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol*. 2011;589(Pt 16):3983-94.
10. Xu T, Liu Q, Yao J, Dai Y, Wang H, Xiao J. Circulating microRNAs in response to exercise. *Scand J Med Sci Sport*. 2015;25(2):149-54.
11. Zhang M, Lygrissea K, Wanga J. Role of MicroRNA in Osteoarthritis. *J Arthritis*. 2017;6(2):239.
12. Yamasaki K, Nakasa T, Miyaki S, Ishikawa M, Deie M, Adachi N, et al. Expression of microRNA-146a in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1035-41.
13. Yang B, Kang X, Xing Y, Dou C, Kang F, Li J, et al. Effect of microRNA-145 on IL-1 β -induced cartilage degradation in human chondrocytes. *FEBS Lett*. 2014;588(14):2344-52.
14. Soyocak A, Kurt H, Ozgen M, Turgut Cosan D, Colak E, Gunes HV. miRNA-146a, miRNA-155 and JNK expression levels in peripheral blood mononuclear cells according to grade of knee osteoarthritis. *Gene*. 2017;627:207-211.
15. Zheng X, Zhao FC, Pang Y, Li DY, Yao SC, Sun SS GK. Downregulation of miR-221-3p contributes to IL-1 β -induced cartilage degradation by directly targeting the SDF1/CXCR4 signaling pathway. *J Mol Med [Internet]*. 2017;95(6):615-627. Available from: <https://rdcu.be/bVqml>
16. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Aertzblatt Int*. 2010;107(9):152-62.
17. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port*. 2015;28(1):99-106.
18. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthr Cartil*. 2018;26(3):319-325.
19. Tang X, Wang S, Zhan S, Niu J, Tao K, Zhang Y, et al. The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in China: Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):648-653.
20. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arikan V, DüNDAR Ü, Öksüz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int*. 2005;25(3):201-204.
21. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30.
22. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: Influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1659-1664.
23. Anderson AS, Loeser RF. Why is OA an age-related disease. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2010;24(1):1-18.
24. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2005;13(9):769-781.
25. Reynard LN. Analysis of genetics and DNA methylation in osteoarthritis: What have we learnt about the disease? *Semin Cell Dev Biol*. 2017;62:57-66.

26. Jeffries MA. Osteoarthritis year in review 2018: genetics and epigenetics. *Osteoarthr Cartil.* 2019;27(3):371-377.
27. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Maggi S, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017;96:54-57.
28. Francisco V, Pérez T, Pino J, López V, Franco E, Alonso A, et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: When the levee breaks. *J Orthop Res.* 2018;36(2):594-604.
29. Jin X, Wang BH, Wang X, Antony B, Zhu Z, Han W, et al. Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2017;25(7):1100-1106.
30. Garstang S V., Stitik TP. Osteoarthritis: Epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85:2-11.
31. Bennell KL, Wrigley T V., Hunt MA, Lim BW, Hinman RS. Update on the Role of Muscle in the Genesis and Management of Knee Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2013. p. 39(1):145-76.
32. Knoop J, Steultjens MPM, van der Leeden M, van der Esch M, Thorstensson CA, Roorda LD, et al. Proprioception in knee osteoarthritis: A narrative review. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(4):381-8.
33. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *J Am Med Assoc.* 2001;286(2):188-95.
34. Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, Channin D, Song J, Sharma L. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2632-6.
35. Van Rossom S, Wesseling M, Smith CR, Thelen DG, Vanwanseele B, Dieter VA, et al. The influence of knee joint geometry and alignment on the tibiofemoral load distribution: A computational study. *Knee.* 2019;26(4):813-823.
36. Gürer G, Bozbas GT, Tuncer T, Unubol AI, Ucar UG, Memetoglu OI. Frequency of joint hypermobility in Turkish patients with knee osteoarthritis: a cross sectional multicenter study. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(10):1787-1792.
37. Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, Schneider K, Schneider G, Emery CA. Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(8):515-19.
38. Amoako AO, Pujalte GGA. Osteoarthritis in young, active, and athletic individuals. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* 2014. p. 22;7:27-32.
39. Felson DT, Zhang Y. Smoking and osteoarthritis: A review of the evidence and its implications. *Osteoarthr Cartil.* 2015;23(3):331-3.
40. Gullahorn L, Lippiello L, Karpman R. Smoking and osteoarthritis: Differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. *Osteoarthr Cartil.* 2005;13(10):942-3.
41. Kong , Wang , Meng , Cao S. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cart.* 2017;25(6):809-816.
42. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: Pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res.* 2018;11:2189-2196.
43. Mary B. Goldring SRG. Osteoarthritis. *J ofCellularPhysiologyCellularPhysiol.* 2007;2013(3):626-634.
44. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life.* 2014;7(1):37-41.
45. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(213):34-40.
46. Day JS, Van Der Linden JC, Bank RA, Ding M, Hvid I, Sumner DR, et al. Adaptation of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology.* 2004;41(3-4):359-68.
47. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49.
48. Skou ST, Koes BW, Grønne DT, Young J, Roos EM. Comparison of three sets of clinical classification criteria for knee osteoarthritis: a cross-sectional study of 13,459 patients treated in primary care. *Osteoarthr Cartil.* 2019;28(2):167-172.

49. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-502.
50. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):549-56.
51. Arden N, Blanco F, Cooper C, Guermazi A, Hayashi D, Hunter D, et al. Clinical Features and Diagnosis of Osteoarthritis. In: *Atlas of Osteoarthritis.* 2014. p. 100-20.
52. Ozdemir F, Tukenmez O, Kokino S, Turan FN. How do marginal osteophytes, joint space narrowing and range of motion affect each other in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):516-22.
53. Holla JFM, Steultjens MPM, van der Leeden M, Roorda LD, Bierma-Zeinstra SMA, den Broeder AA, et al. Determinants of range of joint motion in patients with early symptomatic osteoarthritis of the hip and/or knee: An exploratory study in the CHECK cohort. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(4):411-9.
54. Ersoz M, Ergun S. Relationship between knee range of motion and Kellgren-Lawrence radiographic scores in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82(2):110-5.
55. Hilfiker R, Jüni P, Nüesch E, Dieppe PA, Reichenbach S. Association of radiographic osteoarthritis, pain on passive movement and knee range of motion: A cross-sectional study. *Man Ther.* 2015;20(2):361-5.
56. Joel A. Block. Rheumatology. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology.* Seventh Ed. China: Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman.; 2019. p. 1522-1528.
57. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: The effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(10):588-94.
58. Hurley M V. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25(2):283-98.
59. Lewek MD, Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Quadriceps femoris muscle weakness and activation failure in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2004;22(1):110-5.
60. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):433-9.
61. Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2013;40(4):821-36.
62. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RAB, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:51.
63. National CGCU. *Osteoarthritis: Care and Management in Adults.* UK; 2014.
64. Coutaux A. Non-pharmacological treatments for pain relief: TENS and acupuncture. *Jt Bone Spine.* 2017;84(6):657-661.
65. Bello AI, Crankson S, Adegoke BOA. Comparative Treatment Outcomes of Pre and Post-exercise TENS Application on Knee Osteoarthritis: A Preliminary Report. *Rehabil Process Outcome.* 2014;3:1-5.
66. Loyola-Sánchez A, Richardson J, MacIntyre NJ. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: A systematic review with meta-analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(9):1117-26.
67. Ferronato L, Cunha HM, Machado PM, Souza G dos S de, Limana MD, Avelar NCP de. Physical modalities on the functional performance in knee osteoarthritis: a systematic review. *Fisioter em Mov.* 2017;30(3):607-623.
68. Mizusaki Imoto A, Peccin S, Gomes Da Silva KN, De Paiva Teixeira LEP, Abrahão MI, Fernandes Moça Trevisani V. Effects of neuromuscular electrical stimulation combined with exercises versus an exercise program on the pain and the function in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Biomed Res Int.* 2013;2013:272018.
69. Alghadir A, Omar MTA, Al-Askar AB, Al-Muteri NK. Effect of low-level laser therapy in patients with chronic knee osteoarthritis: A single-blinded randomized clinical study. *Lasers Med Sci.* 2014;29(2):749-55.
70. Kheshie AR, Alayat MSM, Ali MME. High-intensity versus low-level laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2014;29(4):1371-6.

71. Wang C, Collet JP, Lau J. The Effect of Tai Chi on Health Outcomes in Patients with Chronic Conditions: A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2004;164(5):493-501.
72. Ahsin S, Saleem S, Bhatti AM, Iles RK, Aslam M. Clinical and endocrinological changes after electro-acupuncture treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Pain.* 2009;147(1-3):60-6.
73. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2011. p. 14(1):4-9.
74. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.* 2014;22(3):363-88.
75. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):465-74.
76. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2010;107(9):152-62.
77. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical Activity, Exercise and Physical Fitness Definitions for Health-Related Research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
78. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
79. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's recommendations for exercise preparticipation health screening. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(11):2473-9.
80. Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Maturitas.* 2017;106:48-56.
81. Fentem PH. ABC of Sports Medicine: Benefits of exercise in health and disease. *BMJ.* 1994;308(6939):1291-5.
82. Miller KR, McClave SA, Jampolis MB, Hurt RT, Krueger K, Landes S, et al. The Health Benefits of Exercise and Physical Activity. *Curr Nutr Rep.* 2016;5:204-212.
83. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(9):607-15.
84. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1154-62.
85. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: Anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today.* 1997;18(9):428-32.
86. Poole L, Hamer M, Wawrzyniak AJ, Steptoe A. The effects of exercise withdrawal on mood and inflammatory cytokine responses in humans. *Stress.* 2011;14(4):439-47.
87. Marks R. Knee Osteoarthritis and Exercise Adherence: A Review. *Curr Aging Sci.* 2012;5(1):72-83.
88. Van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RAB, Bijl D, Voorn TB, Bijlsma JWJ. Effectiveness of exercise in patients with osteoarthritis of hip or knee: Nine months' follow up. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(12):1123-30.
89. Petursdottir U, Arnadottir SA, Halldorsdottir S. Facilitators and Barriers to Exercising Among People With Osteoarthritis: A Phenomenological Study. *Phys Ther.* 2010;90(7):1014-25.
90. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1251-1260.
91. Bennell KL, Dobson F, Hinman RS. Exercise in osteoarthritis: Moving from prescription to adherence. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2014. p. 28(1):93-117.
92. de Rooij M, van der Leeden M, Cheung J, van der Esch M, Häkkinen A, Haverkamp D, et al. Efficacy of Tailored Exercise Therapy on Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis and Comorbidity: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res.* 2017;69(6):807-816.
93. Tuncer T. Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. *Turkish J Rheumatol.*

- 2012;27(1):001-017.
94. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;49(24):1554-7.
 95. Knoop J, Steultjens MPM, Roorda LD, Lems WF, van der Esch M, Thorstensson CA, et al. Improvement in upper leg muscle strength underlies beneficial effects of exercise therapy in knee osteoarthritis: Secondary analysis from a randomised controlled trial. *Physiother (United Kingdom)*. 2015;101(2):171-7.
 96. Huang L, Guo B, Xu F, Zhao J. Effects of quadriceps functional exercise with isometric contraction in the treatment of knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):952-959.
 97. Ferreira De Meneses SR, Hunter DJ, Young Docko E, Pasqual Marques A. Effect of low-level laser therapy (904 nm) and static stretching in patients with knee osteoarthritis: A protocol of randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; Effect of low-level laser therapy (904 nm) and static stretching in patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;14(16):252.
 98. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):622-36.
 99. Wellsandt E, Golightly Y. Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):151-159.
 100. Olivieri F, Lazzarini R, Babini L, Prattichizzo F, Rippo MR, Tiano L, et al. Anti-inflammatory effect of ubiquinol-10 on young and senescent endothelial cells via miR-146a modulation. *Free Radic Biol Med*. 2013;63:410-20.
 101. Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood*. 2006;108(9):3068-71.
 102. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJC. The long and short of microRNA. *Cell*. 2013;153(3):516-9.
 103. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
 104. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004. p. 116(2):281-97.
 105. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: Are the answers in sight? *Nat Rev Genet*. 2008;9(2):102-14.
 106. Meister G. Argonaute proteins: Functional insights and emerging roles. *Nat Rev Genet*. 2013;14(7):447-59.
 107. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003;425(6956):415-9.
 108. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*. 2003;17(24):3011-6.
 109. Kim VN. MicroRNA biogenesis: Coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(5):376-85.
 110. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642-55.
 111. Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: Contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat Rev Genet*. 2011;12(2):99-110.
 112. Miyaki S, Asahara H. Macro view of microRNA function in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(9):543-52.
 113. Chen LH, Chiou GY, Chen YW, Li HY, Chiou SH. MicroRNA and aging: A novel modulator in regulating the aging network. *Ageing Res Rev*. 2010;9:59-66.
 114. Okuhara A, Nakasa T, Shibuya H, Niimoto T, Adachi N, Deie M, et al. Changes in microRNA expression in peripheral mononuclear cells according to the progression of osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):446-57.
 115. Wu C, Tian B, Qu X, Liu F, Tang T, Qin A, et al. MicroRNAs play a role in chondrogenesis and osteoarthritis (review). *Int J Mol Med*. 2014;34(1):13-23.
 116. Jones SW, Watkins G, Le Good N, Roberts S, Murphy CL, Brockbank SMV, et al. The identification of differentially expressed microRNA in osteoarthritic tissue that modulate the production of TNF- α and MMP13. *Osteoarthr Cartil*. 2009;17(4):464-72.
 117. Díaz-Prado S, Cicione C, Muiños-López E, Hermida-Gómez T, Oreiro N, Fernández-López C, et al. Characterization of microRNA expression profiles in normal and osteoarthritic human

- chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;12(13):144.
118. Cong L, Zhu Y, Tu G. A bioinformatic analysis of microRNAs role in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2017;25(8):1362-1371.
 119. Sheedy FJ, O'Neill LAJ. Adding fuel to fire: MicroRNAs as a new class of mediators of inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:50-5.
 120. McAlinden A, Im G II. MicroRNAs in orthopaedic research: Disease associations, potential therapeutic applications, and perspectives. *J Orthop Res.* 2018;36(1):33-51.
 121. Zhang F, Wang J, Chu J, Yang C, Xiao H, Zhao C, et al. MicroRNA-146a induced by hypoxia promotes chondrocyte autophagy through Bcl-2. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(4):1442-53.
 122. Li J, Huang J, Dai L, Yu D, Chen Q, Zhang X, et al. MiR-146a, an IL-1 β responsive miRNA, induces vascular endothelial growth factor and chondrocyte apoptosis by targeting Smad4. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):75.
 123. Malemud C. MicroRNAs and Osteoarthritis. *Cells.* 2018;7(8):92.
 124. Li X, Gibson G, Kim JS, Kroin J, Xu S, van Wijnen AJ, et al. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis. *Gene.* 2011;480(1-2):34-41.
 125. Wang JH, Shih KS, Wu YW, Wang AW, Yang CR. Histone deacetylase inhibitors increase microRNA-146a expression and enhance negative regulation of interleukin-1 β signaling in osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21(12):1987-96.
 126. Seddiki N, Brezar V, Ruffin N, Lévy Y, Swaminathan S. Role of miR-155 in the regulation of lymphocyte immune function and disease. *Immunology.* 2014;142(1):32-8.
 127. Giannitti C, De Palma A, Pascarelli NA, Chelieschi S, Giordano N, Galeazzi M, et al. Can balneotherapy modify microRNA expression levels in osteoarthritis? A comparative study in patients with knee osteoarthritis. *Int J Biometeorol.* 2017;61(12):2153-2158.
 128. D'Adamo S, Alvarez-Garcia O, Muramatsu Y, Flamigni F, Lotz MK. MicroRNA-155 suppresses autophagy in chondrocytes by modulating expression of autophagy proteins. *Osteoarthr Cartil.* 2016;24(6):1082-91.
 129. Martinez-Sanchez A, Dudek KA, Murphy CL. Regulation of human chondrocyte function through direct inhibition of cartilage master regulator SOX9 by microRNA-145 (miRNA-145). *J Biol Chem.* 2012;287(2):916-24.
 130. Hu G, Zhao X, Wang C, Geng Y, Zhao J, Xu J, et al. MicroRNA-145 attenuates TNF- α -driven cartilage matrix degradation in osteoarthritis via direct suppression of MKK4. *Cell Death Dis.* 2017;8(10):3140.
 131. Noren Hooten N, Abdelmohsen K, Gorospe M, Ejiogu N, Zonderman AB, Evans MK. microRNA expression patterns reveal differential expression of target genes with age. *PLoS One.* 2010;5(5):10724.
 132. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res.* 2011;63:40-52.
 133. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthr Cartil.* 2005;13(1):28-33.
 134. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15(12):1833-40.
 135. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). *İlaç Ve Tedavi Derg.* 1999;22:18-23.
 136. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikol Dergisi.* 1989;23(7):3-13.
 137. Kapci EG, Uslu R, Turkcapar H, Karaoglan A. Beck depression inventory II: Evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. *Depress Anxiety.* 2008;25(10):104-10.
 138. Russell AP, Lamon S. Exercise, Skeletal Muscle and Circulating microRNAs. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 2015.
 139. Sapp RM, Shill DD, Roth SM, Hagberg JM. Circulating microRNAs in acute and chronic exercise: More than mere biomarkers. *Journal of Applied Physiology.* 2017.
 140. Radom-Aizik S, Zaldivar F, Leu SY, Adams GR, Oliver S, Cooper DM. Effects of Exercise

- on microRNA Expression in Young Males Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Clin Transl Sci.* 2012;5(1):32-8.
141. Sawada S, Kon M, Wada S, Ushida T, Suzuki K, Akimoto T. Profiling of Circulating MicroRNAs after a Bout of Acute Resistance Exercise in Humans. *PLoS One.* 2013;8(7):70823.
 142. Iliopoulos D, Malizos KN, Oikonomou P, Tsezou A. Integrative MicroRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks. *PLoS One.* 2008;3(11):3740.
 143. Beyer C, Zampetaki A, Lin NY, Kleyer A, Perricone C, Iagnocco A, et al. Signature of circulating microRNAs in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):18.
 144. Pereira D, Severo M, Ramos E, Branco J, Santos RA, Costa L, et al. Potential role of age, sex, body mass index and pain to identify patients with knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(2):190-198.
 145. Hunt MA, Keefe FJ, Bryant C, Metcalf BR, Ahamed Y, Nicholas MK, et al. A physiotherapist-delivered, combined exercise and pain coping skills training intervention for individuals with knee osteoarthritis: A pilot study. *Knee.* 2013;20(2):106-12.
 146. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):355-69.
 147. Martin KR, Kuh D, Harris TB, Guralnik JM, Coggon D, Wills AK. Body mass index, occupational activity, and leisure-time physical activity: An exploration of risk factors and modifiers for knee osteoarthritis in the 1946 British birth cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:219.
 148. Li X, Kroin JS, Kc R, Gibson G, Chen D, Corbett GT, et al. Altered spinal MicroRNA-146a and the microRNA-183 cluster contribute to osteoarthritic pain in knee joints. *J Bone Miner Res.* 2013;28(12):2512-22.
 149. K.M. Fisch, R.Akagi, Alvarez-Garcia O, Teramura T. Integrative omics profiling reveals dysregulated novel pathways mediated by microRNAs and DNA methylation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;.
 150. De Palma A, Cheleschi S, Pascarelli NA, Giannotti S, Galeazzi M, Fioravanti A. Hydrostatic pressure as epigenetic modulator in chondrocyte cultures: A study on miRNA-155, miRNA-181a and miRNA-223 expression levels. *J Biomech.* 2018;66:165-169.
 151. Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, Ishikawa M, Nishitani K, Ito H, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):86.
 152. Liu C1, Ren S1, Zhao S2 WY. LncRNA MALAT1/MiR-145 Adjusts IL-1 β -Induced Chondrocytes Viability and Cartilage Matrix Degradation by Regulating ADAMTS5 in Human Osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2019;60(11):1081-1092.
 153. Zhou J, Sun J, Markova DZ, Li S, Kepler CK, Hong J, et al. MicroRNA-145 overexpression attenuates apoptosis and increases matrix synthesis in nucleus pulposus cells. *Life Sci.* 2019;221:274-283.
 154. Wang GD, Zhao XW, Zhang YG, Kong Y, Niu SS, Ma LF, et al. Effects of miR-145 on the inhibition of chondrocyte proliferation and fibrosis by targeting TNFRSF11B in human osteoarthritis. *Mol Med Rep.* 2017;15(1):75-80.
 155. Xu J, Liu Y, Deng M, Li J, Cai H, Meng Q, et al. MicroRNA221-3p modulates Ets-1 expression in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis of temporomandibular joint. *Osteoarthr Cartil.* 2016;24(11):2003-2011.
 156. Quero L, Tiaden AN, Hanser E, Roux J, Laski A, Hall J, et al. miR-221-3p Drives the Shift of M2-Macrophages to a Pro-Inflammatory Function by Suppressing JAK3/STAT3 Activation. *Front Immunol.* 2020;10:3087.
 157. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Effectiveness of exercise for osteoarthritis of the knee: A review of the literature. *World J Orthop.* 2011;2(5):37-42.
 158. Oliveira AMI de, Peccin MS, Silva KNG da, Teixeira LEP de P, Trevisani VFM. Impact of exercise on the functional capacity and pain of patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):876-82.
 159. Pelland L, Brosseau L, Wells G, MacLeay L, Lambert J, Lamothe C, et al. Efficacy of strengthening exercises for osteoarthritis (Part I): A meta-analysis. *Phys Ther Rev.* 2004;9(2):77-108.
 160. Chang SY, Lin YJ, Hsu WC, Hsieh LF, Lin YH, Chang CC, et al. Exercise Alters Gait Pattern but Not Knee Load in Patients with Knee Osteoarthritis. *Biomed Res Int.* 2016;2016: 12.

161. Kabiri S, Halabchi F, Angoorani H, Yekaninejad S. Comparison of three modes of aerobic exercise combined with resistance training on the pain and function of patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Phys Ther Sport*. 2018;32:22-28.
162. Brosseau L, Taki J, Desjardins B, Thevenot O, Fransen M, Wells GA, et al. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part two: Strengthening exercise programs. *Clin Rehabil*. 2017;31(5):596-611.
163. Bellamy N. WOMAC: A 20-year experiential review of a patient-centered self-reported health status questionnaire. *Journal of Rheumatology*. 2002. p. 29(12):2473-6.
164. Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G, Guler-Uysal F. Validity, reliability, and comparison of the WOMAC osteoarthritis index and Lequesne algofunctional index in Turkish patients with hip or knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(7):749-56.
165. Alghadir AH, Anwer S, Iqbal ZA. The psychometric properties of an Arabic numeric pain rating scale for measuring osteoarthritis knee pain. *Disabil Rehabil*. 2016;38(24):2392-7.
166. Dijkers M. Comparing quantification of pain severity by verbal rating and numeric rating scales. *J Spinal Cord Med*. 2010;33(3):232-42.
167. Rathbun AM, Stuart EA, Shardell M, Yau MS, Baumgarten M, Hochberg MC. Dynamic Effects of Depressive Symptoms on Osteoarthritis Knee Pain. *Arthritis Care Res*. 2018;70(1):80-88.
168. Fransen M, Nairn L, Winstanley J, Lam P, Edmonds J. Physical activity for osteoarthritis management: A randomized controlled clinical trial evaluating hydrotherapy or Tai Chi classes. *Arthritis Care Res*. 2007;57(3):407-14.
169. Kelley GA, Kelley KS. Exercise reduces depressive symptoms in adults with arthritis: Evidential value. *World J Rheumatol*. 2016;6(2):23-29.
170. Sami Küçükşen HY, Karahan AY, Bağcı S. The Prevalence of Depression and Its Relevance to Clinical and Radiological Characteristics among Older Adults with Knee Osteoarthritis. *Clin Med Res (New York, NY)*. 2014;3(2):25-30.
171. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu Ö. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):166-71.
172. Woo J, Lau E, Lee P, Kwok T, Lau WCS, Chan C, et al. Impact of osteoarthritis on quality of life in a Hong Kong Chinese population. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2433-8.

EKLER

EK 1: HASTA DEMOGRAFİK VERİ FORMU

HASTA DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

ADI-SOYADI :

CİNSİYETİ : KADIN ERKEK

DOĞUM TARİHİ :

MESLEĞİ :

EĞİTİM DURUMU : OKURYAZAR İLKOKUL ORTAOKUL LİSE ÜNİVERSİTE

MEDENİ DURUM : EVLİ BEKAR

BKİ(Kg/m²) :

BOY :

KİLO :

FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU : SEDANter AKTİF

OA TANISI ALDIĞI TARİH :

SİGARA : KULLANIYOR KULLANMIYOR

ALKOL : KULLANIYOR KULLANMIYOR

SABAH TUTUKLUĞU : 15 dakikadan az 15-30 dakika 30 dakikadan fazla

MEDİKAL TEDAVİ ALIYOR MUSUNUZ? EVET HAYIR

Evet ise;

.....

DAHA ÖNCE OPERASYON GEÇİRDİNİZ Mİ? EVET HAYIR

Evet ise;

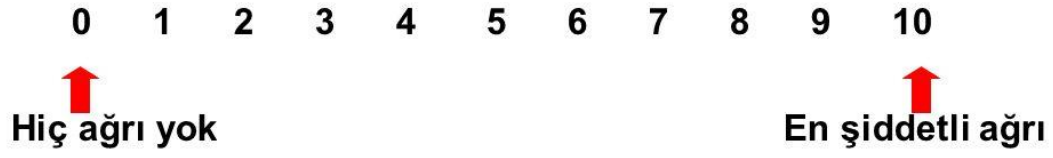
GENETİK BAŞKA BİR HASTALIĞINIZ VAR MI? EVET HAYIR

Evet ise;

EK 2: NRS

BASİT SAYISAL NUMARALAMA SKALASI

0-10 arasında ağrınızın şu andaki şiddetini belirleyen numarayı seçiniz:



EK 3: WOMAC

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

İsim: _____ Tarih: _____

Açıklama: Lütfen her kategoride belirtilen aktiviteler için ağrı / zorlanma derecenize 0 ile 4 arasında bir puan verin: 0 = Yok, 1 = Hafif, 2 = Orta, 3 = Şiddetli, 4 = Çok şiddetli

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

Ağrı	Düz zeminde yürümekle ağrı	0	1	2	3	4
	Merdiven inip çıkmakla ağrı	0	1	2	3	4
	Gece yatakta ağrı	0	1	2	3	4
	Oturmak veya uzanmakla ağrı	0	1	2	3	4
	Ayakta durmakla ağrı	0	1	2	3	4
Sertlik	Sabah ilk yürüme sırasında sertlik	0	1	2	3	4
	Gün içinde oturma, uzanma, istirahat sonrası sertlik	0	1	2	3	4
Fiziksel fonksiyon	Merdiven inme	0	1	2	3	4
	Merdiven çıkma	0	1	2	3	4
	Otururken ayağa kalkma	0	1	2	3	4
	Ayakta durma	0	1	2	3	4
	Yere eğilme (çömelme)	0	1	2	3	4
	Düz zemin üzerinde yürüme	0	1	2	3	4
	Arabaya inme-binme	0	1	2	3	4
	Alışveriş yapma	0	1	2	3	4
	Çorap giyme	0	1	2	3	4
	Çorap çıkartma	0	1	2	3	4
	Yataktan kalkma	0	1	2	3	4
	Yatakta uzanma	0	1	2	3	4
	Banyo küvetine girme-çıkma	0	1	2	3	4
	Oturma	0	1	2	3	4
	Tuvalete girme-çıkma	0	1	2	3	4
	Ağır ev işleri	0	1	2	3	4
Hafif ev işleri	0	1	2	3	4	

Toplam puan: _____ / 96 = _____%

Yorumlar (hekim / araştırmacı tarafından doldurulacak):

EK 4: SF-36

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

B1

1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel ₁ Çok iyi ₂ İyi ₃ Orta ₄ Kötü ₅

B2

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden Çok daha iyi ₁ Biraz iyi ₂ Hemen hemen aynı ₃ Biraz daha kötü ₄ Çok daha kötü ₅

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

B3

	Evet, Çok Kısıtlı <input type="checkbox"/> ₁	Evet, Biraz Kısıtlı <input type="checkbox"/> ₂	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil <input type="checkbox"/> ₃
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
7) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
9) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
10) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
11) Yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

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

B4

	Evet <input type="checkbox"/> ₁	Hayır <input type="checkbox"/> ₂
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

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

B5

	Evet <input type="checkbox"/> ₁	Hayır <input type="checkbox"/> ₂
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

B6 20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Çok Az	Orta Derecede	Epeyce	Çok Fazla
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

B7 21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı	Çok Az	Hafif	Orta	Çok	Pek Çok
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

B8 22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Biraz etkiledi	Orta Derecede	Epey Etkiledi	Çok Etkiledi
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

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

B9

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
24) Çok sınırlı bir oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
27) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

B10 32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli	Çoğu zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

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

B11

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emim değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
36) Sağlığım mükemmeldir.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

EK 5: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
 (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
 (1) Gelecek için karamsarım.
 (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
 (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
 (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
 (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 (3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
 (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
 (1) Kendimden pek memnun değilim.
 (2) Kendime kızgınım.
 (3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
 (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
 (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
 (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
 (2) Kendimi öldürmek isterdim.
 (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
 (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
 (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
 (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
 (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
 (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğini kaybetmedim.
 (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
 (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
 (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
 (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
 (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
 (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
 (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
 (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
 (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
 (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
 (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
 (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
 (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
 (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
 (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
 (2) Her şey beni yoruyor.
 (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
 (1) Eskisinden daha iştahsızım.
 (2) İştahım çok azaldı.
 (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
 (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
 (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
 (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
 (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
 (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
 (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
 (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
 (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
 (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
 (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
 (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
 (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam skor:

Beck depresyon ölçeği değerlendirme puanları

Değerlendirme	Puan
Normal	1-10
Orta derecede duygu durum rahatsızlığı	11-16
Klinik olarak depresyon	17-20
Orta düzeyde depresyon	21-30
Ciddi düzeyde depresyon	31-40
Ağır depresyon	41-63

EK 6: ETİK KURUL İZİNİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Osteoartrit Hastalarında Egzersizin MikroRNA ve MRNA Ekspresyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/244

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.07.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	19.07.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	19.07.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	15.000 tlı Çalışma Bütçesi Sağlık Bilimler Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi Tarafından Karşılacaktır.				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-13-	Tarih: 23.07.2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Mfd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Mfd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Mfd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

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

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Fulya Senem KARAAHMETOĞLU

Doğum yeri ve tarihi: Giresun -24.11.1994

Uyruğu: T.C

İletişim adresi ve telefonu: fulyakaraahmet@gmail.com / 0538 310 12 99

Yabancı dili: İngilizce

Eğitim Durumu

Yüksek lisans: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya

Lisans: Marmara Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Lise: Giresun Keşap Anadolu Öğretmen Lisesi

İlköğretim: Giresun Gazipaşa İlköğretim Okulu

Yayınları

Projeleri

Katıldığı Seminerler